

## EFECTELE TRATAMENTULUI CU INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE AI ANGIOTENSINEI ȘI BETABLOCANȚI, ASUPRA RISCULUI CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI CRONIC - EXPERIENȚA UNUI CENTRU DE DIALIZĂ

CRINA CLAUDIA RUSU<sup>1</sup>, FLORIN ANTON<sup>2</sup>, IOAN MIHAI PAȚIU<sup>3</sup>,  
MIRELA GHERMAN CĂPRIOARĂ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra Nefrologie, UMF Cluj, Spitalul Clinic Județean Cluj

<sup>2</sup>Catedra Medicală I, UMF Cluj, Spitalul Clinic Județean Cluj

<sup>3</sup>Centrul de Dializă Nefromed Cluj

### Rezumat

*Morbiditatea cardiovasculară este primul factor care influențează supraviețuirea la pacienții hemodializați cronic, de aceea este necesară o evaluare permanentă a riscului cardiovascular și a eficienței metodelor terapeutice. Studiul a urmărit frecvența utilizării tratamentului cu IECA asociat cu betablocante la pacienții hemodializați cronic, frecvența evenimentelor cardiovasculare și a deceselor la acești pacienți sub tratament cu IECA și betablocante și efectele acestor terapii asupra unor factori de risc cardiovascular și a potasemiei.*

**Pacienți și Metodă:** Au fost investigați 106 pacienți hemodializați cronic și s-au selecționat 58 sub tratament cu betablocante±IECA. S-au format două grupuri: grup A: 36 de pacienți tratați cu betablocante și grup B: 22 de pacienți tratați cu IECA și betablocante. S-au înregistrat: la inițierea studiului date clinice și biologice, inclusiv prezența DZ, antecedentele de boli cardiovasculare, unii factorii de risc cardiovascular. S-au realizat subgrupuri în funcție de sex, vârstă, prezența DZ și a antecedentelor de boală cardiovasculară. Grupurile s-au urmărit 24 luni și s-au înregistrat decesele și evenimentele cardiovasculare: angina pectorală, inclusiv infarctul miocardic acut, manifestări de arteriopatie periferică, accidente vasculare cerebrale. Grupurile și subgrupurile realizate s-au analizat comparativ.

**Rezultate:** Frecvența utilizării tratamentului cu IECA a fost redusă: 20,75%. Nu au fost diferențe semnificative ale frecvenței evenimentelor cardiovasculare și deceselor între grupurile și subgrupurile cu și fără tratament cu IECA. TAs a fost mai mică și albumina serică mai mare la pacienții tratați asociat: betablocante cu IECA ( $p=0,05$  pentru TAs și  $p=0,08$  pentru albuminemie la compararea mediilor din grupurile A și B, respectiv  $p=0,02$  pentru TAs și  $p=0,05$  pentru albuminemie la compararea mediilor din subgrupurile peste 50 ani). Valoarea medie a potasemiei nu a atins în nici unul din grupuri nivele de risc și nu s-au înregistrat diferențe semnificative între grupuri.

**Concluzii:** Asocierea terapeutică betablocante-IECA a fost mai puțin frecvent utilizată la pacienții urmăriți. Această asociere, chiar dacă nu reduce semnificativ numărul de evenimente cardiovasculare și de decese, pe perioada urmărită, comparativ cu utilizarea izolată a betablocantelor, scade semnificativ TAs și se asociază cu o albumină serică mai mare. Potasemia nu a fost semnificativ modificată la asocierea IECA la medicația betablocantă.

**Cuvinte cheie:** beta blocante, IECA, risc cardiovascular, deces, hemodializă.

**Abrevieri:** IECA-inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, DZ-diabet zaharat, TA-tensiune arterială.

## EFFECTS OF ACEI AND BETA-BLOCKER THERAPY ON CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONICALLY HEMODIALYZED PATIENTS

### Abstract

**Background:** Cardiovascular morbidity is the first factor that influences survival in chronically hemodialyzed patients. For this reason a permanent evaluation of cardiovascular risk and of efficient therapeutic methods are necessary. This study followed the cardiovascular events and deceased frequency in chronically hemodialyzed patients under ACEI and beta-blocker therapy, in our region. We also followed, the effects of these therapies on some cardiovascular risk factors and on plasma potassium and we registered the use frequency of the study medication in the chronically hemodialyzed patients.

**Methods:** 106 chronically hemodialyzed patients were investigated; among these 58 patients were selected, under beta-blocker±ACEI therapy. Two groups were formed: group A: 36 patients under beta-blocker therapy and group B: 22 patients under ACEI and beta-blocker therapy. Clinical and biological data were also recorded when the study started, including diabetes mellitus, cardiovascular history, some cardiovascular risk factors. Taking into consideration the age, sex, diabetes mellitus and cardiovascular history presence, we formed the subgroups. We followed the groups for 24 month and we noted the deceased and the cardiovascular events frequency: angina pectoris, including acute myocardial infarction, peripheral arterial disease events, stroke. We analyzed the groups and subgroups by comparison.

**Results:** The frequency use of ACEI therapy was not frequent: 20,75%. No significant differences in the frequency of CE, or deceased number, were found between the groups and subgroups with and without ACEI therapy. Among the monitored cardiovascular risk factors, only SBP was lower and the serum albumin levels was higher in patients under association ACEI betablockers therapy ( $p=0,05$  for SBP and  $p=0,08$  for serum albumin, if mean values were compared between groups A and B, respectively  $p=0,02$  for SBP and  $p=0,05$  for serum albumin if mean values was compared between subgroup older than 50 years). The mean value of serum potassium did not reach dangerous levels in either group, and there were no significant differences between two groups.

**Conclusion:** The therapeutic beta-blockers-ACEI association was rarely use in our chronically hemodialyzed patients. Even if this therapeutic association didn't significantly reduce the cardiovascular events and deceased number, in that period, when we compared it with isolated betablockers use, it significantly decreased BP, and it was associated with a higher serum albumin. The mean value of serum potassium was not significantly modified in ACEI beta-blockers association groups.

**Keywords:** betablockers, ACEI, cardiovascular risk, decease, hemodialysis.

Abbreviation: ACEI-angiotensin converting enzyme inhibitors, SBP-systolic blood pressure.

### Introducere

Morbiditatea cardiovasculară este primul factor care influențează supraviețuirea la pacienții hemodializați cronic. Scăderea riscului cardiovascular este astfel o prioritate absolută. Factorii de risc cardiovascular tradiționali (vârsta avansată, prezența diabetului zaharat, sexul masculin, HTA, obezitatea, prezența antecedentelor de boală cardiovasculară etc.), par să fie responsabili doar

de aproximativ 50% din morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea la acești pacienți [1]. S-au descris factori de risc non-tradiționali, cum ar fi: augmentarea stresului oxidativ, un grad redus de inflamație prezent continuu, (legat de abordul vascular, membrana de hemodializă) [2], hiperhidratarea, hiperhomocisteinemia, anemia, malnutriția, exprimată prin numeroși indicatori nutriționali (antropometrice: indicii de masă corporeală (IMC) și biologici: albumina serică, colesterolemia etc.). Reducerea albuminei serice, ca indicator al stării de nutriție, s-a corelat cu mortalitatea generală și cu morbiditatea cardiovasculară la pacienții hemodializați cronic [3]. S-au urmărit în numeroase studii efectuate la acești pacienți efectele

Articol intrat la redacție în data de: 30.06.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 20.08.2009

Acceptat în data de: 14.09.2009

Adresa pentru corespondență: ccrinapopa@yahoo.com

tratamentului cu IECA, asupra hipertrofiei ventriculului stâng [4,5] și a disfuncției acestuia. S-a remarcat în unele studii și reducerea stresului oxidativ sub această terapie și astfel influențarea procesului cronic inflamator [6,7]. Puține evidențe directe au urmărit efectul medicației cardioprotectoare (betablocante, IECA, antagoniști de receptori de angiotensină 2, statine, antiagregante) asupra unor factori de risc cardiovasculari nontradiționali și asupra mortalității la pacienții hemodializați cronic și în unele studii influențarea mortalității acestor pacienți a fost relevantă doar pentru betablocante [8,9,10]. Pe de altă parte, pacienții hemodializați cronic din zona Transilvaniei, au anumite particularități (frecvența mai redusă a diabetului zaharat ca și boală de bază și vârsta mai tânără cu 10 ani), care ar putea determina aspecte diferite față de alți pacienți din țară și străinătate, legate de factorii de risc cardiovascular, de frecvența evenimentelor cardiovasculare (ECV) și a numărului de decese.

### Scop

Studiul de față și-a propus, urmărirea, la pacienții hemodializați cronic în zona noastră, a frecvenței utilizării tratamentului cu IECA și betablocante, a frecvenței deceselor și evenimentelor cardiovasculare sub tratament cu IECA și betablocante, a **hiperpotasemiei secundare** și a relației unor factori de risc cardiovascular cu aceste tratamente.

### Metodă

S-a realizat un studiu observațional pe un grup de 58 pacienți sub tratament cu betablocante ± IECA selecționați din rândul a 106 pacienți hemodializați cronic la Centrul de Dializă Nefromed Cluj. Criteriul de includere a fost

prezența terapiilor urmărite (IECA+beta blocante), cel puțin 6 luni anterior inițierii studiului (32,8±14,2 **luni grupul A** și 20,0±12,1 **luni grupul B**). **Criteriile de excludere au fost:** infecțiile sau inflamațiile acute și neoplaziile. S-au format două grupuri în funcție de medicația utilizată: grup A: 36 pacienți sub tratament cu betablocante, grup B: 22 pacienți sub tratament asociat IECA și betablocante. S-au înregistrat: la inițierea studiului (o singură determinare) date clinice și biologice: date demografice (vârstă, sex), diagnosticul complet, inclusiv prezența diabetului zaharat și nefropatia de bază, antecedente de boli cardiovasculare (angină pectorală, inclusiv infarctul miocardic acut, manifestări de arteriopatie periferică, accidente vasculare cerebrale), durata tratamentului prin hemodializă (HD) (luni), TA sistolică (TAs) și TA diastolică (Tad) predialitică în poziție culcată, după 5 minute de repaus (mmHg), greutate (G-kg) înregistrată la sfârșitul sesiunilor de hemodializă, înălțime (H-m), plusul ponderal interdialitic (kg), albumina serică (g/dl), uree serică predialitică (mg/dl) și postdialitică (mg/dl), creatinina serică predialitică, colesterol total (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), trigliceride (mg/dl), proteina C reactivă (CRP) (mg/dl) ca marker al procesului inflamator, albumina serică (g/dl). Datele biologice s-au obținut din probe de sânge prelevate a jeun. S-au mai urmărit caracteristicile sesiunilor de HD: membranele utilizate de polisulfonă, durata medie a sesiunilor de HD: 4,5±0,6 ore. S-au calculat: eficiența sesiunilor de HD prin formula:  $Kt/V = 0,024 \cdot (100 - 100 \cdot \text{uree postdialitică (mg/dl)} / \text{uree predialitică (mg/dl)}) - 0,27$ , considerându-se eficiente la un  $Kt/V \geq 1,2$ , Indicele de masă corporală (IMC):  $IMC = (\text{greutate (kg)} / \text{înălțime}^2 (\text{m}^2))$ , LDL-colesterol = colesterol total - (HDL-col. + TG/5) (formula Friedewald), TA pulsată sau diferențială:  $TA_p = TAs - Tad$  (mmHg). Cele două grupuri au fost urmărite 24 luni și s-au

**Tabel I.** Caracteristicile clinico-biologice ale pacienților din grupul A și B.

Parametru	Grup A (n=36)	Grup B (n=22)	p+
*Vârsta ( ani )	56,4±12,7	57,8±10,9	NS
Sex F:M	2:3	2:3	
*Durata tratament HD (luni)	90,2±66,7	54,1±40,6	
#Prezența ACV (%)	64,7	40,9	NS
#Prezența DZ (%)	5,55	13,63	
*IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,7±4,5	25,4±6,3	NS
*TA sistolică (mmHg)	140,0±17,4	128,8±21,2	0,05
*TA diastolică (mmHg)	78,4±11,2	83,2±8,6	NS
*TA pulsată (mmHg)	50,4±13,2	56,75±11,8	NS
*Plusul ponderal (kg)	3,1±1,2	3,2±1,1	
*CRP (mg/l)	0,91±1,2	0,66±0,9	NS
*Albumina serică g/dl	4,01±0,9	4,13±0,2	0,08
*HDL-colesterol (mg/dl)	46,7±12,7	46,5±15,7	NS
*LDL-colesterol (mg/dl)	78,2±35,4	86,1±35,1	NS
*Colesterol total (mg/dl)	159,4±34,9	166,2±39,1	NS
*Trigliceride (mg/dl)	172,3±684,6	167,8±80,2	NS
*Potasemia mEq/l	5,62±0,9	5,71±0,7	NS
Kt/V	1,38±0,2	1,27±0,2	NS

HD: hemodializa, ACV: antecedente de boală cardiovasculară, DZ: diabet zaharat, IMC: indicele de masă corporală, Kt/V-coeficient de apreciere a eficienței sesiunilor de hemodializă, CRP: proteina C reactivă, F feminin, M masculin

p+-testul t student sau Man Withney Rank Sum Test

\*media±deviația standard

#proporția indivizilor cu anumite condiții date

înregistrat evenimentele cardiovasculare: angina pectorală, inclusiv infarctul miocardic acut, manifestări de arteriopatie periferică, accidente vasculare cerebrale, numărul de decese. S-a urmărit comparativ în cele două grupuri: frecvența ECV, frecvența deceselor și a hiperpotasemiei. Ulterior s-au analizat comparativ aceiași parametri pe subgrupuri realizate în funcție de sex (masculin și feminin), vârsta >50 ani, prezența DZ, antecedente cardiovasculare pozitive. Pentru analiza statistică s-a utilizat programul Sigma Stat versiunea 11. Datele au fost prezentate ca medii  $\pm$  SD. Comparările între grupuri s-au realizat utilizând testul t student și Man Withney Rank Sum Test. Pentru corelarea unor parametri s-a utilizat regresia liniară. S-a considerat semnificativ statistic  $p < 0,05$ .

### Rezultate

Frecvența utilizării tratamentului cu betablocante a fost de: 54,71%, iar a tratamentului asociat betablocante și IECA a fost de 20,75%.

Caracteristicile celor două grupuri sunt redată în tabelul nr.I.

În grupul A s-au identificat următoarele tipuri de nefropatii care au determinat insuficiență renală cronică: 30,5 % glomerulonefrite cronice, 5,5 % nefropatii diabetice, 27,7 % nefropatii cronice înclasiabile, 19,4 % nefropatii tubulo-interstițiale, 16,6% alte tipuri de nefropatii. În grupul B s-au înregistrat: 22,7% glomerulonefrite cronice, 13,6% nefropatii diabetice, 31,8% nefropatii cronice înclasiabile, 18,2 % nefropatii tubulo-interstițiale, 13,6% alte tipuri de nefropatii.

Dintre factorii de risc c-v urmăriți, doar TAS este semnificativ statistic mai mică în grupul B ( $128,82 \text{ mmHg} \pm 21,18$  vs.  $140,0 \text{ mmHg} \pm 17,3$   $p=0,05$ ) (fig.1). Albumina serică este mai mare, în grupul B, dar fără să atingă semnificația statistică ( $4,13 \text{ g/dl} \pm 0,25$  vs.  $4,0 \text{ g/dl} \pm 0,25$   $p=0,08$  (fig. 2).

Valoarea medie a potasemiei nu a atins în nici unul din grupuri nivele de risc, nici nu s-au înregistrat diferențe semnificative între grupuri ( $5,6 \text{ mEq/l} \pm 0,9$  grup A vs.  $5,7 \text{ mEq/l} \pm 0,7$  grup B).

Compararea frecvenței ECV și a numărului de decese între grupurile A și B și pe subgrupuri realizate pe sexe, vârsta >50 ani, prezența ACV, după excludere

pacienți cu diabet zaharat, este redată în tabelul nr. II.

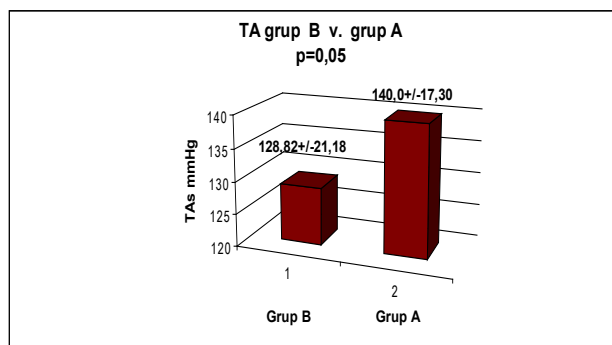


Fig.1. Media valorilor TAS în grupul tratat cu IECA și betablocante versus grupul tratat izolat cu betablocante.

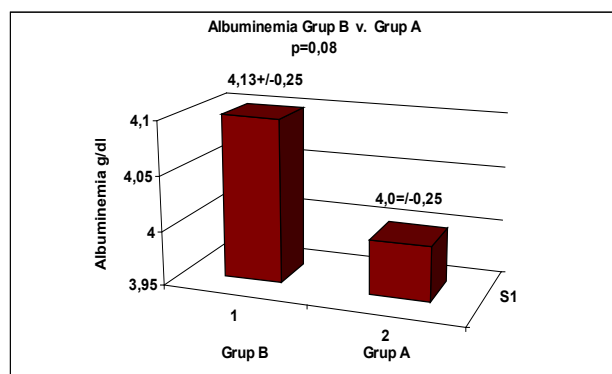


Fig.2. Media valorilor albuminemia în grupul tratat cu IECA și betablocante versus grupul tratat izolat cu betablocante.

Frecvența ECV și frecvența deceselor nu au diferit semnificativ, între cele două grupuri și între subgrupuri. Analiza relației factori de risc cardiovascular - medicația de studiu, a relevat pe subgrupuri doar la vârsta >50 ani, în grupul B versus grup A, albumina serică semnificativ mai mare ( $4,1 \pm 0,2 \text{ g/dl}$  vs.  $3,9 \pm 0,2 \text{ g/dl}$ ,  $p=0,05$ ) și valori TAS și TAd semnificativ mai mici (pt. TAS:  $126,3 \pm 21,3 \text{ mmHg}$  vs.  $142,5 \pm 17,6 \text{ mmHg}$ ,  $p=0,02$  respectiv TAd:  $76,5 \pm 9,8 \text{ mmHg}$  vs.  $85,3 \pm 9,3 \text{ mmHg}$ ,  $p=0,01$ )

Indicatorii clinico-biologici pentru ceilalți factori de risc c-v urmăriți (parametri lipidici, alți indicatori nutriționali, valoarea CRP și plusul ponderal) nu au

**Tabel II.** Frecvența evenimentelor cardiovasculare și a numărului de decese în grupurile și subgrupurile tratate cu IECA și betablocante versus grupurile și subgrupurile tratate izolat cu betablocante.

parametru	grup	Frecvența ECV (%)	p+	Frecvența decese (%)	p+
Grup total	A v. B	44,4 v. 45,4	NS	11,1 v. 13,6	NS
Vârsta >50 ani	A v. B	46,6 v. 47,8	NS	17,4 v. 20,0	NS
Sex feminin	A v. B	42,8 v. 55,5	NS	7,1 v. 11,1	NS
Sex masculin	A v. B	50,0 v. 30,8	NS	15,0 v. 15,4	NS
Absența DZ	A v. B	45,4 v. 42,1	NS	11,7 v. 9,0	NS
Prezența ACV	A v. B	63,6 v. 55,5	NS	20,0 v. 22,2	NS

ACV: antecedente cardiovasculare, ECV: eveniment cardiovascular

NS: nesemnificativ statistic

p+ testul t student sau Man Withney Rank Sum Test



prezentat variații semnificative între cele două grupuri, nici la analiza pe subgrupuri. Nu s-a putut stabili o corelație, utilizând regresia liniară, între nivelul CRP și albuminemie în nici unul din grupuri sau subgrupuri.

### Discuții

Frecvența mare a evenimentelor cardiovasculare înregistrate în cele două grupuri (peste 40% în fiecare) subliniază impactul major al patologiei cardiovasculare asupra acestei categorii de populații. Dintr-un număr total de pacienți urmăriți, (n=106), 54,7 % erau sub tratament cu betablocante și doar 20,7 % primeau terapie combinată IECA și betablocante, un număr mult mai redus decât frecvența ECV, fenomen remarcat și în alte studii [11]. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între frecvența ECV și frecvența deceselor, între cele două grupuri și nici între subgrupuri, posibil să fie prezente după o perioadă de urmărire mai lungă. S-a remarcat însă, în grupul și subgrupurile tratate asociat cu IECA, frecvența constant mai mare a deceselor și inconstant mai mare a evenimentelor cardiovasculare (fără semnificație statistică), cu excepția subgrupurilor cu pacienți nedibetici, unde frecvențele urmărite au fost mai mari în grupurile tratate izolat cu betablocante (fără semnificație statistică). Frecvența DZ este de 2,5 ori mai mare în rândul celor tratați asociat cu IECA. Este posibil ca diabetul zaharat să fi influențat în cea mai mare măsură această variație, întrucât este cunoscută creșterea semnificativă a morbidității cardiovasculare și mortalității la pacienți diabetici, prin riscul cardiovascular suplimentar pe care îl aduce această boală în orice grup populațional [6].

Urmărirea relației medicației de studiu cu factorii de risc cardiovascular a relevat doar modificări semnificative ale albuminei serice (mai mare la asociere IECA, în special la pacienți vârstnici) și ale TA (TAs mai mică la asociere IECA, iar la cei peste 50 ani chiar și TAd este semnificativ mai mică la asociere IECA).

S-a demonstrat efectul antiinflamator și antioxidant al IECA [7], dar la nivelul markerilor direcți ai procesului inflamator, deși valoarea CRP a fost mai mică sub IECA, nu s-au semnalat diferențe semnificative. Posibil mai intervin și alți factori în determinarea nivelului acesteia. Relația inversă inflamație-nutriție la pacienții hemodializați cronic [2,3], exprimată prin albuminemie crescută-CRP redus, nu s-a evidențiat la pacienții urmăriți, întrucât albumemia este semnificativ mai mare, dar CRP nu este semnificativ mai mic, la asociere IECA. Nu s-a putut stabili nici o corelație între albumina serică și CRP, nici pentru un grup sau subgrup. Albumemia pare să fie condiționată și prin alți factori la pacienții urmăriți. Corecția TA prin asocierea IECA-beta blocante a fost semnificativă, iar beneficiile obținerii unor valori TA, în limitele recomandate, asupra morbidității cardiovasculare și supraviețuirii sunt mult analizate la această categorie de pacienți [12,13].

A fost remarcată reducerea plusului ponderal

prin acțiunea IECA asupra centrului setei, la pacienții hemodializați cronic, prin intermediul blocării angiotensinei, dar se pare că acest efect dispăre la un tratament prin hemodializă de peste 6 luni [14]. La pacienții urmăriți, la care durata medie de tratament prin hemodializă a fost de peste 90 luni în grupul A, respectiv peste 54 luni în grupul B, nu s-a înregistrat o reducere semnificativă a plusului ponderal interdialitic, la asocierea IECA.

S-a urmărit și prezența unor efecte secundare ale acestor tratamente cum ar fi hiperpotasemia, care la anumite nivele poate pune viața în pericol. Atingerea unor astfel de nivele impune stoparea tratamentului sau intensificarea măsurilor corective (dietă, rășini schimbătoare de ioni, alcalinizare etc.). La pacienții urmăriți s-a semnalat o creștere moderată a potasiului seric, similar cu alte studii [15,16], fără diferențe semnificative între grupurile cu și fără IECA.

Prin multiplele efecte favorabile și absența efectelor notabile secundare, aceste tratamente se impun în continuare ca factori cheie în reducerea morbidității. Ar fi necesară realizarea de trialuri largi, pe perioade mai lungi de timp, care să demonstreze beneficiul cert asupra mortalității generale și cardiovasculare, al IECA, la pacienții cronic hemodializați [17].

### Concluzii

Asocierea terapeutică betablocante-IECA nu a fost frecvent utilizată la pacienții hemodializați cronic urmăriți. Această asociere, chiar dacă nu reduce semnificativ numărul de evenimente cardiovasculare și de decese, pe perioada urmărită, comparativ cu utilizarea izolată a betablocantelor, scade semnificativ TAs și se asociază cu o albumină serică mai mare. Potasemia nu a fost semnificativ modificată la asocierea IECA.

### Bibliografie

1. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F, Predictors of cardiovascular death in ESRD, *Semin Nephrol*, 2005 nov; 25(6):358-362
2. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P, Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end stage renal disease, *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(5):405-416
3. Kayson G, Dabin A, Relationship among inflammation nutrition and physiologic mechanism establishing albumin levels in hemodialysis patients, *Kidney International*, 2002,61(6),2240-2249
4. London G. M, Matchais S, Guerin A, Pannier B, Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients, *Kidney International*, 2003, 63:s88-s93
5. Gherman M, Vida-Simiti L, Dumitru A, Pop D, Efectul enalaprilului asupra masei ventriculului stang la bolnavii hipertensivi dializati, *infomedica*, 1996 (1), 40-42
6. Wanner C, Zimmermann J Metzger T, Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients, *Kidney International*, 2002,61:s99-s102
7. Munzel T, Keaney F, Are ACE inhibitors a "magic bullet"

against oxidative stress? *Circulation*, 2001,104:1571-1574

8. Miller L M, Pilkey R M, Cardioprotective medication use in hemodialysis patients, *Can J Cardiol.* 2006, 7, 22(9):755–760.

9. Bakris G L, Hart P and Ritz E, Beta blockers in the management of chronic kidney disease, *Kidney International* 2006,70,1905–1913

10. Sood MM, Battistella M, Lok CE, Patterns of cardioprotective medication prescription in incident hemodialysis patients, *Int Urol Nephrol*, 2009, aug,4:11-16

11. Ranchord AM, Harding SA, Pidgeon G, Medications for the secondary prevention of ischaemic heart disease end heart failure are underutilized in dialysis patients, *Intern Med J*,2008, may;38(50);361-364

12. Stenvinkel P, The new target for improving outcomes in hemodialysis, *Kidney international*, 2002,24(4),461-466

13. Wetmore JB, Shiremanti T, The ABCs of cardioprotection in dialysis patients: a systematic review, *Am J Kidney Disease*

2009,mar,53(3):457-466

14. Hamad A, Feifel D., Lack of effect of long term use of angiotensine converting enzyme inhibitors by hemodialysis patients on thirst and fluid weight gain, *Renal failure*, 2002,24(4) 461-466

15. Faulkner M, Mears AJ, Can selective beta blockers be prescribed safely for hemodialysis patients? a prospective review, *Hospital Pharmacy*,2004,39(2)144-148

16. Gartwaite E, Bhandari S, The effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on potassium homeostasis in dialysis patients with and without residual renal function, *Artific. Organs*, 2009, jun, 28:22-27

17. Lopes AA, Bragg L, Gresham IL, Ramirez SP, Prescription of antihypertensive agents to haemodialysis patients: time trends and associations with patients characteristics, country and survival in the DOPPS, *Nephrol.Dial.Transplant*,2009,may 14,243-248