



Acta

Medica



Croatia

Vol. 68 2014.
Broj 2
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 68 (2)
73-240 (2014)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia,
Praška 2/III
10000 Zagreb
Croatia

Urednik – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Gost-urednik – Guest-Editor
PETAR KES

Tajnik – Editorial Assistant
ILIJA KUZMAN

Tehnička urednica – Editor
DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors
Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Petar Kes, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council
JASNA LIPOZENČIĆ

Urednički savjet – Editorial Council
Mladen Belicza (Zagreb), Eugeniya Cividini (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Hans Georg Fassbender (Mainz), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Luka Kovačić (Zagreb), Jan Murker (München), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajlo (Napoli), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board
ACTA MEDICA CROATICA
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Praška 2/III
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel/fax: +385 1 46 40 586; E-mail: amzh@zg.t-com.hr

Časopis se tiska pet puta godišnje. Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na broj računa 2360000-1101481831. Pretplata u inozemstvu iznosi protuvrijednost US \$ 150.- koju treba uplatiti na račun Privredna banka Zagreb, d.d. No. 70310998200-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (za Acta Medica Croatica).

The Journal is published five times a year. Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription in the country for institutions 350.00 kn, for individuals 150.00 kn to be paid to the account No. 2360000-1101481831; abroad: the equivalent of US \$150.- to be paid to our foreign currency bank account "Privredna banka Zagreb, d.d." No. 703109982800-137182; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 10 000 Zagreb, Praška 2/III, Hrvatska (for Acta Medica Croatica).

Lektor – Language Editor
Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover design
Ivan Picelj

Tisak – Printed by
ABF Group, 10000 Zagreb, Croatia
Tiska se u 500 primjeraka – Printed in 500 copies

Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science, Education and Sports of the Republic of Croatia

UČINAK INTRADIJALIZNOG PROGRAMA VJEŽBANJA NA KVALITETU ŽIVOTA I FIZIČKE MOGUĆNOSTI U HEMODIJALIZIRANIH PACIJENATA

HALIMA RESIĆ, NARCISA VAVRA-HADŽIAHMETOVIĆ¹, DAMIR ČELIK¹, AMRA KABLAR,
NIHAD KUKAVICA, FAHRUDIN MAŠNIĆ, SELMA AJANOVIĆ, AMELA BEĆIRAGIĆ i AIDA ĆORIĆ

*Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Klinika za hemodijalizu i
¹Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Sarajevo, Bosna i Hercegovina*

Cilj rada bio je istražiti učinak 16-tjednog intradijaliznog programa vježbanja, koji se sastoji od 30 minuta vježbanja u toku prva 2 sata dijalize sa učestalošću od 3 puta sedmično, na kvalitetu života, razinu depresije i anksioznosti, te na fizičke performanse pacijenata na hemodijaliznom (HD) tretmanu. Provedena je klinička, longitudinalna, prospektivna studija s dizajnom ponovljenih mjerenja u trajanju od 16 tjedana. U istraživanje je uključen namjerni uzorak od 52 HD pacijenta, koji su na HD tretmanu najmanje 6 mjeseci. Na početku i nakon 16 tjedana programa vježbanja izmjereni su kvaliteta života, stupanj depresije i anksioznosti (anketni upitnici: SF-36, *Back Depression Inventory*-BDI i *Back Anxiety Inventory*-BAI) te fizičke performanse (modificirana vizualna analogna ljestvica za subjektivnu procjenu fizičke kondicije-VAS i manualni mišićni test-MMT). Nakon 16-tjednog programa vježbanja značajno su bile poboljšane sljedeće ljestvice anketnog upitnika SF-36: uloga funkcioniranja/emocionalno (P=0,018), energija/zamor (P=0,002) i socijalno funkcioniranje (P = 0,030). Razine depresije i anksioznosti bile su značajno snižene u muškaraca (P = 0,007 i P = 0,022 i žena (P = 0,001 i P = 0,000). Ljestvice VAS i MMT imale su značajno više vrijednosti u muškaraca (P = 0,000 i P = 0,001) i žena (P = 0,019 i P = 0,001). Zaključujemo da intradijalizni program vježbanja vjerojatno dovodi do poboljšanja pojedinih aspekata kvalitete života i fizičkih performansi te sniženja razine depresije i anksioznosti u HD pacijenata.

Ključne riječi: hemodijaliza, vježbanje, kvaliteta života, depresija, anksioznost, fizičke performanse

Adresa za dopisivanje: Acc. prof. dr. Halima Resić
Klinika za hemodijalizu
Klinički centar Univerziteta u Sarajevu
Bolnička 25
71 000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina
E-pošta: halimaresic@hotmail.com

UVOD

Kronična bubrežna bolest (HBB) je važan javno-zdravstveni problem (1). Prema definiciji KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) HBB je definirana kao strukturno ili funkcionalno oštećenje bubrega, koje traje >3 mjeseca, s posljedicama za zdravlje i klasificirana je na osnovi uzroka, kategorije glomerularne filtracije i kategorije albuminurije (2). HBB ima nekoliko stadija, a posljednji, terminalni stadij ili *end-stage of renal disease* (ESRD) odgovara uremiji s glomerularnom filtracijom < 15 mL/min/1,73 m². Bubrežna funkcija u ovom stadiju može biti nadomještena jednom od metoda zamjene bubrežne funkcije: hemodijaliza (HD), peritonejska dijaliza ili transplantacija bubrega. Prema podacima Udruženja za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju organa u Bosni i Hercegovini

(UNDT BiH), broj pacijenata na dijalizi u BiH se stalno povećava. Tokom 2002. godine, kada je uspostavljen Renalni registar, broj registriranih pacijenata na dijaliznom tretmanu iznosio je 1531, a krajem 2011. godine (točnije 31. 12. 2011. godine) broj registriranih pacijenata je porastao na 2925, što je povećanje za 91 % u odnosu na 2002. godinu. Incidencija pacijenata na dijalizi >90 dana se također povećala i u 2011. godini iznosila 123,1 (3). Također, i u drugim zemljama koje vode renalni registar, zabilježen je porast incidencije i prevalencije pacijenata s ESRD. U svijetu je, u odnosu na modalitet tretmana zamjene bubrežne funkcije u razdoblju 2001.-2010. godina, bila najzastupljenija HD (68,5-69,2 %), zatim transplantacija bubrega (22,5-23,1 %), te peritonejska dijaliza (8,3-8,5 %) (4). U Bosni i Hercegovini u razdoblju 2006.-2011., HD je najučestalija metoda zamjene bubrežne funkcije s učestalošću

koja se kreće između 88,7 % i 95,3 % (3). Pacijenti oboljeli od HBB imaju visoki morbiditet i mortalitet povezan s kardiovaskularnim bolestima (KV), lošu kvalitetu života i relativno preživljenje (5,6). U posljednje je vrijeme sve veći broj dokaza u pacijenata s HBB koji upućuju na poboljšanje aerobnih i tjelesnih funkcija uz odgovarajući program vježbanja (7,8). Program vježbanja vjerojatno donosi dobrobit pacijentima s HBB, uključujući poboljšanje kardiorespiratorne funkcije, kvalitete života, simpato-adrenalinske funkcije, snage mišića, povećanog unosa energije i vjerojatno sniženja vrijednosti upalnih biomarkera. Pregled literature, koji je obuhvatio 14 kontroliranih kliničkih istraživanja, pokazao je da aerobno vježbanje tokom trajanja HD, poboljšava aerobni kapacitet i fizičku kondiciju, reducira umor i anksioznost, poboljšava kapilarizaciju mišića i krvni tlak tokom odmora, povećava razdoblje vježbanja i poboljšava klirens ureje (9).

CILJ RADA

Cilj rada bio je istražiti učinak 16-tjednog intradijaliznog programa vježbanja, koji se sastoji od 30 minuta vježbanja u toku prva 2 sata dijalize sa učestalošću od 3 puta tjedno, na kvalitetu života, razinu depresije i anksioznosti, te na fizičke performanse pacijenata na HD tretmanu.

PACIJENTI I METODE

Na Klinici za hemodijalizu i Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju KCUS-a sprovedena je u 16-tjednom razdoblju klinička, longitudinalna, prospektivna studija s dizajnom ponovljenih mjerenja. U istraživanje je uključen namjerni uzorak od 52 HD pacijenta, koji su na HD tretmanu najmanje 6 mjeseci. Pacijenti na HD dolaze tri puta tjedno s dužinom HD tretmana od ukupno četiri sata. Svi su pacijenti uključeni u 30-minutni program vježbanja s fizioterapeutom unutar prva dva sata HD tretmana. Kriteriji uključanja su bili: ispitanici oba spola stariji od 18 godina; trajanje HD tretmana najmanje 6 mjeseci; obavljeno inicijalno testiranje, te potpisan informirani pristanak. Kriteriji neuključenja su bili: kongestivno zatajenje srca, aritmija srca, infarkt miokarda, nestabilna angina; koštana bolest koja povećava rizik od prijeloma, te periferna vaskularna bolest. Kvaliteta života, stupanj depresije i anksioznosti (anketni upitnici: SF-36, *Back Depression Inventory* - BDI i *Back Anxiety Inventory* - BAI), te fizičke performanse (modificirana vizualna analogna ljestvica za subjektivnu procjenu fizičke kondicije - VAS i manualni mišićni test - MMT) izmjereni su na početku i nakon 16 tjedna programa vježbanja. Ispitivanje normalnosti dis-

tribucije kontinuiranih numeričkih varijabli provedeno je inspekcijom histograma, kvantilnih dijagrama i formalnim testiranjem pomoću Kolmogorov-Smirnova testa. Kod kontinuiranih varijabli čija je raspodjela simetrična, za prikaz srednje vrijednosti i mjera raspršenja korištena je aritmetička sredina i standardna devijacija (SD), a za njihovu usporedbu t-test za nezavisne uzorke. Kod kontinuiranih varijabli čija je raspodjela nesimetrična, i ordinalnih varijabli, za prikaz srednje vrijednosti i mjera raspršenja korišteni su medijan i interkvartilni raspon (IQR), a za testiranje jednakosti medijana dvaju zavisnih uzoraka Wilcoxonov test na osnovi ekvivalentnih parova. Analiza kategorijskih varijabli, odnosno hipoteza o jednakosti proporcija učinjena je primjenom Pearsonovog χ^2 -testa. Prag statističke značajnosti postavljen je na konvencionalnu razinu $\alpha = 0,05$. Za testiranje statističke značajnosti razlike upotrijebljeni su dvosmjerni testovi. Osim statističke značajnosti razlike izračunate su i mjere veličine učinka (r) za pojedine varijable. Statistička analiza je sprovedena koristeći statistički softverski paket (SPSS Release 21.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

REZULTATI

Od ukupno 52 pacijenta, 29/52 (55,8 %) su muškog spola, ne postoji statistički značajna razlika u proporciji među spolovima ($\chi^2(1) = 0,692$; $P > 0,05$). Prosječna dob ($M \pm SD$) u muškaraca iznosi $54,7 \pm 14,1$ godina, dok je u žena $62,5 \pm 12,1$ godina [$t(50) = -2,103$; $P < 0,05$].

Medijan dužine HD tretmana u muškaraca iznosi 23 mjeseca (IQR = 15 do 70 mjeseci), a u žena 19 mjeseci (IQR=15 do 72 mjeseci). Ne postoji statistički značajna razlika u medijanu dužine HD tretmana ($P > 0,05$) između ispitanika muškog i ženskog spola.

Sumarne podljestvice, odnosno SF-36 fizičko zdravlje i SF-36 mentalno zdravlje u HD pacijenata ($n=52$) nisu značajno poboljšane u razdoblju od četiri mjeseca programa vježbanja ($z = -0,319$; $P > 0,05$ i $z = -0,14$; $P > 0,05$, zaredom). Statistički značajna razlika dobijena je u sljedećim podljestvicama: uloga funkcioniranja/emocionalno ($z = -2,369$; $P < 0,05$, $r = -0,02$), energija/zamor ($z = -3,147$; $P < 0,01$, $r = -0,03$), i socijalno funkcioniranje ($Z = -2,171$; $P < 0,05$, $r = -0,02$) nakon četiri mjeseca u odnosu na početak istraživanja (tablica 1).

Razina depresije u muškaraca značajno je snižena za 33 % nakon četiri mjeseca programa vježbanja ($Me = 6$; IQR = 3 do 11,5) u odnosu na početak istraživanja ($Me = 9$; IQR = 5 do 13), $z = -2,701$; $P < 0,01$, $r = -0,03$. Također, razina depresije u žena je značajno snižena za 36 % nakon četiri mjeseca programa vježbanja ($Me =$

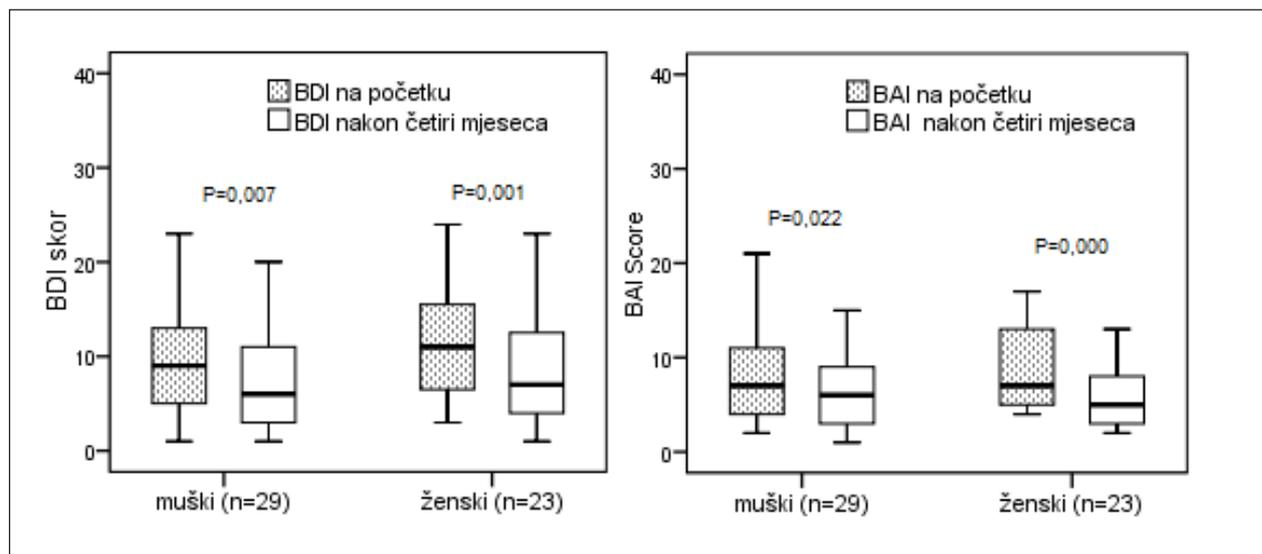
Tablica 1.

Deskriptivna statistika SF-36 upitnika prema ljestvicama i sumarnim ljestvicama, pacijenti na hemodijaliznom tretmanu na početku i nakon četiri mjeseca programa vježbanja (n = 52)

Ljestvica	Ajtemi	M†	Prosjeak (SD)	Medijana (IQR)	P-vrijednost
Fizičko funkcioniranje	10	1	68,4 (23,2)	75,0 (56,3 to 85,0)	0,409
		2	66,9 (24,0)	75,0 (55,0 to 85,0)	
Uloga funkcioniranja/fizičko	4	1	56,7 (38,4)	50,0 (25,0 to 100,0)	0,454
		2	51,4 (42,9)	75,0 (0,0 to 100,0)	
Uloga funkcioniranja/emocionalno	3	1	72,4 (30,0)	66,7 (66,7 to 100,0)	0,018*
		2	58,9 (31,4)	66,7 (66,7 to 66,7)	
Energija/zamor	4	1	44,0 (18,1)	45,0 (26,3 to 58,8)	0,002**
		2	49,9 (15,7)	52,5 (35,0 to 60,0)	
Emocionalna dobrobit	5	1	66,6 (15,3)	70,0 (56,0 to 80,0)	0,415
		2	65,1 (17,4)	68,0 (56,0 to 76,0)	
Socijalno funkcioniranje	2	1	62,9 (22,5)	68,8 (50,0 to 75,0)	0,030*
		2	70,0 (26,0)	75,0 (50,0 to 100,0)	
Bol	2	1	74,4 (24,6)	77,5 (55,0 to 100,0)	0,409
		2	76,6 (27,8)	90,0 (59,4 to 100,0)	
Opće zdravlje	5	1	48,8 (13,8)	50,0 (45,0 to 55,0)	0,784
		2	48,9 (14,4)	50,0 (45,0 to 55,0)	
Promjena zdravlja	1	2	56,7 (32,1)	62,5 (25,0 to 75,0)	
SF-36 Fizičko zdravlje		1	62,1 (20,3)	64,1 (45,2 to 76,9)	0,750
		2	61,0 (21,3)	67,8 (47,8 to 78,1)	
SF-36 Socijalno zdravlje		1	61,5 (17,0)	64,0 (53,0 to 75,0)	0,989
		2	61,0 (16,7)	64,2 (49,3 to 74,3)	

* P<0,05; ** P<0,01

† - mjerenje; podatci uzeti na početku (1) i četiri mjeseca poslije (2) osim ajtema Promjena zdravlja u kojem su podatci uzeti nakon četiri mjeseca

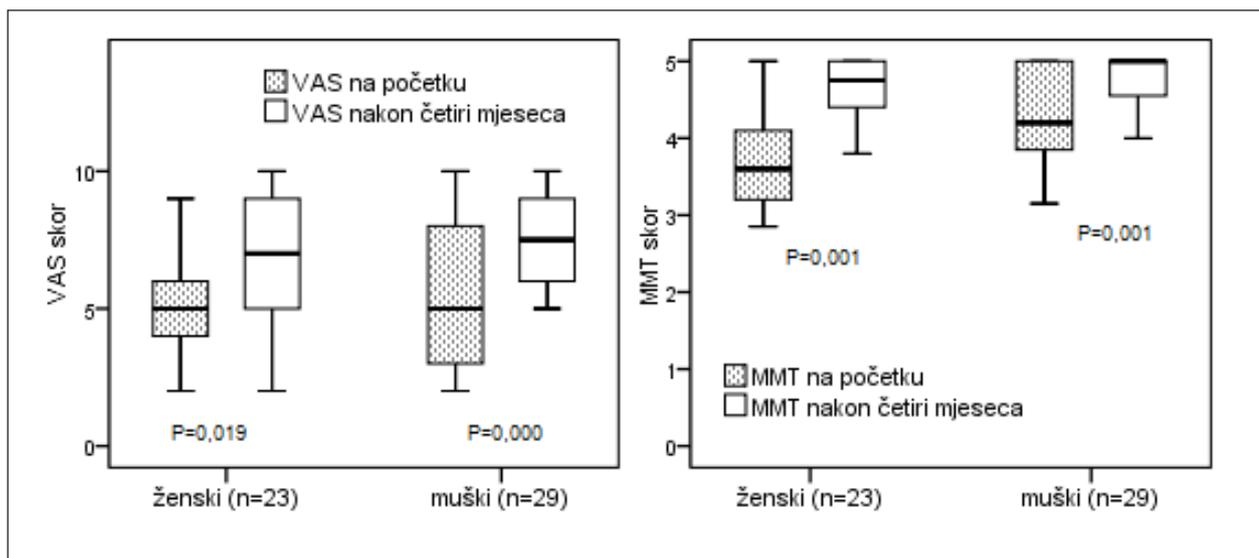


Sl. 1. "Box and whisker plot". Razina depresije (BDI skor) i anksioznosti (BAI skor) prema spolu, pacijenti na hemodijaliznom tretmanu na početku i nakon četiri mjeseca programa vježbanja (n=52)

7; IQR = 3 do 13) u odnosu na početak istraživanja (Me = 11; IQR = 6 do 16) $z = -3,197$; $P < 0,01$, $r = -0,03$.

Razina anksioznosti u muškaraca je značajno snižena za 14 % nakon četiri mjeseca programa vježbanja (Me = 6; IQR = 3 do 9,5) u odnosu na početak istraživanja

(Me = 7; IQR = 4 do 11), $z = -2,289$; $P < 0,05$, $r = -0,02$. Također, razina anksioznosti u žena je značajno snižena za 28 % nakon četiri mjeseca programa vježbanja (Me = 5; IQR = 3 do 8) u odnosu na početak istraživanja (Me = 7; IQR = 5 do 15), ($z = -3,504$; $P < 0,001$, $r = -0,03$) (sl. 1).



Sl. 2. "Box and whisker plot". Subjektivna procjena fizičke kondicije (VAS skor) i mišićne snage (MMT skor) prema spolu, pacijenti na hemodijaliznom tretmanu na početku i nakon četiri mjeseca programa vježbanja (n=52)

Subjektivna procjena fizičke kondicije u muškaraca je značajno veća nakon 4-mjesečnog programa vježbanja (Me = 7,5; IQR = 6 do 9,25) u odnosu na početak istraživanja (Me = 5; IQR = 3 do 8), $z = -3,749$; $P < 0,001$, $r = -0,04$, što je povećanje za 50 %. Kod ispitanika ženskog spola subjektivna procjena fizičke kondicije je također značajno veća nakon 4 mjeseca (Me = 7; IQR = 5 do 9) u odnosu na početak istraživanja (Me = 5; IQR = 3,5 do 6,5) ($z = -2,347$; $P < 0,05$, $r = -0,02$), što je povećanje za 40 %.

Mišićna snaga u muškaraca je značajno ojačana nakon 4-mjesečnog programa vježbanja (Me = 5; IQR = 4,5 do 5) u odnosu na početak istraživanja (Me = 4,2; IQR = 3,8 do 5), $z = -3,417$; $P < 0,01$, $r = -0,03$, što je povećanje za 19 %. Mišićna snaga žena je značajno ojačana nakon četiri mjeseca programa vježbanja (Me = 4,8; IQR = 4,4 do 5) u odnosu na početak istraživanja (Me = 3,6; IQR = 3,2 do 4,1), $z = -3,409$; $P < 0,01$, $r = -0,03$, što je povećanje za 33 % (sl. 2).

RASPRAVA

Ova klinička, longitudinalna, prospektivna studija, prva je studija sprovedena u BiH sa ciljem da se istraži učinak vježbanja na kvalitetu života i fizičke performanse u HD pacijenata. U našoj studiji nije postignuto značajno poboljšanje na sumarnim podljestvicama fizičko i mentalno zdravlje anketnog upitnika SF-36, odnosno statistički značajna razlika je dobijena u podljestvicama: uloga funkcioniranja/emocionalno, energija/zamor i socijalno funkcioniranje. U studiji Painter i sur. nakon 16-tjednog programa vježbanja, koji

se sastojao od 8-tjednog kućnog programa vježbanja i 8-tjednog intradijaliznog programa vježbanja navodi se statistički značajno poboljšanje u fizičkom funkcioniranju (48 ± 28 do 52 ± 28 , $P < 0,05$), uloga funkcioniranja/fizičko (40 ± 40 na 54 ± 42 , $P < 0,001$), bol (61 ± 28 na 70 ± 26 , $P < 0,05$), sumarna podljestvica SF-36 fizičko zdravlje (35 ± 11 na 38 ± 10 , $P < 0,001$) u HD pacijenata (10). Oh-Park i sur. navode značajno poboljšanje u sumarnoj podljestvici SF-36 mentalno zdravlje (49 ± 10 na 55 ± 8 , $P < 0,004$) i sumarnoj podljestvici SF-36 fizičko zdravlje (36 ± 9 na 45 ± 8 , $P < 0,003$) u 18 HD pacijenata nakon 3-mjesečnog intradijaliznog programa vježbanja (2-3 puta tjedno, vježbe za jačanje snage za donje ekstremitete i 30 minuta bicikl-ergometar) (11). Navedene studije imaju niže vrijednosti na prikazanim podljestvicama na početku istraživanja u odnosu na našu populaciju (tablica 1). Zbog toga se značajno poboljšanje na tim podljestvicama može objasniti nižim početnim vrijednostima kvalitete života povezane sa zdravljem ispitivane populacije. U našoj studiji, nakon sprovedenog 16-tjednog programa vježbanja, došlo je do sniženja razine depresije u muškaraca (33 %) i žena (36 %), sniženja razine anksioznosti u muškaraca (14 %) i žena (28 %), te porasta subjektivne ocjene fizičke kondicije u muškaraca (50 %) i žena (40 %), dok je mišićna snaga ojačana u muškaraca (19 %) i žena (33 %). U studiji Greenwooda i sur. ukupno su 263 pacijenta bila uključena u 12-tjedni program rehabilitacije, što je imalo za rezultat značajno poboljšanje kapaciteta vježbanja i funkcionalne sposobnosti u rasponu 21 % do 44 %, značajno poboljšanje anksioznosti (15 %) i depresije (29 %), u 77 pacijenata koji su završili studiju (12). Rezultati ove studije se podudaraju s rezultatima našeg istraživanja. Smart i sur. su istraživali učinak vježbanja u HD pacijenata te je izra-

đen sistematski pregled sa subsekventnom meta-analizom obuhvativši 15 randomiziranih kliničkih pokusa i ukupno 565 pacijenata. Postoji značajno poboljšanje tjelesne mase nemasnog tkiva, jačine m. kvadricepsa, ekstenzije koljena, abdukcije i fleksije kuka ($P < 0,001$). Program vježbanja se pokazao sigurnim, bez smrtnih slučajeva direktno povezanih s programom vježbanja tokom 28400 pacijent-sati (13). Pacijenti s HBB su manje fizički aktivni u odnosu na ispitanike iste dobi bez HBB, odnosno dijalizni pacijenti sa sedentarnim načinom života imaju veći rizik od smrtnog ishoda unutar jedne godine u odnosu na one pacijente koji se bave nekom fizičkom aktivnošću (14-16). Nedavno istraživanje pokazuje da većina nefrologa nije rutinski ispitala fizičku aktivnost dijaliznih pacijenata i da nije savjetovala pacijente da povećaju svoju aktivnost, uprkos objavljenim vodičima i njihovim preporukama (17). Motivacija pacijenata za program vježbanja na dijalizi jedan je od ohrabrujućih čimbenika za uspješnu realizaciju, što su i preporuke vodiča.

ZAKLJUČAK

Intradijalizni program vježbanja vjerojatno je uzrokovao poboljšanje na ljestvici emocionalnog i socijalnog funkcioniranja, te energije i zamora u HD pacijenata. Također, sprovedenom programu vježbanja se vjerojatno može pripisati sniženje razine depresije i anksioznosti te poboljšanje subjektivne ocjene fizičke kondicije i procjene mišićne snage u pacijenata oba spola. Neophodna su daljnja istraživanja koja će identificirati najadekvatnije programe vježbanja za HD pacijente i time poboljšati njihovu kvalitetu života.

LITERATURA

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukumoto Y i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements* 2013; (3): 1-3.

3. Nadomještanje bubrežne funkcije u Bosni i Hercegovini u 2011. godini. Dostupno na: <http://www.undt.ba/>. Pristupljeno: 26.08.2013.
4. Fresenius Medical Care 2009 and 2010. Dostupno na: <http://www.fmc-ag.com/31.htm>. Pristupljeno: 26.08.2013.
5. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD i sur. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
6. Codreanu I, Perico N, Sharma SK, Schieppati A, Remuzzi G. Prevention programmes of progressive renal disease in developing nations. *Nephrology* 2006; 11: 321-8.
7. Bohm CJ, Ho J, Duhamel TA. Regular physical activity and exercise therapy in end-stage renal disease: how should we move forward? *J Nephrol* 2010; 23: 235-43.
8. Segura-Orti E, Johansen KL. Exercise in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2010; 23: 422-30.
9. Smart NA, Williams AD, Levinger I i sur. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *J Sci Med Sport* 2013; 16: 406-11.
10. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 482-92.
11. Oh-Park M, Fast A, Gopal S i sur. Exercise for the dialyzed: Aerobic and strength training during hemodialysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 814-21.
12. Greenwood SA, Lindup H, Taylor K i sur. Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 Suppl 3: iii126-34. doi: 10.1093/ndt/gfs272. Epub 2012 Jul 10.
13. Smart N, Steele M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 626-32. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01471.x.
14. Kutner NG, Zhang R, Huang Y i sur. Depressed mood, usual activity level, and continued employment after starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2040-45.
15. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV i sur. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57: 2564-70.
16. O'Hare AM, Tawney K, Bacchety P i sur. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 447-54.
17. Delgado C, Johansen KL. Deficient counseling on physical activity among nephrologists. *Nephron Clin Pract* 2010; 116: c330-6. doi: 10.1159/000319593. Epub 2010 Jul 28.

S U M M A R Y

THE EFFECT OF INTRADIALYTIC EXERCISE PROGRAM ON THE QUALITY OF LIFE AND PHYSICAL PERFORMANCE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

H. RESIĆ, N. VAVRA-HADŽIAHMETOVIĆ¹, D. ČELIK¹, A. KABLAR, N. KUKAVICA, F. MAŠNIĆ,
S. AJANOVIĆ, A. BEĆIRAGIĆ and A. ĆORIĆ

University of Sarajevo Clinical Center, Department of Hemodialysis and

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Aim: To determine the effect of a 16-week intradialytic exercise program consisting of 30 minutes of exercise during the first two hours of dialysis with three times a week frequency, on the quality of life (QoL), level of depression/anxiety and physical performance in hemodialysis (HD) patients. **Methods:** The clinical, longitudinal, prospective study with one-group repeated measures design was conducted during a 16-week period. A convenience sample of 52 HD patients, who had been on HD for a minimum of 6 months, were included. QoL, level of depression and anxiety (questionnaires: SF-36, Back Depression Inventory (BDI) and Back Anxiety Inventory (BAI)) and physical performance (modifying Visual Analogue Scale (VAS) and Manual Muscle Testing (MMT)) were assessed at baseline and after 4-month exercise program. **Results:** The following scales of SF-36 questionnaire were improved after 16-week exercise program: role functioning/emotional ($P=0.018$), energy/fatigue ($P=0.002$) and social functioning ($P=0.030$). Level of depression and anxiety were significantly decreased in males ($P=0.007$ and $P=0.022$, respectively) and females ($P=0.001$ and $P=0.000$, respectively). VAS scale and MMT were significantly increased in males ($P=0.000$ and $P=0.001$, respectively) and females ($P=0.019$ and $P=0.001$, respectively) after 16-week exercise program. **Conclusion:** Exercise program improves some aspects of QoL and physical performance, and decreases the level of depression and anxiety in HD patients.

Key words: hemodialysis, exercise, quality of life, depression, anxiety, physical performance

ACIDOBAZNI STATUS U BOLESNIKA LIJEČENIH METODOM PERITONEJSKE DIJALIZE

LEA KATALINIĆ, KRISTINA BLASLOV, EVA PASINI, PETAR KES i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska

Peritonejska dijaliza je jednostavna metoda nadomještanja bubrežne funkcije koja je i financijski isplativija u usporedbi s hemodijalizom. Brojna istraživanja pokazala su njenu učinkovitost u održavanju ostatne bubrežne funkcije, odgađanju nastupa uremijskih komplikacija i očuvanju acidobazne ravnoteže, ali i bolji posttransplantacijski ishod u bolesnika liječenih tom metodom. Unatoč tome peritonejska dijaliza se još uvijek nije izborila za mjesto koje zaslužuje u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Metabolička acidoza je česta komplikacija vezana uz progresivan gubitak bubrežne funkcije. Njezin utjecaj na koštano i mišićnu masu, razvatak anemije, ostatnu bubrežnu funkciju kao i funkciju presađenog bubrega je vrlo složen, ali se može učinkovito spriječiti. Glavni cilj našeg istraživanja bio je utvrditi učinkovitost peritonejske dijalize u održavanju acidobazne ravnoteže. U istraživanje je uključeno 28 bolesnika liječenih metodom peritonejske dijalize. Prosječno vrijeme liječenja iznosilo je 32,39±43,43 mjeseci. Kod svih su bolesnika korištene otopine puferirane isključivo dodatkom laktata. U potpunosti uredan acidobazni status imalo je 73,07 % bolesnika, a 11,54 % bilo je u stanju blage metaboličke acidoze. Blaga metabolička alkalozna zabilježena je kod identičnog udjela bolesnika. U jednog je bolesnika utvrđeno postojanje mješovitog poremećaja, alkaloze s respiratornom i metaboličkom komponentom. Ovim smo radom pokazali da se acidobazna ravnoteža u bolesnika liječenih metodom peritonejske dijalize zaista može vrlo uspješno održavati čak i primjenom isključivo laktatom puferiranih otopina koje su nizom istraživanja proglašavane inferiornijima u odnosu na bikarbonatne. Uz dobru edukaciju i pažljivu primjenu metode, te temeljitu i čestu evaluaciju ovoj se skupini itekako omogućuje kvalitetno kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije uz dobru kvalitetu života.

Ključne riječi: acidobazni poremećaj, peritonejska dijaliza

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Peritonejska dijaliza je vrlo jednostavna metoda nadomještanja bubrežne funkcije, financijski isplativija u usporedbi s hemodijalizom (1). Brojna su istraživanja pokazala da skupina bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom u prve tri godine pažljive primjene ove metode ima značajno bolju stopu preživljenja u usporedbi sa skupinom liječenom hemodijalizom. To posebice dolazi do izražaja kod bolesnika mlađe životne dobi bez prisutnih dodatnih komorbiditeta (2). Ovaj modalitet liječenja pridonosi duljem održavanju ostatne bubrežne funkcije (3). Naime, kontinuirana primjena peritonejske dijalize omogućuje kvalitetnije odstranjenje suviška tekućine i srednjih molekula te održava ionsku ravnotežu čime usporava nastup uremijskih komplikacija i značajno povećava kvalitetu života pacijenata (3,4). Nadalje, ova skupina bolesnika poka-

zuje povoljniji posttransplantacijski ishod – funkcija presađenog bubrega je bolja, a stopa javljanja odgođene funkcije presatka značajno niža (5). Uvođenje novih otopina koje u sastavu sadrže bikarbonatnu komponentu dodatno je pospješilo kvalitetu liječenja. Ove otopine su biokompatibilnije što pridonosi očuvanju funkcije peritonejske membrane, ali i vrlo učinkovite u ispravljanju acidobaznog disbalansa (6). Unatoč očitim prednostima ova se metoda još uvijek nije izborila za mjesto koje zaslužuje u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Procjenjuje se da se njome liječi 10 % do 15 % bolesnika (1,7).

Metabolička acidoza je neizbježna posljedica progresivnog gubitka bubrežne funkcije (8). Kada glomerularna filtracija padne ispod 25 mL/min/1,73 m² sposobnost bubrega da sintetizira amonijeve i izluči prekomjerne vodikove ione značajno se smanjuje (9-11). Oštećeni

bubrežni kanalići također ne mogu pridonijeti očuvanju ravnoteže jer ne uspijevaju reapsorbirati niti sintetizirati bikarbonatne ione (9,10). Iako je nastala acidoza uglavnom blaga do umjereno teška, njen utjecaj na organizam je itekako značajan. Nizak pH značajno remeti koštani i mišićni metabolizam, ubrzava nastanak anemije, negativno utječe na status uhranjenosti te dovodi do daljnjeg pada već ionako poremećene bubrežne funkcije (9,10,12). U skupini bolesnika s presađenim bubregom metabolička acidoza može pogoršati funkciju presatka te povećati poboljšavanje i smrtnost tih bolesnika (8,10,13,14). Ispravljanje poremećene acidobazne ravnoteže jedan je od glavnih ciljeva nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom (15). Glavni cilj ovog deskriptivnog presječnog istraživanja bio je utvrditi koliko je uporaba peritonejske dijalize bila učinkovita u održavanju acidobazne ravnoteže bolesnika liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

BOLESNICI I METODE

Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Istraživanjem je obuhvaćeno 28 ispitanika liječenih metodom peritonejske dijalize.

Tablica 1.

Demografska obilježja ispitanika (N=28)

Obilježje ispitanika	Vrijednost
Spol, M:Ž (n)	9 : 19
Dob (godine)	54,57 ± 10,932 (min. 26, maks. 73)
Vrijeme liječenja peritonejskom dijalizom (mjeseci)	32,39 ± 43,43 (min. 1, maks. 137)
Broj epizoda peritonitisa (prosjeak)	1,71 ± 1,113 (min. 1, maks. 4)
Osnovna bubrežna bolest (n)	
Kronični pijelonefritis	7
Glomerulonefritis bez biopsije	5
Nepoznato	3
Hipertenzija	2
Fokalna segmentalna glomerularna skleroza	2
Dijabetička nefropatija	1
IgA nefropatija	1
HIV nefropatija	1
Policistična bolest bubrega	1
Vezikoureteralni refluks	1
Ren arcuatus (potkovasti bubreg)	1
Hemolitičko-uremijski sindrom	
Indeks tjelesne mase (BMI, kg/m ²)	24,73 (min. 17,97, maks. 33,96)

Mjereni parametri

Koristeći medicinsku dokumentaciju prikupili smo podatke o demografskim obilježjima ispitanika (spol, dob, osnovna bubrežna bolest, vrijeme liječenja metodom peritonejske dijalize, status uhranjenosti izražen pomoću indeksa tjelesne mase – BMI). Nadalje, zanimali su nas parametri analizirani acidobaznim statusom (ABS), kao i vrijednosti kreatinina i ureje, serumske koncentracije kalcija, kalija, fosfata i hemoglobina, te broj eritrocita. Metaboličku acidozu definirali smo padom pH ispod 7,35 (referentni interval 7,35-7,45), vrijednostima standardnih bikarbonata nižim od 21 mmol/L (referentni interval 21-27 mmol/L) i viška baza ispod -2 mmol/L (referentni interval -2-3 mmol/L). Metabolička alkalozia definirana je porastom pH iznad 7,45 uz vrijednosti standardnih bikarbonata više od 27 i višak baza koji premašuje 3 mmol/L.

Statistička raščlamba

Statistička raščlamba podataka napravljena je programom SPSS 17,0. Normalnost raspodjele ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Numeričke podatke koji slijede normalnu raspodjelu prikazali smo aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a podatke s asimetričnom raspodjelom prikazali smo medijanom i rasponom. Nominalne varijable izražene su učestalosti i/ili postotkom. Korelacije su ispitane pomoću Pearsonovog za normalnu raspodjelu i Spearmanovog testa korelacije za nenormalnu raspodjelu podataka.

REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 28 bolesnika liječenih metodom peritonejske dijalize u razdoblju između 1 mjeseca i 11 godina i 5 mjeseci. U odabranoj skupini bilo je 9 muškaraca (32,14 %) i 19 žena (67,86 %) prosjeka dobi 54,57 ± 10,932 godine (min. 26, maks. 73 godine). Postupkom peritonejske dijalize liječeni su 32,39 ± 43,43 mjeseci (min. 1, maks. 137 mjeseci). Prema učestalosti, najzastupljenije bubrežne bolesti koje su naposljetku dovele do završnog stadija zatajenja bile su kronični pijelonefritis (25 %), te glomerulonefritis bez biopsije (17,86 %). Demografska obilježja ispitanika sažeto su prikazana u tablici 1.

Dvadeset i tri bolesnika (82,14 %) liječena su metodom kontinuirane ambulantne peritonejske dijalize, dok ih je 5 (17,86 %) primjenjivalo automatiziranu peritonejsku dijalizu. Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 24,73 kg/m² (min. 17,97, maks. 33,96). Sedam (25 %) bolesnika imalo je jednu ili više epizo-

da peritonitisa. Valja istaknuti da je u razdoblju od 22. lipnja 2012. do 17. svibnja 2013. godine u 11 (39,29 %) bolesnika učinjena transplantacija. Za 2 (7,14 %) bolesnika je odlučeno da će se zbog preduge primjene peritonejske dijalize nadomještanje bubrežne funkcije nastaviti metodom hemodijalize. Muškarac u dobi od 54 godine liječen je peritonejskom dijalizom 11 godina i 5 mjeseci, dok je žena u dobi od 56 godina ovom metodom liječena 7 godina. Svi bolesnici su prilikom izmjena koristili otopinu elektrolita s različitim udjelima glukoze puferiranu isključivo laktatom (koncentracije u otopini bile su 35 ili 40 mmol/L). Pet bolesnika (17,86 %) je uz otopinu glukoze za jednu dnevnu ili noćnu izmjenu koristilo otopinu ikodekstrina, većim dijelom dugogodišnji korisnici peritonejske dijalize.

Od 28 bolesnika obuhvaćenih istraživanjem, 26 (92,86 %) je imalo redovito određivan acidobazni status (ABS) tijekom praćenja u ambulanti za preterminalne bolesnike i bolesnike na peritonejskoj dijalizi KBC-a Zagreb. Prosječna izmjerena pH vrijednost bila je $7,42 \pm 0,05$ (min. 7,34, maks. 7,61). Najveći broj bolesnika - 19 (73,07 %), imalo je u potpunosti uredan ABS. Tri bolesnika (11,54 %) bila su u stanju blage metaboličke acidoze koja se očitovala vrlo blagim padom pH vrijednosti, koncentracije standardnih bikarbonata i viškom baza nešto nižim od donje granice referentnog intervala. Tri (11,54 %) bolesnika bila su u stanju blage metaboličke alkaloze s nešto višom vrijednosti pH, blago povišenom koncentracijom standardnih bikarbonata i viškom baza koji je blago premašio gornju granicu referentnih vrijednosti. Svi su bolesnici s promjenama u ABS liječeni otopinama sa 35 mmol/L laktata. Zanimljivo je spomenuti da je u jednog bolesnika utvrđen mješoviti poremećaj acidobazne ravnoteže, alkalozu s metaboličkom i respiratornom komponentom. On je u izmjenama koristio otopine sa 40 mmol/L laktata. Poremećaj acidobazne ravnoteže utvrđen je u jednakom broju kod oba spola. Od ukupnog broja pacijenata liječenih peritonejskom dijalizom 16 pacijenata (57,14 %) je u terapijskom protokolu imalo uključene bikarbonate u obliku soda bikarbone. Nadalje, uspoređivanjem određivanih laboratorijskih parametara prema spolu nađena je značajna razlika samo u serumskoj koncentraciji kreatinina. Prosječna vrijednost kreatinina u žena iznosila je $673,21 \pm 207,06$ mmol/L (min. 463, maks. 1159), dok je kod muškaraca bila $925,11 \pm 303,2$ mmol/L (min. 542, maks. 1414). Ostali parametri nisu se značajnije razlikovali u ove dvije skupine (tablica 2).

RASPRAVA

Prevalencija kronične bubrežne bolesti širom svijeta iz godine u godinu sve više raste te polako poprima epidemijske proporcije (16). Prema K/DOQI smjer-

Tablica 2.

Usporedba statističke analize prema spolu. Vrijednosti su izražene prosjekom i rasponom.

Analizirani parametar	Muški spol	Ženski spol
Duljina liječenja (mjeseci)	45,89 (3-137)	26 (1-120)
Kreatinin (mmol/L)	925,11 (542-1414)	673,21 (463-1159)
Ureja (mmol/L)	16,89 (7,2-24,9)	17,95 (10,6-23,8)
pH	7,42 (7,34-7,47)	7,42 (7,35-7,61)
Standardni bikarbonati (mmol/L)	2,06 (20,7-28,5)	24,46 (20,6-27,8)
Višak baza (mmol/L)	-0,34 (-4,6-4,6)	0,11 (-4,6-4,1)
Kalcij (mmol/L)	2,22 (2,05-2,55)	2,25 (1,81-2,64)
Fosfati (mmol/L)	1,53 (0,98-2,45)	1,42 (0,38-2,13)
Kalij (mmol/L)	4,34 (3,3-6,2)	4,23 (3,1-5,4)
Eritrociti	3,64 (2,78-4,92)	3,6 (2,46-4,35)
Hemoglobin	110,22 (79-133)	108,05 (75-129)

nicama iz 2002. godine kronična bubrežna bolest definira se padom glomerularne filtracije ispod 60 mL/min/1,73 m² u trajanju dužem od 3 mjeseca. Ta je granica uzeta upravo stoga što u tom razdoblju dolazi do naglog porasta rizika za razvitak brojnih sekundarnih komplikacija (17).

Metabolička acidoza jedna je od neizbježnih posljedica progresivnog gubitka bubrežne funkcije (8). Brojne studije pokazuju da pad pH vrijednosti i serumске koncentracije bikarbonata potiču resorpciju kosti i kože njenu izgradnju, najvjerojatnije putem aktivacije osteoklasta odnosno inhibicijom aktivnosti osteoblasta (10,18). Nadalje, acidoza pridonosi smanjenju mišićne mase najvjerojatnije ubrzanjem kataboličkih reakcija putem ubikvitinom reguliranog signalnog puta, te ubrzo oksidaciju aminokiselina i koči sintezu proteina (10,19,20-22). Istraživanje Mizumota i sur. objavljeno 2012. godine pokazalo je da nizak pH izvanstanične tekućine potiče transkripciju hepcidina, proteina čija je glavna uloga zadržavanje željeza u stanici. Na taj bi način acidoza mogla pridonositi razvoju anemije kronične bubrežne bolesti (23). Čak i vrlo blagi pad pH vrijednosti može značajno utjecati na progresiju bubrežnog oštećenja, najvjerojatnije zahvaljujući sintezi amonijevih i bikarbonatnih iona te endotelina. Iako je to s jedne strane mehanizam koji doprinosi održavanju ravnoteže, s druge strane može dovesti do pogoršanja tubulointersticijske ozljede, taloženja kalcijevih soli u bubrežni parenhim i daljnjeg pada glomerularne filtracije (10,12,13). Upravo je stoga ispravljanje poremećene acidobazne ravnoteže jedan je od glavnih ciljeva nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom (15).

Uspoređujući troškove liječenja, godišnje se za troškove hemodijalize odvajaju otprilike 47 000 eura po bolesniku. Nasuprot tome, troškovi peritonejske dijalize

značajno su manji i u godini dana iznose 32 000 eura po bolesniku (24). Prateći i uspoređujući skupinu liječenu hemodijalizom i skupinu liječenu peritonejskom dijalizom tijekom razdoblja dužeg od godine dana, Berger i sur. došli su do zapanjujuće razlike od 43 510 dolara. Ova razlika proizlazi iz činjenice da su bolesnici liječeni hemodijalizom bili hospitalizirani dva puta češće od bolesnika na peritonejskoj dijalizi (25).

Rezultati brojnih istraživanja pokazali su da skupina bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom u prve tri godine pažljive primjene ove metode ima značajno bolju stopu preživljenja u usporedbi sa skupinom liječenom hemodijalizom. To posebice dolazi do izražaja kod bolesnika mlađe životne dobi, bez dijabetesa u podlozi bubrežne bolesti te bez prisutnosti komorbiditeta (2). Ovaj modalitet liječenja pridonosi duljem održavanju ostatne bubrežne funkcije (3). Nadalje, Perez Fontan i suradnici pokazali su da skupina pacijenata liječenih peritonejskom dijalizom pokazuje povoljniji posttransplantacijski ishod naspram pacijenata čije je bubrežna funkcija nadomještana hemodijalizom. Ova skupina ne samo da je imala bolju funkciju presatka vrlo brzo nakon transplantacije (68,5 % u usporedbi sa 46,5 %, $p < 0,001$), već je i stopa odgođene funkcije presatka bila značajno manja (22,5 % u usporedbi sa 39,5 %, $p < 0,001$). Ti su pacijenti zahtijevali niže doze imunosupresivnih lijekova te imali nižu stopu infektivnih bolesti u kasnom posttransplantacijskom razdoblju (26). Brojna istraživanja došla su do vrlo sličnih rezultata (27-29). Uvođenjem novih otopina koje u sastavu sadrže bikarbonatnu komponentu, te aminokiseline i ikodekstrin dodatno se pospješilo kvalitetu liječenja peritonejskom dijalizom. Te su otopine biokompatibilnije što pridonosi očuvanju funkcije mezotelnih stanica peritonejske membrane te poboljšava status uhranjenosti ove skupine pacijenata (6).

Nadomještanje bubrežne funkcije metodom peritonejske dijalize bolje je u održavanju acidobazne ravnoteže, najvjerojatnije zbog kontinuiranog prisustva raspoloživog pufera u dijaliznoj otopini (30). Bikarbonat je najvažniji puffer izvanstaničnog prostora pa ne čudi da je smatran idealnom puferskom komponentom otopina za peritonejsku dijalizu (31). Još je 1961. godine, dok je peritonejska dijaliza kao metoda nadomještanja bubrežne funkcije bila u povojima, Boen koristio bikarbonat kao puffer u dijaliznoj otopini (32). Zbog sklonosti stvaranju precipitata u reakciji s kalcijem i magnezijem uskoro je zamijenjen mnogo stabilnijim laktatom (33). Laktat se vrlo brzo apsorbira iz otopine te se u jetri pretvara u bikarbonat, tako da se acidobazna ravnoteža zapravo pokušava postići apsorpcijom ekvivalenta (laktata), dok se dio nosintetiziranih bikarbonatnih iona djelomično gubi u dijaliznu otopinu dok se ne postigne ravnoteža. S obzirom na nizak pH, laktatne otopine mogu izazvati bol pri utoku, te oštetiti

stanice peritoneja i dovesti do neželjenih metaboličkih komplikacija zbog visokog protoka iz otopine u organizam (34-36). Iako je veći dio bolesnika s acidobaznim poremećajem u stanju metaboličke acidoze, jedna od češćih, ali do sada neistraženih posljedica primjene laktatnih otopina je metabolička alkalozna (37,38). Iako su depresija središnjeg živčanog sustava, aritmija, hipokalijemija te povećana podražljivost mišića samo neki od simptoma akutne alkaloze, o njenim kroničnim posljedicama zapravo se malo toga zna (39). Zbog toga je u središte interesa ponovno došao bikarbonat, a uporaba dvokomornog sistema omogućila je njegovu primjenu kao pufera u otopinama za peritonejsku dijalizu (33). Neutralan pH tih otopina umanjuje bol pri utoku, održava vitalnost i funkciju peritonejske membrane te na fiziološki način ispravlja acidobazni disbalans (bez dodatne pretvorbe u jetri te uz manji gubitak bikarbonatnih iona iz organizma u otopinu (33,34,40,41). Istraživanje koje su proveli Nolph i sur. pokazalo je da se primjenom laktatom pufiranih otopina idealne serumske koncentracije bikarbonata postižu vrlo teško. Naime, korištenjem otopina sa 35 mmol/L laktata uredne serumske koncentracije bikarbonata imalo je samo 25 % bolesnika liječenih metodom peritonejske dijalize, dok je uz otopine sa 40 mmol/L laktata ta brojka porasla na 40 %, ali je značajno porastao broj bolesnika s manifestnom metaboličkom alkalozom (42). Feriani i sur. potvrdili su ovo u istraživanju kojim su uspoređivali laktatne i bikarbonatne otopine. U početku istraživanja 65,9 % pacijenata bilo je u stanju blage ili umjerene metaboličke acidoze. Zamjenom laktatnih u otopine pufirane bikarbonatima ta se brojka smanjila na 23,4 % što je još jednom pokazalo superiornost bikarbonatnih otopina u održavanju acidobazne ravnoteže (43).

Našim smo istraživanjem obuhvatili skupinu od 28 pacijenata liječenih metodom peritonejske dijalize u KBC-u Zagreb. Prilikom izmjena svi su koristili otopine glukoze pufirane isključivo dodatkom laktata. Analizom rezultata pokazali smo da je 73,07 % pacijenata imalo u potpunosti uredan ABS, dok su u identičnih 11,54 % bolesnika zabilježene blaga metabolička acidoza ili alkalozna. U jednog je bolesnika utvrđeno postojanje mješovitog poremećaja, alkaloze s respiratornom i metaboličkom komponentom. Valja naglasiti da je taj bolesnik prilikom izmjena koristio otopinu pufiranu sa 40 mmol/L laktata dok su ostali bolesnici s poremećajem ABS koristili otopine s koncentracijom laktata od 35 mmol/L. Ovim smo radom pokazali da se acidobazna ravnoteža u bolesnika liječenih metodom peritonejske dijalize zaista može održavati vrlo uspješno čak i primjenom isključivo laktatom pufiranih otopina koje su nizom istraživanja proglašavane inferiornijima u odnosu na bikarbonatne. Uz dobru edukaciju i pažljivu primjenu metode, te temeljitu i čestu evaluaciju ovaj se skupini itekako omogućuje kva-

litetno kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije uz bolju kvalitetu života u odnosu na liječenje hemodijalizom. To također pokazuje i činjenica da je u razdoblju manjem od godinu dana čak u 39,29 % naših bolesnika učinjena uspješno transplantacija.

Zaključno, peritonejska dijaliza se unatoč praktičnosti primjene, financijskoj isplativosti i boljoj kvaliteti života koju omogućuje još uvijek nije izborila za mjesto koje zaslužuje u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti. Brojna istraživanja pokazala su njenu učinkovitost u održavanju ostatne bubrežne funkcije, odgađanju nastupa uremijskih komplikacija i očuvanju acidobazne ravnoteže te bolji posttransplantacijski ishod u pacijenata liječenih tom metodom. Peritonejska dijaliza se iz godine u godinu sve više razvija, a uvođenje novih biokompatibilnijih otopina s dodatkom aminokiselina i ikodekstrina te bikarbonatom kao puferom pridonose kvaliteti liječenja. Stoga bi je trebalo učestalije razmotriti kao metodu izbora u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Bargman JM. Advances in peritoneal dialysis: a review. *Semin Dial* 2012; 25: 545-9.
2. Rufino JM, García C, Vega N i sur. Current peritoneal dialysis compared with haemodialysis: medium-term survival analysis of incident dialysis patients in the Canary Islands in recent years. *Nefrologia* 2011; 31: 174-84.
3. Krediet RT. Advances in peritoneal dialysis. *Minerva Urol Nefrol* 2007; 59: 251-60.
4. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2158-62.
5. Baboolal K, McEwan P, Sondhi S, Spiewanowski P, Wechowski J, Wilson K. The cost of renal dialysis in a UK setting-a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1982-9.
6. Chung SH, Chu WS, Lee HA i sur. Peritoneal transport characteristics, comorbid diseases, and patient survival in CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 541-7.
7. Oreopoulos DG, Ossareh S, Thodis E. Peritoneal dialysis: past, present, and future. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2: 171-82.
8. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3056-62.
9. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S i sur. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395-402.
10. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 19-28.
11. Roderick P, Willis NS, Blakeley S, Jones C, Tomson C. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD001890.
12. Kraut JA. Effect of metabolic acidosis on progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F828-9.
13. Kluboč J, Opatrná S, Matoušovic K, Schück O. End stage of chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Vnitr Lek* 2012; 58: 519-24.
14. Schaefer B, Wühl E. Educational paper: Progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1579-88.
15. Fourtounas C, Savidaki E, Roumelioti M i sur. Acid-base profile and predictors of metabolic acidosis in patients undergoing peritoneal dialysis with lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2006; 22: 187-91.
16. Levin A. The advantage of a uniform terminology and staging system for chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1446-51.
17. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
18. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994; 330: 1776-81.
19. Chiu YW, Kopple JD, Mehrotra R. Correction of metabolic acidosis to ameliorate wasting in chronic kidney disease: goals and strategies. *Semin Nephrol* 2009; 29: 67-74.
20. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-84.
21. Chan JC. Acid-base disorders and the kidney. *Adv Pediatr* 1983; 30: 401-71.
22. Chruściel B, Stompór T, Sułowicz W. Nutritional status of patients with functioning graft assessed by clinical examination, anthropometry and bioimpedance. *Przegl Lek* 2001; 58: 828-32.
23. Mizumoto C, Kawabata H, Uchiyama T i sur. Acidic milieu augments the expression of hepcidin, the central regulator of iron homeostasis. *Int J Hematol* 2012; 96: 701-9.
24. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrologia* 2010; 1(Supl. Ext.): 37-47.
25. Berger A, Edelsberg J, Inglese GW, Bhattacharyya SK, Oster G. Cost comparison of peritoneal dialysis versus hemodialysis in end-stage renal disease. *Am J Manag Care* 2009; 15: 509-18.
26. Perez Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Garcia Falcon T, Moncalian J, Oliver J, Valdes F. Renal transplantation in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1996; 16: 48-51.
27. Bleyer AJ, Burkart JM, Russell GB, Adams PL. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 154-9.

28. Goldfarb-Rumyantzev AS, Hurdle JF, Scandling JD, Baird BC, Cheung AK. The role of pretransplantation renal replacement therapy modality in kidney allograft and recipient survival. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 537-49.
29. Van Biesen W, Veys N, Vanholder R, Lameire N. The impact of the pre-transplant renal replacement modality on outcome after cadaveric kidney transplantation: the Ghent experience. *Contrib Nephrol* 2006; 150: 254-8.
30. Uribarri J, Buquing J, Oh MS. Acid-base balance in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1995; 47: 269-73.
31. Otte K, Gonzalez MT, Bajo MA i sur. Clinical experience with a new bicarbonate (25 mmol/L) / lactate (10 mmol/L) peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 2003; 23: 138-45.
32. Boen ST. Kinetics of peritoneal dialysis. A comparison with the artificial kidney. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 243-87.
33. Coles GA, O'Donoghue DJ, Pritchard N i sur. A controlled trial of two bicarbonate-containing dialysis fluids for CAPD-final report. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3165-71.
34. Schmitt CP, Haraldsson B, Doetschmann R i sur. Effects of pH-neutral, bicarbonate-buffered dialysis fluid on peritoneal transport kinetics in children. *Kidney Int* 2002; 61: 1527-36.
35. Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, Passlick-Deetjen J. Randomized long-term evaluation of bicarbonate-buffered CAPD solution. *Kidney Int* 1998; 54: 1731-8.
36. Haas S, Schmitt CP, Arbeiter K i sur. Improved acidosis correction and recovery of mesothelial cell mass with neutral-pH bicarbonate dialysis solution among children undergoing automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2632-8.
37. Feriani M. Tailoring peritoneal dialysis fluid for optimal acid-base targets. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 67-73.
38. Bazilinsky NG, Dunea G, Ing TS. Treatment of metabolic alkalosis in renal failure. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 284-6.
39. Tattersall JE, Dick C, Doyle S, Greenwood RN, Rarrington K. Alkalosis and hypomagnesaemia – unwanted effects of a low-calcium CAPD solution. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 258-62.
40. Feriani M. Bicarbonate-buffered CAPD solutions: from clinical trials to clinical practice. *Perit Dial Int* 1997; 17 (Suppl 2): 51-4.
41. Topley N, Kaur D, Petersen MM i sur. Biocompatibility of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids: influence on mesothelial cell and neutrophil function. *Kidney Int* 1996; 49: 1447-56.
42. Nolph KD, Prowant B, Serkes KD i sur. Multicenter evaluation of a new peritoneal dialysis solution with a high lactate and low magnesium concentration. *Perit Dial Bull* 1983; 3: 63-5.
43. Feriani M, Passlick-Deetjen J, Jaecle-Meyer I, La Greca G. Individualized bicarbonate concentrations in the peritoneal dialysis fluid to optimize acid-base status in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 195-202.

SUMMARY

ACID-BASE STATUS IN PATIENTS TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS

L. KATALINIĆ, K. BLASLOV, E. PASINI, P. KES and N. BAŠIĆ-JUKIĆ

Zagreb University Hospital Center, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

When compared to hemodialysis, peritoneal dialysis is very simple yet low cost method of renal replacement therapy. Series of studies have shown its superiority in preserving residual renal function, postponing uremic complications, maintaining the acid-base balance and achieving better post-transplant outcome in patients treated with this method. Despite obvious advantages, its role in the treatment of chronic kidney disease is still not as important as it should be. Metabolic acidosis is an inevitable complication associated with progressive loss of kidney function. Its impact on mineral and muscle metabolism, residual renal function, allograft function and anemia is very complex but can be successfully managed. The aim of our study was to evaluate the efficiency in preserving the acid-base balance in patients undergoing peritoneal dialysis at Zagreb University Hospital Center. Twenty-eight patients were enrolled in the study. The mean time spent on the treatment was 32.39±43.43 months. Only lactate-buffered peritoneal dialysis fluids were used in the treatment. Acid-base balance was completely maintained in 73.07% of patients; 11.54% of patients were found in the state of mild metabolic acidosis, and the same percentage of patients were in the state of mild metabolic alkalosis. In one patient, mixed alkalosis with respiratory and metabolic component was present. The results of this study showed that acid-base balance could be maintained successfully in patients undergoing peritoneal dialysis, even only with lactate-buffered solutions included in the treatment, although they were continuously proclaimed as inferior in comparison with bicarbonate-buffered ones. In well educated and informed patients who carefully use this method, accompanied by the attentive and thorough care of their physicians, this method can provide quality continuous replacement of lost renal function as well as better quality of life.

Key words: acid-base disturbance, peritoneal dialysis

ASISTIRANA PERITONEJSKA DIJALIZA

DRAGAN KLARIĆ i INGRID PRKAČIN¹

Opća bolnica Zadar, Odjel za unutarnje bolesti, Odsjek za nefrologiju i ¹Klinička bolnica Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska

Prema izvještaju Nacionalnog registra za nadomještanje bubrežne funkcije u Hrvatskoj incidencija kronične bubrežne bolesti (ESRD – *End Stage Renal Disease*) je u zadnjem desetljeću u padu, pa i potreba za nadomještanjem kronične bubrežne bolesti (RTT – *Renal Replacement Therapy*). Jedan je od razloga svakako transplantacija koja je najbolji izbor nadomjesne bubrežne terapije. Međutim, postupak transplantacije u bolesnika starije životne dobi s obzirom na niz komorbiditeta ima ograničenja. Posebna su skupina bolesnici srednje i vrlo visoke životne dobi kojih je sve više i koji iziskuju potrebu RTT, a nisu kandidati za transplantaciju bubrega. U radu je učinjena retrospektivna analiza ishoda bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom u razdoblju od jedanaest godina. Bolesnici su podijeljeni na one koji su bili asistirani ili neasistirani. Ispitivani su ishodi s obzirom na peritonitis, gubitak metode i preživljenje. Od ukupno 100 pacijenata liječenih peritonejskom dijalizom (PD) 77 ih je završilo liječenje: 26 asistiranih i 51 neasistiranih. Peritonitis nije zabilježen u 20 asistiranih i 26 neasistiranih bolesnika. Više peritonitisa su imali neasistirani bolesnici, koji su imali i češće gubitak metode PD. S obzirom na sve veći broj bolesnika visoke životne dobi s prisutnim brojnim komorbiditetima i otežanim pristupom na krvožilni sustav metoda asistirane PD može biti siguran odabir liječenja.

Ključne riječi: peritonejska dijaliza, stariji bolesnici, asistirani i neasistirani postupak

Adresa za dopisivanje: Dragan Klarić, dr. med.
Opća bolnica Zadar
Odjel za unutarnje bolesti
Odsjek za nefrologiju
23000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: dragan.klaric@zd.t-com.hr

UVOD

Prema Nacionalnom registru u Hrvatskoj broj bolesnika prati pojedine trendove u smanjenju incidencije i prevalencije nadomještanja bubrežne funkcije (RRT – *Renaly Replacement Therapy*) (1). To je posljedica sve većeg broja bolesnika s transplantatom i visokog udjela darivanja organa.

U Hrvatskoj se porast broja bolesnika bilježi samo u skupini starijih bolesnika, čiji se životni vijek produžava, a broj komorbiditeta povećava. U razvijenim zemljama svijeta životna dob pučanstva se sve više povećava, a time i broj pridruženih bolesti, prije svega dijabetesa i srčanožilnih bolesti, što u konačnici dovodi najčešće do kronične bubrežne bolesti (ESRD – *End Stage Renal Disease*) i potreba za RRT.

U skupini starijih bolesnika čest je problem krvožilnog pristupa za terapiju nadomjesnog bubrežnog liječe-

nja kroničnom hemodijalizom. To se očituje najčešće kao problem od strane pacijenta ili socijalne potpore. Od strane bolesnika najčešće je prisutno sljedeće: loši krvnožilni pristupi, nemogućnost aplikacije AV fistule, loša njega izlazišta centralnih venskih (CV) katetera te često i drugi komorbiditeti, kao npr. promjene ličnosti i razni psihički problemi, kognitivne disfunkcije, imobilnost i depresija (2).

Socioekonomski problemi koje ne treba zanemariti su: potrebna stalna briga obitelji, sanitetski prijevoz na hemodijalizu (HD), pratnja medicinskog osoblja, cijena postupka. Asistirana peritonejska dijaliza (PD) u kući bolesnika može biti jedan od adekvatnih načina nadomještanja bubrežne funkcije (RRT) posebice u starijoj životnoj dobi (3). U retrospektivnoj analizi tijekom 11 godina prikazano je 100 bolesnika u kojih smo pratili ishod, s posebnim osvrtom je li bolesnik postupak PD-a izvodio sam ili je to izvodila druga osoba (asistirani postupak).

BOLESNICI I METODE

Ispitivanje je provedeno retrogradno analizom podataka bolesnika na peritonejskoj dijalizi (PD) od siječnja 2000. do prosinca 2011. godine. Uključeni su svi pacijenti koji su tri ili više mjeseca liječeni metodom PD-a. Za sve pacijente liječene u Centru bio je obavezan edukacijski postupnik koji podrazumijeva trening pacijenta i obitelji dok ga se potpuno ne nauči, što na kraju provjerava i potpisuje liječnik, kao i pristanak pacijenta i odgovornog člana obitelji o odabiru metode i vrsti primijenjenog materijala. Posebna se pozornost obraćala prepoznavanju ranih znakova peritonitisa te postupku u slučaju nastanka peritonitisa. Tijekom liječenja bolesnike se i reeducira. Osnove edukacije sastoje se od: pravila higijenskog režima, ispravne konekcije sustava i vrećica za izmjenu, bilježenja dnevnog balansa tekućina, volumne kontrole vođenja dnevnika unosa tekućine, isteka te ukupne ultrafiltracije u toku dana, dnevne diureze, redovitog mjerenja krvnog tlaka, ispravnog i svakodnevnog upisivanja tjelesne težine, ako je to moguće, kontrola funkcija, dijeta, izrada pismenih uputa i primjera jelovnika, njega izlazišta PD katetera te fizikalna terapija. Spolno aktivne pacijente se u tom smislu savjetovalo.

Ishod je definiran kao završetak liječenja PD-om, bilo da se radilo o premještanju (transferu) u drugi centar, bilo da je pacijent preveden na liječenje drugom metodom - hemodijalizom ili je dobio transplantat, ili je nastupila smrt. Asistiranoj PD smatralo se ako pacijent iz bilo kojeg razloga nije mogao sam provoditi postupak PD kod kuće pa su to provodili članovi obitelji ili educirani njegovatelji. Pacijenti bez ishoda su bili oni uredno liječeni metodom PD do završetka praćenja.

Adekvatnost metode procijenjena je klinički, laboratorijski te prema vrijednostima Kt/v i PET-a, koji se redovito provodi prema preporukama (4-7). Bolesnik dolazi u Centar na kontrolu liječniku obavezno jednom mjesečno, a po potrebi i češće. Medicinska sestra zadužena za program PD-a organizira posjet raznih stručnjaka: psihologa, fizioterapeuta, dijetetičara, radnog terapeuta. Stručna sestra educira medicinsko i pomoćno osoblje u domovima za stare i nemoćne uz 24-satnu telefonsku dostupnost medicinske sestre educirane za metodu koja dalje koordinira postupke vezane uz eventualni problem.

Prestanak preživljenja metode definiralo se sve što je ugrozilo liječenje metodom PD, bilo da se radilo o neadekvatnosti, fungalnom peritonitisu, mehaničkim komplikacijama i sl.

Ispitivanje je provedeno kako bi se objektiviziralo ima li razlike između skupina bolesnika s obzirom na način provedbe peritonejske dijalize, tj. između asistiranosti

neasistiranosti postupaka PD. Istraživanje je temeljeno na analizi učestalosti broja peritonitisa između tih dviju skupina te odnosu peritonitisa i gubitka metode, gubitka metode povezano s asistencijom, tipom tretmana i preživljenjem metode.

Analiziran je odnos peritonitisa i smrtnog ishoda, premještanje bolesnika (transfer) na drugu metodu liječenja primjerice hemodijalizom (HD) ili gubitak metode.

Prema dobnim skupinama analiziran je odnos asistencije, učestalost peritonitisa, smrti, gubitku metode, transfera na hemodijalizu (HD) ili transplantaciju (TX), kako je navedeno i u literaturi (8,9).

Praćeno je preživljenje metode te njeno trajanje s obzirom na to jesu li pacijenti bili asistirani ili nisu.

Upotrijebljene statističke metode za parametrijske podatke bile su srednja vrijednost i standardna devijacija, za neparametrijske medijan, a za kategorijske varijable postotak. Korišten je program STATA /IC ver.11.1.

REZULTATI

Od 100 bolesnika koji su praćeni u navedenom razdoblju 77 je završilo liječenje peritonejskom dijalizom (PD) na bilo koji način i taj je broj definiran kao ishod.

Od ukupnog broja bolesnika bez ishoda bilo je 23 (23 %), a s ishodom 77 (77 %).

Bolesnici s ishodom imali su sljedeću podjelu: transfer u drugi centar (T) 1 (1,30 %), transfer na hemodijalizu (T-HD) 26 (33,77 %), transfer na hemodijalizu, potom TX (T-HD/TX) 3 (3,90 %), transplantirani (TX) 19 (24,67 %), umrli (U) 28 (36,36 %).

Podjela s ishodom prema spolu (N = 77) bila je sljedeća: 50 muških osoba (64,93 %) i 27 žena (35,07 %). Prosječna dob za muškarce iznosila je $61,4 \pm 15,9$ godina. Raspon min-maks: 27 – 90 godina, medijan: 63,5 godina. Prosječna dob za žene: $67,5 \pm 13,4$. Raspon min-maks: 40 – 86 godina, medijan 70 godina.

Dob asistiranosti bolesnika iznosila je $74,84 \pm 14,9$, a neasistiranosti $57,41 \pm 10,06$ godina.

Raspodjela prema broju peritonitisa, asistiranosti, gubitku metode, asistiranosti i gubitku metode, gubitku metode i smrtnosti prikazana je u tablici 1.

Asistiranoj bolesnika bilo je ukupno 26, a neasistiranoj 51. Peritonitis nije imalo 20 asistiranosti i 26 neasi-

Tablica 1.
Raspodjela pacijenata s ishodom s obzirom na broj peritonitisa

Broj peritonitisa	a		b		c		d	
	A N (%)	NA N (%)	Gubitak metode N (%)	Bez gubitka metode N (%)	A N (%)	NA N (%)	Gubitak metode N (%)	Bez gubitka metode N (%)
0	20 (76,92)	26 (50,98)	13 (43,33)	33 (70,21)	5 (55,56)	8 (38,10)	1 (33,33)	20 (80,0)
1	3 (11,54)	12 (23,53)	8 (26,67)	7 (14,89)	2 (22,22)	6 (28,57)	1 (33,33)	3 (12,0)
2	2 (7,69)	9 (17,65)	7 (23,33)	4 (5,51)	1 (11,11)	6 (25,57)	1 (33,33)	2 (8,0)
3	1 (3,85)	2 (3,92)	2 (6,67)	1 (2,13)	1 (11,11)	1 (4,76)	0	0
4	0	2 (3,92)	0	2 (4,26)	0	0	0	0
Ukupno pacijenata	26 (33,77)	51 (66,23)	30 (38,96)	47 (61,04)	9 (30)	21 (70)	3 (10,71)	25 (89,29)

a) Raspodjela pacijenata s ishodom s obzirom na asistiranost (A) i neasistiranost (NA) (N = 77)

b) Raspodjela pacijenata s ishodom s obzirom na gubitak metode (N = 77)

c) Raspodjela pacijenata s ishodom koji su izgubili metodu s obzirom na asistiranost (A) i neasistiranost (NA) (N = 30)

d) Raspodjela umrlih pacijenata s ishodom s obzirom na gubitak metode (N = 28), prikazano u postotcima.

stiranih bolesnika. Od ukupnog broja bolesnika s ishodom, 30 ih je prekinulo s metodom PD-a, a 47 nije. Od tih 47, 33 nije imao peritonitis, a 14 je imalo peritonitis jednom i više puta no nisu izgubili metodu. Nismo utvrdili poveznicu između peritonitisa i gubitka metode.

S obzirom na način izvođenja više peritonitisa imali su neasistirani bolesnici i češće su gubili metodu (70 %). Metodu je izgubilo 30 bolesnika, od toga 9 asistiranih i 21 neasistiran, s time da je 5 (55,56 %) asistiran bilo bez peritonitisa, a 8 (30,10) neasistiran nije imalo peritonitis. Od ukupnog broja bolesnika koji su umrli, metodu su izgubila tri (10,71 %), a metodu nije izgubilo 25 bolesnika (89,29 %). Od 28 umrlih s ishodom koji su izgubili metodu (N = 3) bila su 2 (66,66 %) asistirana i 1 (33,33 %) neasistirani, dok kod onih koji nisu izgubili metodu (N = 25) bilo je 17 (68 %) asistiran i 8 (32 %) neasistiran.

Bolesnici koji su nastavili liječenje hemodijalizom (zbog neadekvatnosti i gubitka metode PD-a) bili su u 25,93 % slučajeva asistirani, a u 74,07 % neasistirani.

S obzirom na gubitak metode i to jesu li bolesnici imali ili nisu imali peritonitis i bili asistirani ili neasistirani, nismo našli statističke značajnosti ($p > 0,01$).

Podjela prema dobnim skupinama i asistiranosti prikazana je u tablici 2. U skupini mlađih od 65 godina bilo je 5 (19,23 %), asistiran, a 30 (58,82 %) neasistiran, dok je u skupini starijih od 70 godina bilo 18 (69,23 %) asistiran i 11 (21,57 %) neasistiran.

Metodu PD-a je izgubilo 30 (38,96 %) bolesnika, a prema dobi ispod 65 godina 15 (50,0 %), 65-70 godina 4 (13,33 %), te iznad 70 godina 11 (36,67 %) bolesnika.

Za asistirane bolesnike s ishodom (N = 26) prosječna dužina preživljavanja metode bila je $24,41 \pm 17,08$ mjeseci. Raspon dužine preživljavanja metode (min.-maks.) bio je od 3,43 do 60,33 mjeseci uz medijan od 23,42 mjeseca. Stariji pacijenti su češće bili asistirani zbog dobi i pridruženih bolesti, a češće su iz istih razloga i umirali.

Za neasistirane pacijente s ishodom (N = 51) prosječna dužina preživljavanja metode bila je $41,72 \pm 28,25$ mjeseci. Raspon dužine preživljavanja metode (min.-maks.) bio je od 3,57 do 108,73 mjeseci uz medijan od 30,2 mjeseci.

Nedostatak rada je retrospektivna analiza i mala skupina ispitanika s obzirom da je broj asistiran bolesnika bio 26, pa bi bilo vrlo zanimljivo objediniti iskustva većeg broja centara koji provode metode asistirane PD.

RASPRAVA

Rad svakog centra za nadomjesnu bubrežnu terapiju PD-om trebao bi se temeljiti na dobroj edukaciji i reedukaciji svih sudionika: na 24-satnoj dostupnosti bolesniku, njegovatelju, patronažnoj medicinskoj sestri, obitelji, bolničkom odjelu. Specijalizirane medicinske sestre i tehničari za PD su neizostavna karika prve linije zbrinjavanja ove skupine bolesnika. Na taj način smanjuju se moguće komplikacije, prije svega peritonitis kao kompromitirajući čimbenik gubitka metode (10,11). Potvrdili smo da je najbolje educirati stalnog člana obitelji, a ne veći broj osoba ili osobu koja skrbi o većem broju bolesnika, kako se i opisuje u literaturnim navodima (12).

Tablica 2.
Raspodjela pacijenata s ishodom prema dobnim skupinama:

Dobna skupina	a	b		c	d		
	N (%)	A N (%)	NA N (%)	N (%)	Gubitak metode N (%)	Bez gubitka metode N (%)	Ukupno N (%)
<65 godina	35 (45,46)	5 (19,23)	30 (58,82)	4 (14,28)	15 (50,0)	20 (42,55)	35 (45,45)
65-70 godina	13 (18,88)	3 (11,54)	10 (19,61)	5 (17,86)	4 (13,33)	9 (19,15)	13 (18,88)
>70 godina	29 (37,66)	18 (69,23)	11 (21,57)	19 (67,86)	11 (36,67)	18 (38,30)	29 (37,66)
Ukupno	77 (100,0)	26 (33,77)	51 (66,3)	28 (100,0)	30 (38,96)	47 (61,04)	77 (100,0)

- a) svi pacijenti s ishodom (N = 77),
b) pacijenti s obzirom na asistiranost/neasistiranost (N = 77)
c) umrli pacijenti (N = 28),
d) pacijenti s obzirom na gubitak metode, prikazano u postotcima

Naši pacijenti imali su manji broj neželjenih ishoda svakako zbog dobre edukacije i reedukacije te individualnog pristupa u odabiru metode nadomjesnog liječenja.

Asistirana PD može biti metoda izbora ili jedino rješenje ove sve mnogobrojnije skupine bolesnika. Moguće komplikacije ne bi smjele biti zapreka prilikom odabira ove metode liječenja RTT, na što ukazuju i prikazani rezultati: više peritonitisa i gubitka metode bilo je kod neasistiranih pacijenata. Samo 4 asistirana pacijenta imala su jednom ili više puta peritonitis prema 21 neasistiranom bolesniku. S obzirom na dob i asistenciju u skupini bolesnika ispod 65 godina bilo je više neasistiranih, a u skupini asistiranih bilo je najviše bolesnika iznad 70 godina, što je s obzirom na komorbiditete i socijalnu kategoriju logično. Najmanje asistiranih bolesnika bilo je u skupini ispod 65 godina, uglavnom radno aktivnih te s manje komorbiditeta.

Prema dobnim skupinama gubitak PD kao metode liječenja bio je češći u skupini bolesnika mlađih od 65 godina nego u starijih. Peritonitis je bio češći u bolesnika mlađih od 65 godina, nego u starijoj dobi. Stariji bolesnici (iznad 70 godina) imali su manji broj i manju učestalost peritonitisa. Broj peritonitisa nije utjecao na gubitak metode. Gubitak metode u bolesnika s obzirom na asistenciju i dob u toj skupini bili su manji. Ukupno gledano tako je bilo i s asistencijom, manji broj i manja učestalost kod asistiranih bolesnika.

Od PD ne treba zazirati kod starijih bolesnika, naprotiv, ta metoda može u određenim situacijama biti izbor liječenja. Većina starijih bolesnika bolje podnosi liječenje u svom okruženju (u svom iskustvu koristili smo CAPD kod zloćudnog ascitesa, teške srčane dekompenzacije, ciroze jetre s ascitesom) u kući ili u domu - organiziranoj zajednici sličnih. To mogu biti novi izazovi za liječenje ovom metodom.

LITERATURA

- Čala S. Decreasing trends in incidence and prevalence of renal replacement therapy in Croatia from 2000 to 2009. Clin Kidney J 2012; 5: 309-14.
- Klarić D, Klarić V, Kristić I. The existence of depressive disorders with peritoneal dialysis patients. European Peritoneal Dialysis Meeting Prague 15-18.10.2005. Book of Abstract 2005, 114.
- Castrale C, Evans D, Verger C i sur. Peritoneal dialysis in elderly patients: report from the France Peritoneal Dialysis Registri (RDPLF) NDT 2010; 25: 255-62.
- Predovan G, Klarić D. Determination of Creatinine in PETs and Laboratory Calculations of Peritoneal Dialysis Adequacy. J Life Sci 2012; 6: 670-8.
- Klarić D, Predovan G. Laboratory procedures and Methods for Calculating Peritoneal Dialysis Adequacy: detected problems. European Peritoneal Dialysis Meeting Strasbourg 9-12.10. 2009. Book of Abstracts, 2009, 33.
- Hag-Weber M. The impact of residual renal function on survival. NDT 2008; 23: 2123-6.
- Lo WK, Ho YW, Li CS i sur. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. Kidney Int 2003; 64: 649-56.
- Klarić D, Knotek M. Epidemiology of Peritonitis and its Impact on Survival of Patients on Peritoneal Dialysis. European Peritoneal Dialysis Meeting Strasbourg, 9-12.10. 2009. Book of Abstracts, 2009, 31.
- Oliver MJ, Quinn RR. Is the decline of peritoneal dialysis in the elderly a breakdown in process of care? Perit Dial Int 2008; 28: 452-6.
- Liu JH, Lin HH, Yang YF, Liu YL, Chou CY, Wang IK. Association between pulse pressure and peritoneal transport status in patients undergoing peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2010; 30: 362-6.
- Malone AF, Redd DN. Pulse Pressure why is it important? Perit Dial Int 2010; 30: 265-268.
- Povlsen JV, Ivarsen P. Assisted peritoneal dialysis : also for the late elderly patient. Perit Dial Int 2008; 28: 461-7.

S U M M A R Y

ASSISTED PERITONEAL DIALYSIS

D. KLARIĆ and I. PRKAČIN¹

Zadar General Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Zadar and ¹Merkur University Hospital, University of Zagreb, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia

According to the National Registry of Renal Replacement Therapy (RRT), the incidence of chronic kidney disease (end-stage renal disease) and the need of RRT have declined in the last decade renal. One of the reasons for this tendency certainly is transplantation as the best choice. However, transplant procedure has limitations in elderly patients due to the number of comorbidities. This study was designed as retrospective analysis of outcomes in patients treated with peritoneal dialysis for a period of eleven years. Patients were divided into those who had been assisted or unassisted. Out of 100 patients treated with peritoneal dialysis (PD), 77 completed the treatment, including 26 assisted and 51 unassisted patients. Peritonitis was recorded in 20 assisted and 26 unassisted patients. Peritonitis was more common in unassisted patients, who were more frequently lost from PD. Assisted PD could be a good and safe choice of RRT in this special group of patients.

Key words: peritoneal dialysis, elderly patients, assisted, unassisted

PROCJENA NUTRICIJSKOG STATUSA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI KOJI SE LIJEČE REDOVITOM HEMODIJALIZOM

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, SUZANA VIDRIH, BERISLAV POJE, IVAN BUBIĆ,
BOŽIDAR VUJIČIĆ i SANJIN RAČKI

Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka, Hrvatska

Prema dostupnoj literaturi 18 % do 80 % bolesnika na dijalizi ima neki oblik nutritivnog deficita. Cilj rada bio je analizirati nutritivni status bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize (HD) te analizirati primjenjivost mjerenja masnog tkiva (FAT) kaliperom. Ispitani su bili bolesnici koji se liječe postupcima redovite HD duže od šest mjeseci (129 bolesnika). Razdoblje praćenja trajalo je šest mjeseci. Za procjenu nutritivnog statusa koristili smo suhu tjelesnu težinu (STT), indeks tjelesne mase (ITM), mjerenje FAT-a kaliperom, mjerenje opsega mišića nadlaktice (OMN) te određivanje serumskih albumina i kolesterola. Analizirajući učinkovitost mjerenja FAT-a preko kožnog nabora kaliperom, uočili smo da je FAT dobiven kaliperom pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju s drugim pokazateljima stanja uhranjenosti, s ITM-om ($r = 0,364$; $p < 0,0001$), STT-om ($r = 0,206$; $p = 0,005$) i OMN ($r = 0,399$; $p < 0,0001$). Isto tako, FAT je pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima serumskih albumina ($r = 0,299$; $p = 0,01$) i kolesterolom ($r = 0,225$; $p = 0,002$). Nije bilo statistički značajne korelacije između duljine trajanja HD i FAT-a ($p = \text{NS}$). Zaključujemo da je za redovitu procjenu nutritivnog statusa važno da je metoda koju primjenjujemo što učinkovitija, preciznija, brza, uz što manje ekonomsko opterećenje. Iz vlastitog iskustva možemo ustvrditi da je mjerenje FAT-a kožnim naborom s kaliperom primjenjiva, brza i jeftina metoda koja se može koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ključne riječi: kaliper, metoda, nutritivni probir, pothranjenost

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanjin.racki@me.com
Tel: 051/407-487; faks: 051/407-487

UVOD

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* - WHO) malnutricija označava stanje nedovoljnog ili čak odsutnog unosa proteina, energije i mikronutrijenata, kao što su vitamini, minerali, oligoelementi i elementi u tragovima, što dovodi do veće sklonosti infekcijama, povećanja mortaliteta i smanjenja kvalitete života. Navedena definicija reflektira proteinsko-kalorijski manjak koji se oporavlja s nadoknadom nutritijenata koji nedostaju. U kontekstu kronične bubrežne bolesti (KBB) koristi se termin proteinsko-energetski gubitak (engl. *Protein-Energy Wasting*; PEW) koji obuhvaća smanjene proteinske i energetske komponente u tijelu (tjelesnih proteina i masti). Procjena nutritivnog statusa je inte-

gralni dio skrbi o bolesnicima s KBB, osobito onih koji se liječe postupcima dijalize. Naime, prema dostupnoj literaturi 18 % do 80 % bolesnika na dijalizi ima neki oblik nutritivnog deficita (1-4). U tih bolesnika dolazi do gubitka kako mišićne mase, tako i ukupnih tjelesnih masti. U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize ne smijemo zaboraviti pravilo tzv. "obrnute epidemiologije", odnosno bolesnici s boljim nutritivnim statusom imaju bolje preživljenje. Nadalje, poznato je da neki od parametara nutritivnog statusa, kao npr. vrijednosti serumskih albumina koreliraju s preživljenjem ove populacije bolesnika. Prema preporukama DOQI (engl. *Dialysis Outcome Quality Initiative*) neophodna je redovita procjena nutritivnog statusa bolesnika koji se liječe redovitom hemodijalizom (HD) u cilju sprječavanja i liječenja nutritivnog manjka. Postoje brojne

metode za procjenu nutritivnog statusa. Prvi korak u procjeni stanja uhranjenosti bi trebala biti, kao i kod svih drugih stanja i bolesti, detaljna anamneza (podatci o apetitu, mučnina, povraćanje i gubitak tjelesne težine, gubitak okusa, psihosocijalni čimbenici kao i prateće bolesti) i fizikalni pregled (procjena bolesnikove suhe težine koju je potrebno usporediti s preporučenom tjelesnom težinom, odnosno odrediti odstupanje od idealne tjelesne težine za dob i spol) (4-10). Nadalje, korisni su i neki laboratorijski parametri kao što su albumin, prealbumin, transferin i kolesterol. U bolesnika s KBB smanjenje vrijednosti serumskih albumina uglavnom nisu posljedica smanjenog unosa nego vrijednosti albumina ovise o drugim čimbenicima kao upalno stanje. Kolesterol je uobičajeno povišen u bolesnika s KBB, a vrijednosti $<3,5$ mmol/L reflektiraju teži stupanj pothranjenosti. Od antropometrijskih mjerenja koristi se praćenje tjelesne težine (TT) (gubitak >5 % TT tijekom tri mjeseca ili gubitak >10 % TT tijekom šest mjeseci u bolesnika s KBB uzima se kao indikator pothranjenosti) i indeksa tjelesne mase (ITM) koji ako je <23 kg/m² (po kriterijima ISRN) reflektira pothranjenost. Nadalje, od antropometrijskih mjerenja u upotrebi su mjerenje debljine kožnog nabora odnosno potkožnog masnog tkiva koje korelira s ukupnim tjelesnim mastima te se može uzeti kao metoda za izračunavanje tjelesnih masti. Postotak masnog tkiva <10 % označava teški protensko-kalorijski deficit. Za procjenu mišićne mase koristi se mjerenje opsega mišića nadlaktice, te dinamometar za procjenu mišićne snage (10-15). Za bolje i brže praćenje nutritivnog statusa te za moguće usporedbe u radu koriste se različiti upitnici za procjenu nutritivnog statusa koji sadrže pitanja o nenamjernom gubitku tjelesne težine, prehranbenim navikama i funkcionalnom statusu. Najpoznatiji su subjektivna općenita procjena nutritivnog statusa (engl. *Subjective Global Assessment of Nutrition* - SGA), brza metoda za procjenu nutritivnog statusa (engl. *Mini Nutritional Assessment* - MNA), indeks nutritivnog rizika (engl. *Nutrition Risk Index* - NRI), Nottinghamski obrazac za procjenu (engl. *Nottingham Screening Tool* - NST) i drugi. Najveći nedostatak navedenih obrazaca je što većina zahtijeva za njihovo ispunjavanje i analizu određeno vrijeme. U svakodnevnoj kliničkoj praksi potrebna je metoda koja će biti jednostavna, precizna, a uz što manje utrošenog vremena (1,14-18).

Slijedom navedenog, cilj našeg istraživanja bio je analizirati nutritivni status bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize u razdoblju od šest mjeseci. Za procjenu nutritivnog statusa koristili smo tjelesnu težinu, ITM, mjerenje masnog tkiva kožnim naborom kaliperom te laboratorijske pokazatelje stanja uhranjenosti: serumski albumin i kolesterol. Nadalje, analizirali smo i primjenjivost mjerenja debljine masnog tkiva kožnim naborom kaliperom kao jednostavne i brze metode u procjeni nutritivnog statusa u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

ISPITANICI I METODE PA AKO IMALO RAZUMIJEŠ MUŠKARCE, Z

U ispitivanju su sudjelovali bolesnici u završnoj fazi kronične bubrežne bolesti koji se liječe postupcima hemodijalize u Zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC-a Rijeka. Bolesnici su bili dijalizirani tri puta na tjedan tijekom četiri sata na biokompatibilnim membranama tijekom najmanje šest mjeseci. Trideset i dva bolesnika liječena su postupkom visokoprotočne *on-line* hemodijafiltracije (HDF), a 92 bolesnika postupcima niskoprotočne hemodijalize (HD). Tijekom šestomjesečnog razdoblja analizirali smo 129 bolesnika. Svakom bolesniku u razmacima od tri i šest mjeseci pratili smo anamnestičke, kliničke i laboratorijske parametre stanja uhranjenosti. Anamnestički podaci su uključivali procjenu bolesnikova apetita koji smo stupnjevali kao: slab, osrednji ili dobar. Od laboratorijskih parametara stanja uhranjenosti u navedenoj studiji koristili smo vrijednosti serumskih albumina i kolesterola. U kliničkoj procjeni stanja uhranjenosti koristili smo četiri metode. Prva je bila procjena suhe tjelesne težine. Suha tjelesna težina definirana je kao težina kod koje je bolesnik normotenzivan i nema prisutnih edema. Sljedeća je metoda bila mjerenje indeksa tjelesne mase (ITM) koji je dobiven putem sljedeće formule: tjelesna visina (cm)/tjelesna težina (kg) x 100. Kao tjelesna težina bolesnika korištena je suha tjelesna težina. Prema kriterijima ISMRN vijednost BMI <23 kg/m² je biljeg pothranjenosti. Sljedeća metoda koju smo koristili bila je mjerenje opsega mišića nadlaktice. Mjerenja su obavljena na nedominantnoj ruci i na onoj na kojoj nije bilo krvožilnih poremećaja. Kao četvrtu metodu za procjenu stanja uhranjenosti mjerili smo debljinu kožnog nabora pomoću kalipera te na taj način procjenjivali masni dio tjelesne težine. Istodobno su rađena tri mjerenja. U žena je mjerena debljina kožnog nabora iznad tricepsa, iznad spine ilijake anterior i na sredini kvadricepsa. U muškaraca su mjerenja rađena iznad pektoralnog mišića, paraumbilikalno i također na sredini kvadricepsa. Postotak tjelesne masti <10 % bio je kriterij za teški proteinsko-energetski gubitak. Preporučene vrijednosti postotka tjelesne masti dobivenih mjerenjem debljine kožnog nabora kaliperom s obzirom na dob i spol navedene su u tablici 1.

Statistička obrada

Podatci su statistički obrađeni primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategorijske varijable ispitane su hi-kvadrat testom. Testiranje važnosti razlika za dvije nezavisne skupine učinjeno je primjenom t-testa. Testiranje važnosti razlika za više nezavisnih skupina obuhvaćeno je ANOVA testom za jednosmjernu ili dvosmjernu analizu varijance. Korelacija je dobivena putem Pearsono-

Tablica 1.

Preporučene vrijednosti FAT-a u muškaraca i žena s obzirom na spol i dob

Žene					
Dob (godine)	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
Vrlo niska (%)	<11	<12	<14	<15	<15
Nisko (%)	13	14	14-16	15-17	16-18
Optimalno (%)	14-20	15-21	17-23	18-24	19-25
Umjereno visoko (%)	21-23	22-24	24-26	25-27	26-28
Visoko (%)	>23	>24	>26	>27	>28
Muškarci					
Dob (godine)	20-29	30-39	40-49	50-59	60+
Vrlo niska (%)	<16	<17	<18	<19	<20
Nisko (%)	16-19	17-20	18-21	19-22	20-23
Optimalno (%)	20-28	21-29	22-30	23-31	24-32
Umjereno visoko (%)	29-31	30-32	31-33	32-34	33-35
Visoko (%)	>31	>32	>33	>34	>35

vog testa. Statistički značajnom razlikom smatrana je vrijednost $P < 0,05$. Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

REZULTATI

Od ukupno 129 analiziranih bolesnika prosječne dobi $68,1 \pm 12,4$ godina bilo je 57,4 % muškaraca i 42,6 % žena ($p = NS$). Nefroangioskleroza bila je najčešći etiološki čimbenik kronične bubrežne bolesti (34,9 %), a potom dijabetička nefropatija (19,4 %) i glomerulonefritisi (17,8 %). Prosječno trajanje liječenja dijalizom bilo je $71,2 \pm 56,7$ mjeseci. Kao pristup krvotoku 75,2 % bolesnika imalo je konstruiranu arterio-vensku fistulu, a 24,8 % centralni venski kateter. *On-line* hemodijafiltracijom liječeno je 24,8 % bolesnika, dok je 75,2 % bolesnika liječeno klasičnom hemodijalizom. U tablici 2. navedene su demografske karakteristike ispitivane skupine.

Analizom stanja uhranjenosti prema vrijednostima serumskih albumina i kolestrola utvrdili smo da nema statistički bitne razlike u vrijednostima serumskih albumina i kolestrola tijekom razdoblja praćenja. Međutim, vidljivo je da su bolesnici na početku ispitivanog razdoblja imali niže vrijednosti serumskih albumina. Analiziraju li se klinički pokazatelji stanja uhranjenosti vidljivo je da su bolesnici imali statistički bitno više vrijednosti ukupnih tjelesnih masti (FAT) na kraju ispitivanog razdoblja, a s druge strane, na kraju istoga razdoblja, imali su statistički bitno niže vrijednosti opsega mišića nadlaktice. Nije bilo statistički bitne razlike u vrijednostima suhe tjelesne težine i indeksa tjelesne

Tablica 2.

Demografske karakteristike ispitivane skupine

Karakteristika	n = 129
Dob (godine)	$68,1 \pm 12,4$
Spol	
Muškarci, n (%)	74 (57,4 %)
Žene, n (%)	55 (42,6 %)
Etiologija	
Dijabetička nefropatija, n (%)	25 (19,4 %)
Nefroangioskleroza, n (%)	45 (34,9 %)
Glomerulonefritis, n (%)	23 (17,8 %)
Policistični bubrezi, n (%)	14 (10,9 %)
Ostalo, n (%)	22 (17,1 %)
Pristup krvotoku	
AVF, n (%)	97 (75,2 %)
CVK, n (%)	32 (24,8 %)
Metoda dijalize	
HDF, n (%)	32 (24,8 %)
HD, n (%)	97 (75,2 %)
Trajanje dijalize (mjeseci)	$71,2 \pm 56,7$

*arterio-venska fistula (AVF); centralni venski kateter (CVK); *on-line* hemodijafiltracija (HDF); hemodijaliza (HD); broj (n).

Tablica 3.

Procjena stanja uhranjenosti temeljem kliničkih i laboratorijskih parametara tijekom razdoblja praćenja

	n = 129			p
	0. mj.	3. mj.	6. mj.	
Apetit				
Slab	20:129	10:129	9:129	
Osrednji	10:129	12:129	8:129	
Dobar	99:129	107:129	112:129	
Enteralna prehrana, n (%)	20 (15,5 %)	30 (23,3 %)	38 (29,5 %)	
	0. mj.	3. mj.	6. mj.	p
Albumini (g/L)	$39,9 \pm 2,8$	$41,3 \pm 3,4$	$41,3 \pm 3,4$	NS
Kolesterol (mmol/L)	$4,1 \pm 1$	$4 \pm 1,1$	$4,1 \pm 1$	NS
ITM (kg/m)	$25 \pm 4,3$	$24,6 \pm 4,17$	$24 \pm 4,2$	NS
FAT (%)	$20,1 \pm 5,9$	$21 \pm 6,1$	$23,6 \pm 6,5$	0,0001
ON (cm)	$28 \pm 3,7$	$27 \pm 3,6$	$26,7 \pm 3,6$	0,02
STT (kg)	$71,6 \pm 16,1$	$70,6 \pm 15,2$	70 ± 15	NS

*broj (n); indeks tjelesne mase (ITM); ukupne tjelesne masti (FAT); opseg mišića nadlaktice (ON); suha tjelesna težina (STT)

mase tijekom ispitivanog razdoblja. Analizirajući anamnestičke podatke stanja uhranjenosti (apetit) vidljivo je da je više bolesnika imalo slab ili osrednji apetit na početku praćenja, a da se tijekom razdoblja praćenja u velikom dijelu bolesnika apetit poboljšao. Nadalje, vidljivo je da je nakon inicijalnog nutritivnog probira, a tijekom analiziranog razdoblja sve više bolesnika primalo nadomjesnu enteralnu prehranu (tablica 3).

Tablica 4.
Korelacija potkožnog masnog tkiva (FAT) s kliničkim i laboratorijskim parametrima

	Srednja vrijednosti±SD	R	P
STT (kg)	71,5±14,1	0,206	0,005
BMI (kg/m ²)	24,4±4,1	0,364	<0,0001
ON (cm)	27,8±4	0,399	<0,0001
Albumini (g/L)	41±3	0,299	0,01
Kolesterol (mmol/L)	4,0±1	0,225	0,02
Duljina dijalize (mj.)	71,2±56,7	-0,134	NS

suha tjelesna težina (STT), indeks tjelesne mase (ITM); opseg mišića nadlaktice (ON); mjeseci (mj)

Analizirajući učinkovitost mjerenja debljine kožnog nabora kaliperom temeljem ranije opisanog postupka, uočili smo da je FAT dobiven kaliperom pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju s kliničkim pokazateljima stanja uhranjenosti, odnosno s ITM-om ($r = 0,364$; $p < 0,0001$), STT-om ($r = 0,206$; $p = 0,005$) i opsegom mišića nadlaktice ($r = 0,399$; $p < 0,0001$). Isto tako, FAT je pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju s laboratorijskim pokazateljima stanja uhranjenosti, odnosno s vrijednostima serumskih albumina ($r = 0,299$; $p = 0,01$) i kolesterolom ($r = 0,225$; $p = 0,002$). Nije bilo statistički značajne korelacije između duljine trajanja nadomještanja bubrežne funkcije i FAT-a ($p = NS$) (tablica 4).

RASPRAVA

Nutritivni status važan je čimbenik koji utječe na ishod i oporavak od bolesti. Kod pothranjenosti svi organi osim mozga gube mast, a zbog katabolizma uzrokovano nekima oblikom "stresa" (npr. kronična upala) dolazi do ubrzane razgradnje nemasne tjelesne mase i otpuštanja aminokiselina potrebnih za glukoneogenezu i sintezu proteina. Time dolazi do gubitka i masti i mišićne mase. Pothranjenost nosi sa sobom brojne posljedice uključujući: smanjenu otpornost od infekcija i time veću učestalost infekcija, sporije cijeljenje rana, veću učestalost dekubitusa, prerastanje patogenih bakterija u gastrointestinalnom sustavu, povećane gubitke nutrijenata putem fecesa, povećanu smrtnost i poboljšanje, a s druge strane i veće ekonomske troškove (1-3,14). Zbog niza patofizioloških čimbenika koji su udruženi s kroničnom bubrežnom bolesti, osobito u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize (kronična upala, uremijski toksini, gubitak aminokiselina tijekom hemodijalize i do 12 % dnevnog unosa, proteoliza mišića kao posljedica metaboličke acidoze i upale) incidencija pothranjenosti u ovoj populaciji bolesnika je visoka (i do 80 %) i kliničarima čini veliki problem (6-11).

Stoga je u svih bolesnika s KBB, osobito onih na redovitoj HD, nužan pravodobni i redoviti nutritivni probir, nekom od metoda za procjenu nutritivnog statusa. Svrha je takvih probira detektirati pothranjenost, a potom, ako je potrebno, uključiti nutritivnu potporu. U našoj analizi na početku analiziranog razdoblja temeljem anamnestičkih podataka uvidjeli smo da je velik dio naših bolesnika imao slab ili oslabljeni apetit. S obzirom na navedeno, odnosno nakon inicijalnog nutritivnog probira, u dijelu bolesnika započeto je liječenje nadomjesnom enteralnom prehranom u cilju prevencije i poboljšanja gubitka mentalne ili tjelesne funkcije, smanjenja broja komplikacija vezanih uz KBB, poboljšanja preživljenja, te smanjenja troškova koji bi bili potrebni za liječenje ranije opisanih komplikacija pothranjenosti. Naime, iz navedene analize vidljivo je da tijekom promatranog razdoblja sve veći broj bolesnika prima enteralnu prehranu. Isto tako, na kraju ispitivanog razdoblja bilo je vidljivo da veći udio bolesnika ima bolji apetit u odnosu na početak praćenja. Zanimljiv je podatak da je uz sve veći broj bolesnika koji su primali nadomjesnu enteralnu prehranu tijekom promatranog razdoblja došlo do statistički značajnog povećanja ukupnih tjelesnih masti dobivenih kaliperom, a istodobno do statistički značajnog smanjenja mišićne mase dobivene mjerenjem opsega mišića nadlaktice u naših bolesnika. Navedeno je najvjerojatnije posljedica činjenice da je uz adekvatnu nutritivnu potporu neophodna i fizička aktivnost u ovoj populaciji bolesnika, kako bi se očuvala zadovoljavajuća mišićna masa. Naime, u nama susjednoj državi (Bosni i Hercegovini), te u nekim skandinavskim zemljama, npr. Švedskoj, u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize kao dio sveobuhvatne skrbi primjenjuju se i različite aerobne vježbe. Slijedom navedenog, naš Centar kao i drugi centri koji skrbe o bolesnicima s KBB trebali bi slijediti primjer navedenih zemalja i time poboljšati skrb ove populacije bolesnika.

Postoje brojne metode za procjenu nutritivnog statusa i prema dostupnoj literaturi nema usaglašenih stavova o tome koja bi metoda bila optimalna (10-18). U svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao i za redovitu procjenu nutritivnog statusa, važno je da je metoda koju koristimo primjenjiva i precizna, a s druge strane relativno brza uz što manje ekonomsko opterećenje. S obzirom na navedeno u našoj studiji analizirali smo primjenjivost mjerenja kožnog nabora (koji korelira s ukupnim tjelesnim mastima) kaliperom. Kao što je vidljivo u rezultatima, ova metoda je pokazala statistički značajnu korelaciju i s kliničkim i s laboratorijskim pokazateljima nutritivnog statusa. Iz našeg iskustva možemo ustvrditi da je navedena metoda lako primjenjiva, relativno brza i jeftina za redovitu procjenu nutritivnog statusa u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize. Navedeno je važno s obzirom da je proces nutri-

tivne skrbi kontinuiran, a preporuka je da se procjena nutritivnog statusa obavlja redovito.

Rezultati nutritivnog probira koriste se prilikom razvoja plana nutritivne skrbi koji se potom analiziraju, a ponovljenom procjenom nutritivnog statusa moguće je evaluirati propisanu strategiju nutritivne potpore i po potrebi je promijeniti.

ZAKLJUČAK

U bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, osobito onih koji se liječe postupcima hemodijalize, nužna je redovita procjena nutritivnog statusa te prema potrebi adekvatna nutritivna potpora i daljnje praćenje. Danas ne postoje usuglašeni stavovi o tome koja bi metoda za procjenu nutritivnog statusa bila optimalna. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao i za redovitu procjenu nutritivnog statusa, važno je da je metoda koju koristimo primjenjiva i precizna, a s druge strane relativno brza uz što manje ekonomsko opterećenje. Iz našeg iskustva možemo reći da je mjerenje masnog tkiva kožnim naborom primjenom kaliperom primjenjiva, relativno brza i jeftina metoda te se može koristiti za redovitu procjenu nutritivnog statusa u bolesnika.

LITERATURA

1. Jeejeebhoy KN. Hospital malnutrition: is a disease or lack of food? *Clin Nutr* 2003; 22: 219-20.
2. Waitzberg DL, Correia MI. Nutritional assessment in the hospitalized patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 531-8.
3. Yamad K, Furuya R, Takita T i sur. Simplified nutritional screening tools for patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 106-13.
4. Cooper B, Bartlett LH, Aslani A i sur. Validity of Subjective Global Assessment as a Nutritional Marker in End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 126-32.
5. Bailey J, Franch HA. Nutritional Considerations in Kidney Disease: Core Curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1146-61.
6. Don BR, Kaysen G. Serum Albumin: Relationship to Inflammation and Nutrition. *Sem Dial* 2004; 17: 432-7.
7. Sinčić-Mijandrušić B, Orlić L, Jurišić-Eržen D i sur. Nutritional risk screening in hospitalized and haemodialysis patients. *Coll Antropol* 2007; 31: 435-9.
8. Orlić L, Matić-Glažar Đ, Gržetić M, Rački S. Može li procjena nutricionog statusa biti jednostavna i brza? *Acta Med Croatica* 2005; 59(supl 2): 79.
9. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-8.
10. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 348-57.
11. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK i sur. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 543-54.
12. Pifer TB, McCullough KP, Port FK i sur. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62: 2238-245.
13. Vranešić Bender D, Krznarić Ž. Malnutricija – pothranjenost bolničkih pacijenata. *Medicus* 2008; 17: 71-9.
14. Toledo FR, Antunes AA, Vannini FC i sur. Validity of malnutrition scores for predicting mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2013 . [Epub ahead of print]
15. Tsai AC, Chang TL, Chang MZ. An alternative short-form Mini-Nutritional Assessment for rating the risk of malnutrition in persons on haemodialysis. *J Clin Nurs* 2013; 22: 2830-7.
16. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1163-77.
17. Wang LJ, Wu MS, Hsu HJ i sur. The relationship between psychological factors, inflammation, and nutrition in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Int J Psychiatry Med* 2012; 44: 105-118.
18. Beberashvili I, Azar A, Sinuani I i sur. Comparison analysis of nutritional scores for serial monitoring of nutritional status in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 443-51.

SUMMARY

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON MAINTANCE HEMODIALYSIS

I. MIKOLAŠEVIĆ, L. ORLIĆ, S. VIDRIH, B. POJE, I. BUBIĆ, B. VUJIČIĆ and S. RAČKI

*Rijeka University Hospital Center, Department of Internal Medicine,
Division of Nephrology and Dialysis, Rijeka, Croatia*

Introduction: It is well established that nutritional status is an important factor affecting the outcome and recovery from disease or injury. Assessment of nutritional status is an integral part of care for patients with chronic kidney disease, especially for those treated with dialysis procedures. According to available literature, 18%-80% of patients on dialysis have some form of nutritional deficiency. Furthermore, in patients treated with dialysis procedures there is a rule called 'reverse epidemiology', according which patients with better nutritional status have better survival rate. Therefore, nutritional assessment should detect malnutrition and rate the overall nutritional status of each patient through clinical data categories: medical history, physical examination, nutrition physical examination, psychosocial history, demographics, physical activity, and current medical/surgical issues. Consequently, the main aim of our study was to analyze the nutritional status of our patients treated with hemodialysis procedures. Another aim was to analyze the applicability of measuring skinfold by caliper as a method of nutritional status assessment. **Subjects and Methods:** During a six-month period, we analyzed 129 patients (57.4% of men and 42.6% of women), mean age 68.1 ± 12.4 years, treated with hemodialysis procedures (24.8% of patients were treated with online hemodiafiltration and 75.2% with standard, conventional hemodialysis) as the method of choice of renal replacement therapy (RRT) for more than 6 months. All patients were dialyzed three times a week for four hours on biocompatible synthetic membranes. The patients treated with online hemodiafiltration were dialyzed on high-flux helixone membranes, while those treated with standard, conventional hemodialysis were dialyzed on polysulfone membranes and helixone low-flux membranes. The mean time of RRT was 71.2 ± 56.7 months. During the study period, in each patient we followed medical history, and clinical and laboratory parameters of nutritional status at 3 and 6 months. To assess the nutritional status, we used dry weight (DW), body mass index (BMI), skinfold caliper measurement (result is correlated with total body fat, FAT), and common laboratory indicators of nutritional status (serum albumin and cholesterol). **Results:** Analyzing the efficiency of skinfold thickness measurement with caliper, we found that the FAT obtained by caliper showed a statistically significant positive correlation with clinical indicators of nutritional status, and with BMI ($r=0.364$, $p<0.0001$), DW ($r=0.206$, $p=0.005$) and volume of muscle circumference ($r=0.399$, $p<0.0001$). Also, FAT showed statistically significant positive correlation with laboratory indicators of nutritional status, including serum albumin ($r=0.299$, $p=0.01$) and cholesterol ($r=0.225$, $p=0.002$). There was no statistically significant correlation between the duration of RRT and FAT ($p=NS$). **Conclusion:** In clinical practice, as well as for regular evaluation of nutritional status, it is important that the method we used proved efficient, precise, relatively fast and posing less economic burden. From our experience, the measurement of skinfold with caliper is an applicable, relatively quick and inexpensive method for regular assessment of nutritional status in patients treated with hemodialysis procedures. Therefore, all patients treated with RRT should undergo nutritional screening and expert help should be available from dietitians or nutritional support teams in order to identify this problem properly in its early stage and to reduce its high prevalence.

Key words: caliper, malnutrition, nutritional screening methods

ANALIZA AKUTNOG BUBREŽNOG ZATAJENJA TIJEKOM PETOGODIŠNJEG RAZDOBLJA U ZAVODU ZA NEFROLOGIJU I DIJALIZU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

LIDIJA ORLIĆ, IVANA MIKOLAŠEVIĆ, MARIN MLIČEVIĆ¹, TATJANA MIOČ¹, SARA GOLUBIĆ¹, KRISTINA LONČARIĆ¹, NINA LANČA¹ i SANJIN RAČKI

*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicine, Zavod za nefrologiju i dijalizu i
¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska*

Akutno bubrežno zatajenje (ABZ) javlja se u 5 % do 18 % hospitaliziranih bolesnika, a i do 30 % u jedinicama intenzivne skrbi. Cilj naše studije bio je analizirati incidenciju i uzroke ABZ u našem Centru tijekom petogodišnjeg razdoblja, analizirati karakteristike bolesnika i njihovih komorbidnih stanja te varijacije u laboratorijskim parametrima, duljinu hospitalizacije, primijenjenu terapiju i ishod liječenja. Tijekom petogodišnjeg razdoblja analizirali smo 316 bolesnika koji su zbog razvoja ABZ bili hospitalizirani na Zavodu za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka. Podaci su dobiveni pretraživanjem medicinske dokumentacije. ABZ je bio uzrok u 8,2 % do 9,9 % hospitaliziranih bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u spolu i dobi bolesnika, iako je vidljiv trend porasta starije populacije. Uzrok ABZ bio je najčešće prerenalne etiologije (56,1 % do 67,9 %). Najveći broj bolesnika bio je liječen konzervativnim mjerama (52,6 % do 71,4 %), a liječenje dijalizom bilo je potrebno u 12,5 % do 21,1 % bolesnika. Do smrtnog ishoda došlo je od 21,2 % do 30,4 % bolesnika, dok je potpuni oporavak bio u 30,5 % do 40,4 % bolesnika. Prosječna duljina hospitalizacije kretala se od 11,8 do 15,1 dana. Zaključuje se da je ABZ značajan uzrok hospitalizacije bolesnika. Nužno je rano prepoznavanje bolesti i adekvatno rano liječenje u cilju poboljšanja preživljenja, ali i poboljšanja oporavka bubrežne funkcije.

Ključne riječi: akutno bubrežno zatajenje, liječenje, ishod

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicine
Klinički bolnički centar Rijeka
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: lidija.orlic@ri.t-com.hr
Tel: 051/407-489; faks: 051/407-156

UVOD

Akutno bubrežno zatajenje (ABZ) ili akutno bubrežno oštećenje (engl. *Acute Kidney Injury* - AKI) definirano je naglim selektivnim smanjenjem protoka krvi kroz bubrege, smanjenjem glomerularne filtracije, ekskretorne funkcije bubrega i porastom dušičnih tvari u krvi. Posljednjih godina pokazalo se da je i "malo povišenje" u vrijednostima serumskog kreatinina (sCR) udruženo s povećanom smrtnošću. Kako bi se ukazalo na važnost navedenoga, posljednjih godina pojam akutnog bubrežnog oštećenja zamijenjen je akutnim bubrežnim zatajenjem (engl. *Acute Renal Failure* - ARF). Time je omogućeno da se pojam akutnog bubrežnog oštećenja promatra kao sindrom koji, ako se ne prepozna u svojoj ranoj fazi, može dovesti do razvo-

ja ABZ i potrebe za nadomještanjem bubrežne funkcije (1-6).

Klinička slika varira, od blagog povišenja parametara bubrežne funkcije do teških oblika koji zahtijevaju liječenje nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Sindrom akutnog bubrežnog zatajenja je u oko 80 % slučajeva praćen oligurijom ili anurijom. O neoliguričnom obliku ABZ govorimo ako je količina izlučene mokraće tijekom 24-h veća od 500 mL. Ovaj oblik javlja se u oko 20 % slučajeva. ABZ je veliki problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Naime, prema dostupnoj literaturi javlja se u 5 % hospitaliziranih bolesnika, prema nekim studijama i do 18 %, dok se u jedinicama intenzivne skrbi javlja čak i do u 30 % bolesnika. Praćeno je visokim mortalitetom, od 28 % do 90

% (4-9). U bolesnika s nekomplikiranim ABZ očekivani mortalitet je do 10 %, dok u bolesnika u kojih je ABZ dio multiorganskog zatajenja očekivani mortalitet je i do 50 %. Kod ABZ-a koji zahtijeva neku od metoda nadomještanja bubrežne funkcije, očekivani mortalitet je i preko 80 %. Incidencija, a često i težina ABZ, proporcionalna je dobi bolesnika. Bitno je istaknuti da se incidencija ABZ nije promijenila posljednja dva desetljeća (1-2,9-14).

Kao što znamo, uzroke ABZ uobičajeno dijelimo na prerrenalne, intrinzične i postrenalne. Prema do sada provedenim istraživanjima najčešći uzroci ABZ u hospitaliziranih bolesnika su akutna tubularna nekroza, prerrenalni uzroci i pogoršanje od ranije poznatog kroničnog bubrežnog zatajenja. Jednom, kada se ABZ razvije, terapijske mogućnosti su ograničene. Prema dostupnoj literaturi, ne postoje jasne preporuke koje je optimalno vrijeme za započinjanje nadomjesnog bubrežnog liječenja, nego se navedena odluka zasniva na procjeni svakog pojedinog kliničara (9, 14-18). Slijedom navedenog, neophodno je rano i pravodobno prepoznavanje ovog kliničkog sindroma u svrhu što ranijeg liječenja.

Cilj našeg istraživanja bio je analizirati:

- incidenciju akutnog bubrežnog zatajenja u našem Centru tijekom petogodišnjeg razdoblja
- analizirati karakteristike bolesnika koji oboljevaju od ABZ, uključujući i analizu priležećih (komorbidnih) stanja
- analizirati uzroke ABZ
- analizirati varijacije u laboratorijskim parametrima
- analizirati primijenjenu terapiju, kao i potrebu za nadomještanjem bubrežne funkcije
- ishod
- duljinu hospitalizacije

ISPITANICI I METODE

Tijekom petogodišnjeg razdoblja (od siječnja 2008. do prosinca 2012.) analizirali smo 316 bolesnika koji su zbog razvoja akutnog bubrežnog zatajenja hospitalizirani u Zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC-a Rijeka. Podatci su dobiveni pretraživanjem medicinske dokumentacije. Akutno bubrežno zatajenje definirali smo prema preporukama KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (9):

- porast serumskog kreatinina (sCR) $>26 \mu\text{mol/L}$ unutar 48 h ili
- porast sCR za jedan i pol puta u odnosu na referentne vrijednosti, za koje se zna ili se pretpostavlja da se pojavilo unutar tjedan dana od primitka u bolnicu ili

- diureza $<0,5 \text{ mL/kg/h}$ tijekom više od 6 sati.

Referentna vrijednost sCR-a bila je ona najniža u posljednja tri mjeseca od hospitalizacije. Za svakog pojedinog bolesnika analizirali smo demografske podatke: dob, spol, uzrok ABZ, pridružene bolesti (komorbidna stanja), primijenjenu terapiju do dana hospitalizacije i prijašnje hospitalizacije. Temeljem anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka te dijagnostičkih pretraga utvrdili smo etiološki čimbenik ABZ. Etiološke čimbenike ABZ podijelili smo na prerrenalne, renalne ili intrinzične i postrenalne. Intrinzično ABZ je uključivalo: akutnu tubularnu nekrozu (ATN), akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) i akutni glomerulonefritis. Temeljem dostupne medicinske dokumentacije analizirali smo pridružene bolesti odnosno komorbidna stanja (šećernu bolest, arterijsku hipertenziju, hiperlipoproteinemiju, cerebrovaskularnu bolest, ishemijsku ili valvularnu bolest srca, poremećaje ritma i malignome).

Nadalje, analizirali smo promjene u laboratorijskim parametrima tijekom hospitalizacije, primijenjenu terapiju (konzervativnu ili potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom), duljinu hospitalizacije, kao i ishod u svakog pojedinog bolesnika. Analizirani laboratorijski parametri bili su: leukociti, serumski kreatinin, ureja i serumski kalij. Analizirani su laboratorijski parametri tijekom cijele hospitalizacije, a radi bolje preglednosti u svrhu provedenog istraživanja uzete su srednje vrijednosti svakog pojedinog parametra na početku i na kraju hospitalizacije, kao i maksimalne vrijednosti tijekom hospitalizacije. Analizirani parametri određeni su standardnim biokemijskim metodama, a mjerne jedinice izražene su u SI sustavu. Ishod hospitalizacije smo definirali potpunim oporavkom, djelomičnim oporavkom ili smrtnim ishodom. Potpuni oporavak definirali smo povratkom parametara bubrežne funkcije unutar referentnog intervala i/ili povratkom parametara bubrežne funkcije na vrijednosti koje su zabilježene prije hospitalizacije. Djelomični oporavak definirali smo 50-postotnom regresijom parametara bubrežne funkcije. Bolesnici koji su bili mlađi od 18 godina i trudnice bili su isključeni iz studije.

Statistička je obrada podataka učinjena primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategoričke varijable ispitane su hi-kvadrat testom. Testiranje važnosti razlika za dvije nezavisne skupine učinjeno je primjenom t-testa. Testiranje važnosti razlika za više nezavisnih skupina obuhvaćeno je ANOVA testom za jednosmjernu ili dvosmjernu analizu varijance. Statistički značajnom razlikom smatrana je vrijednost $P < 0,05$. Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

Tablica 1.
 Demografske karakteristike i pridružene bolesti bolesnika prema godinama

Godina	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	p
Ukupan broj hospitalizacija	695	683	686	764	720	
Broj (%) ABZ	57 (8,2 %)	56 (8,2 %)	66 (9,6 %)	76 (9,9 %)	61 (8,5 %)	NS
Muškarci	29 (50,9 %)	22 (39,3 %)	30 (45,5 %)	42 (55,3 %)	26 (42,6 %)	NS
Žene	28 (49,1 %)	34 (60,7 %)	36 (54,5 %)	34 (44,7 %)	35 (53,4 %)	NS
Prosječna dob	57±17,5	73±13,1	69,5±17,8	66,8±18,3	66,9±17,8	NS
Komorbiditeti						
AH	26 (45,6 %)	20 (35,7 %)	26 (39,4 %)	31 (40,8 %)	29 (47,5 %)	NS
DM	14(24,6 %)	12 (21,4 %)	14 (21,2 %)	18 (23,7 %)	16 (26,2 %)	NS
HLP	10 (17,5 %)	12 (21,4 %)	14 (21,2 %)	18 (23,7 %)	17 (27,9 %)	NS
VBS	5 (8,8 %)	4 (7,1 %)	6 (9,1 %)	9 (11,8 %)	8 (13,1 %)	NS
IBS	18 (31,6 %)	16 (28,6 %)	19 (28,8 %)	25 (32,9 %)	19 (31,1 %)	NS
Fibrilacija atrija	7 (12,3 %)	8 (14,3 %)	9 (13,6 %)	14 (18,4 %)	12 (19,7 %)	NS
CVI	10 (17,5 %)	11 (19,6 %)	11 (16,7 %)	14 (18,4 %)	10 (16,4 %)	NS
Malignomi	6 (10,5 %)	5 (8,9 %)	6 (9,1 %)	9 (11,8 %)	6 (9,8 %)	NS

*arterijska hipertenzija (AH); šećerna bolest (DM); hiperlipoproteinemija (HLP); valvularna bolest srca (VBS); ishemična bolest srca (IBS); cerebrovaskularni insult (CVI)

REZULTATI

Demografski pokazatelji

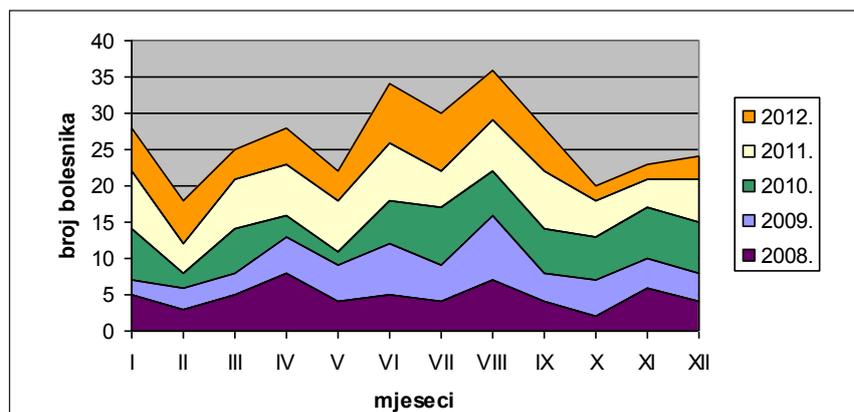
Tijekom petogodišnjeg razdoblja analizirali smo 316 bolesnika s ABZ. Tijekom 2008. g. u našem je Zavodu bilo hospitalizirano 57 bolesnika (50,9 % muškaraca i 49,1 % žena), tijekom 2009. 56 (39,3 % muškaraca i 60,7 % žena), tijekom 2010. 66 (55,3% muškaraca i 44,7% žena), tijekom 2011. 76, tijekom 2012. analiziran je 61 bolesnik (42,6% muškaraca i 53,4% žena) s ABZ. Analizirajući učestalost hospitalizacija prema spolu bolesnika uvidjeli smo da nije bilo statistički značajne razlike tijekom cijelog promatranog razdoblja ($p = NS$), iako je vidljivo da je tijekom 2009. bio veći udio žena hospitaliziranih zbog ABZ. Analizirajući udio bolesnika hospitaliziranih zbog ABZ na našem Zavodu u odnosu na ukupan broj hospitaliziranih bolesnika vidljivo je da je ABZ bio uzrok hospitalizacija u 8,2 % do

9,9 % bolesnika (tablica 1). Isto je tako vidljivo da se broj bolesnika primljen zbog ABZ tijekom promatranog razdoblja nije značajno mijenjao.

Analizirajući dob bolesnika hospitaliziranih zbog ABZ uvidjeli smo da je prosječna životna dob tijekom 2008. bila $57 \pm 17,5$ godina, tijekom 2009. $73 \pm 13,1$, tijekom 2010. $69,5 \pm 17,8$, tijekom 2011. $66,8 \pm 18,3$, a tijekom 2012. $66,9 \pm 17,8$ godina. Kao što je vidljivo, nema statistički bitne razlike u dobi bolesnika ($p = NS$), ali je vidljiv trend sve starije populacije bolesnika koja obolijeva od ABZ.

Analiza pridruženih bolesti (komorbidna stanja) u ispitivanoj skupini bolesnika navedena je u tablici 1.

Analizirajući učestalost hospitalizacija zbog ABZ prema mjesecima vidljivo je da je najveći broj bolesnika hospitaliziran tijekom ljetnih mjeseci (6.-9. mjesec) (sl. 1).



Sl. 1. Broj hospitalizacija prema godinama i mjesecima

Nadalje, analizirajući mjesto dolaska vidljiva je tendencija iz sve većeg dolaska bolesnika iz staračkih domova tijekom promatranog razdoblja (tablica 2).

Analiza etioloških čimbenika ABZ

Promatraju li se etiološki čimbenici, vidljivo je da je ABZ tijekom cijelog promatranog razdoblja bio najčešće prerenalne etiologije (tablica 3).

Analiza primijenjene terapije

Analizirajući primijenjenu terapiju vidljivo je da je najveći dio bolesnika liječen konzervativnim mjerama liječenja (parenteralna rehidracija uz primjenu antibiotika). Nadalje, nije bilo značajnijih promjena u načinu liječenja, iako je tijekom 2009. vidljiv najveći udio bolesnika liječen parenteralnom hidracijom. Broj bolesnika kojima je bilo potrebno nadomjesno bubrežno liječenje bio je 12,5 % do 21 % (tablica 4).

Analiza ishoda i duljine hospitalizacija

Analizirajući ishod liječenja, vidljivo je da nije bilo značajnijih promjena u duljini hospitalizacija tijekom petogodišnjeg razdoblja. Isto je tako vidljivo da je ABZ značajan uzrok mortaliteta koji se kretao od 21,2 % do 31,4 % bolesnika (tablica 5).

Analiza laboratorijskih parametara

Promatraju li se parametri bubrežne funkcije vidljivo je da je velik udio bolesnika primljen u bolnicu sa već uznapredovalim ABZ. Isto je tako vidljivo je da je nakon primijenjene terapije došlo do statistički značajnog poboljšanja, kako u vrijednostima leukocita, tako i u vrijednostima serumskog kreatinina i ureje, dok nije bilo statistički bitne promjene u vrijednostima serumskog kalija (tablica 6a, b, c i d). Prikazane su prosječne vrijednosti laboratorijskih parametara prilikom dolaska u bolnicu (vrijednost 1), maksimalne vrijednosti tijekom hospitalizacije (vrijednost 2), te vrijednosti prilikom otpusta iz bolnice ili smrtnog ishoda (vrijednost 3).

Tablica 2.

Analiza učestalosti dolazaka bolesnika od kuće, iz staračkih domova ili premještaja s drugih odjela tijekom petogodišnjeg razdoblja

	2008. (n = 57)	2009. (n = 56)	2010. (n = 66)	2011. (n = 76)	2012. (n = 61)
Dolazak (n,%)					
Od kuće	41 (71,9 %)	44 (78,6 %)	47 (71,2 %)	55 (72,4 %)	43 (70,5 %)
Premještaj sa drugog odjela	9 (15,8 %)	7 (12,5 %)	8 (12,1 %)	8 (10,5 %)	7 (11,5 %)
Starački dom	7 (12,3 %)	5 (8,9 %)	11 (16,7 %)	13 (17,8 %)	11 (18,0 %)

Tablica 3.

Etiološki čimbenici akutnog bubrežnog zatajenja tijekom promatranog razdoblja

	2008. (n=57)	2009. (n=56)	2010. (n=66)	2011. (n=76)	2012. (n=61)
Etiologija					
Prenalno	34 (59,6 %)	38 (67,9 %)	37 (56,1 %)	45 (59,2 %)	37 (60,7 %)
Intrinzično	19 (33,3 %)	14 (25 %)	26 (39,4 %)	26 (34,2 %)	20 (32,8 %)
ATN	9 (47,4 %)	7 (50 %)	10 (38,5 %)	13 (50 %)	9 (45 %)
TIN	7 (36,8 %)	6 (42,9 %)	14 (53,8 %)	11 (42,3 %)	9 (45 %)
GN	3 (15,8 %)	1 (7,1 %)	2 (7,7 %)	2 (7,7 %)	2 (10 %)
Postrenalno	4 (7 %)	4 (7,1 %)	3 (4,5 %)	5 (6,6 %)	4 (6,6 %)

*Akutna tubularna nekroza (ATN); tubulointersticijski nefritis; (TIN); glomerulonefritis (GN)

Tablica 4.

Analiza primijenjene terapije tijekom analiziranog razdoblja

	2008. (n=57)	2009. (n=56)	2010. (n=66)	2011. (n=76)	2012. (n=61)
Način liječenja (N,%)					
Hidracija	32 (56,1 %)	40 (71,4 %)	35 (53 %)	40 (52,6 %)	33 (54,1 %)
Antibiotici	38 (66,7 %)	22 (39,3 %)	30 (45,5 %)	33 (43,4 %)	29 (47,5 %)
Dijaliza	12 (21,1 %)	7 (12,5 %)	13 (19,7 %)	15 (19,7 %)	12 (19,7 %)
Ostalo	4 (7 %)	2 (3,6 %)	6 (9,1 %)	5 (6,6 %)	5 (8,2 %)

Tablica 5.

Ishod i dužina hospitalizacija bolesnika s ABZ tijekom petogodišnjeg razdoblja

	2008. (n=57)	2009. (n=56)	2010. (n=66)	2011. (n=76)	2012. (n=61)	
Ishod						
Oporavak	23 (40,4 %)	17 (30,5 %)	22 (33,3 %)	33 (43,4 %)	20 (32,8 %)	
Djelomični oporavak	20 (35,1 %)	22 (39,3 %)	30 (45,5 %)	22 (28,9 %)	27 (44,3 %)	
Smrt	14 (24,6 %)	17 (30,4 %)	14 (21,2 %)	21 (27,6 %)	14 (23 %)	
Duljina hospitalizacije (dani)	14,6±18,9	11,8±10,4	15,1±13,4	12,5±8,8	14,7±30,5	p=NS

Tablica 6a.

Prosječne vrijednosti leukocita tijekom promatranog razdoblja

Godine	Leukociti 1	Leukociti 2	Leukociti 3	P
2008.	14,6±5,4	15,8±4,8	9,2±3,9	< 0,0001
2009.	19±23,6	23,4±26,9	8,8±4,4	< 0,0001
2010.	24,9±5,6	25,9±5,6	7,2±0,6	< 0,0001
2011.	19,5±5,6	20,5±5,6	6,4±0,1	< 0,0001
2012.	13,1±6,3	14±6,4	8,4±5,2	0,01

Tablica 6b.

Prosječne vrijednosti ureje tijekom promatranog razdoblja

Godine	Ureja 1	Ureja 2	Ureja 3	p
2008.	23,8±13,1	25,3±14,7	18,6±17,9	< 0,0001
2009.	25,1±14,1	31,9±14	14±7,8	< 0,0001
2010.	52±19	53,9±19	22,6±14,4	< 0,0001
2011.	29±0,8	31,2±0,8	18,6±14	< 0,0001
2012.	29,3±16,3	31,3±17,1	15,6±17,1	0,0002

*Vrijednosti su izražene u mmol/L

Tablica 6c.

Prosječne vrijednosti serumskog kreatinina tijekom promatranog razdoblja

Godine	sCR 1	sCR 2	sCR 3	p
2008.	408,6±194,8	449,8±229,4	184,3±147,9	< 0,0001
2009.	356,4±270,3	520,4±317	213,9±207,5	0,0097
2010.	476,5±84,5	516±45	312±159	0,0001
2011.	521,5±85,5	523±80	330,5±203,5	< 0,0001
2012.	439,9±231,1	458,1±245,1	217,1±194,3	< 0,0001

*Serumski kreatinin (sCR); *vrijednosti su izražene u µmol/L

Tablica 6d.

Prosječne vrijednosti serumskog kalija tijekom promatranog razdoblja

Godine	Kalij 1	Kalij 2	Kalij 3	p
2008.	4,3±1	4,9±0,9	4,3±0,7	NS
2009.	4,6±1	5,3±0,9	4,1±0,7	NS
2010.	4,8±1	5,4±0,4	4,9±0,1	NS
2011.	4,3±0,5	4,8±0,1	4,8±0,1	NS
2012.	4,5±1,2	4,9±1,1	4,3±0,8	NS

*Vrijednosti su izražene u mmol/L

RASPRAVA

Akutno bubrežno zatajenje karakterizirano je naglim narušavanjem bubrežne funkcije u razdoblju od nekoliko sati do nekoliko dana. Dijagnoza se postavlja na osnovi povećanja serumskog kreatinina i/ili serumske ureje i/ili smanjenja eliminacije urina, bez obzira na poznata ograničenja. Prema dostupnoj literaturi incidencija ABZ se nije promijenila tijekom dvaju posljednjih desetljeća (1-6,9,18). Također, rezultati i naše

analize pokazuju da je trend hospitalizacija zbog akutnog bubrežnog zatajenja konstantan. Nadalje, kao što je bilo vidljivo iz naših rezultata populacija bolesnika koja se prima u bolnicu zbog ABZ je sve starija. Slijedom navedenog, iz naših rezultata vidljiv je i trend učestalijeg dolaska bolesnika iz staračkih domova.

Prerenalno ABZ se može javiti zbog nedostatka volumena, smanjenog minutnog volumena srca zbog poremećene kardijalne funkcije ili kao posljedica vazodilatacije u sepsi. Taj oblik bubrežnog zatajenja je najčešći i javlja se u 30 % do 50 % slučajeva. I u našoj analizi prerenalni ABZ bio je najčešći oblik ABZ. Prerenalni ABZ je reverzibilno stanje, ako se na vrijeme prepozna i adekvatno liječi. No, ako liječenje nije započeto na vrijeme, prerenalno ABZ može postepeno prerasti u ishemijsku akutnu tubularnu nekrozu (ATN) (1-4,9). Kao što ćemo objasniti u daljnjem tekstu, u našoj je analizi velik udio bolesnika primljen u bolnicu s već uznapredovalim bubrežnim zatajenjem, što je vjerojatno i bio razlog velikog udjela bolesnika s djelomičnim oporavkom bubrežne funkcije, ali i relativno visokog mortaliteta.

Renalno ili intrinzično ABZ zavisi ovisi o tome koje strukture bubrega su zahvaćene: vaskulatura, glomeruli, tubuli ili intersticij. Patofiziološke promjene koje nastaju rezultat su direktnog oštećenja bubrežnih struktura. ATN je najčešći tip renalnog ABZ, osobito u populaciji starijih bolesnika (9). U našoj je analizi bio podjednak udio bolesnika s akutnim tubulointersticijskim nefritisom kao i onih s ATN-om tijekom cijelog promatranog razdoblja. Nadalje, bitno je istaknuti da je u velikom dijelu naših bolesnika s ATN-om bubrežno oštećenje bilo posljedica upotrebe lijekova (najčešće nefrotoksičnih antibiotika i nesteroidnih protuupalnih lijekova - NSAR). Navedeno ukazuje da je potreban veći angažman liječnika obiteljske medicine o poticanju svijesti i upozoravanju, osobito starije populacije bolesnika o nefrotoksičnom djelovanju NSAR-a. Nužan je i oprez pri primjeni pojedinih antibiotika u starijoj dobi. Velik udio bolesnika s TIN-om također se može objasniti starijom populacijom bolesnika s ABZ. Naime, kao što znamo, mnogi lijekovi mogu pokrenuti imune mehanizme i dovesti do razvoja intersticijskog nefritisa (9,14). Najčešći lijekovi koji se povezuju s navedenim ujedno su i najčešće propisivani lijekovi u starijoj populaciji bolesnika, a to su: NSAR, diuretici i alopurinol. Također, s navedenim se povezuje i primjena antibiotika, u prvom redu iz skupine penicilinskih i cefalosporinskih antibiotika. Starijim je bolesnicima zbog već smanjene bubrežne funkcije, manje tjelesne mase i promjena u metabolizmu često potrebno reducirati dozu lijekova u odnosu na mlađu zdravu populaciju, što se vrlo često i ne čini (4,9,14).

Liječenje ABZ ovisi o etiološkom čimbeniku, a s obzirom da se najčešće radi o prerenalnoj etiologiji, inicijalno se liječenje u najvećem broju slučajeva sastoji od nadoknade manjka volumena parenteralnom hidracijom, te ako postoje znakovi infekcije, primjene antibiotika. U našoj je analizi najveći broj bolesnika liječen konzervativnim mjerama liječenja (parenteralna hidracija uz po potrebi primjenu antibiotika), što smo i očekivali, jer je prerenalno ABZ bio najčešći oblik ABZ. Indikacije za započinjanje nadomjesnog dijalitičkog liječenja su hiperhidracija, hiperkalijemija, metabolička acidoza, azotemija, znakovi uremije (perikarditis, neuropatije, poremećaji u mentalnom statusu), predoziranje dijalizabilnim lijekovima. Kod bolesnika koji su hemodinamski stabilni nema dokazane prednosti kontinuiranih dijaliznih metoda pred intermitentnim (9,17,18). U našoj je analizi vidljivo da je udio bolesnika koji je zahtijevao nadomjesno liječenje bubrega tijekom petogodišnjeg razdoblja relativno konstantan. U bolesnika s postrenalnim ABZ neophodno je omogućiti drenažu urina, ovisno o mjestu opstrukcije.

Kao što je ranije navedeno, velik je udio bolesnika primljen u bolnicu s već uznapredovalim bubrežnim zatajenjem, što je vidljivo iz visokih prosječnih vrijednosti

parametara bubrežne funkcije u naših bolesnika prilikom dolaska u bolnicu. Bez obzira na napredak medicine, smrtnost u bolesnika sa ABZ i dalje je visoka i do 50 % (1-9,18). U našoj analizi smrtnost je bila između 21 % i 30 %, što je slično do sada objavljenim rezultatima. Također, velik je udio bolesnika u kojih je došlo do djelomičnog oporavka bubrežne funkcije, u čak 44 %. Kod ABZ uzrokovanog ATN-om tijekom 1-2 tjedna traje oligurična faza, koja može perzistirati i do 6 tjedana. Uvođenjem nadomjesnog dijalitičkog liječenja poboljšanje je ishod u tih bolesnika, ali bolesnici kojima je potrebno dijalitičko liječenje u ABZ imaju duži oporavak. Dio bolesnika se potpuno oporavi, a kod dijela može doći do trajnog oštećenja bubrežne funkcije. U jednog dijela bolesnika, u oko 5 %, ne dolazi do oporavka (9). Naši se rezultati barem dijelom mogu objasniti "prekasnim" prepoznavanjem ABZ, odnosno "prekasnim" dolaskom bolesnika u bolnicu.

Slijedom svega navedenog možemo zaključiti da je nužno rano prepoznavanje bolesti i adekvatno rano liječenje u cilju poboljšanja preživljenja, ali i poboljšanja oporavka bubrežne funkcije. Neophodan je i angažman liječnika obiteljske medicine, osobito u bolesnika starije populacije, u cilju edukacije o potencijalno štetnom djelovanju najpropisivanijih lijekova u ovoj populaciji.

L I T E R A T U R A

1. Liangos O, Wald R, O'Bell JW i sur. Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 43-51.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M i sur. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-370.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-6.
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
5. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-8.
6. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Continuous is not continuous: The incidence and impact of circuit 'down-time' on uremic control during continuous venovenous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29: 575-8.
7. Lewis J, Salem MM, Chertow GM i sur. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 767-74.
8. Airy M, Raghavan R, Truong LD, Eknayan G. Tubulointerstitial nephritis and cancer chemotherapy: update on a neglected clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2502-09.

9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter* 2012; 2(Suppl):1-138.
10. Endre ZH, Pickering JW. Biomarkers and creatinine in AKI: the trough of disillusionment or the slope of enlightenment? *Kidney Int* 2013; 84: 644-7.
11. Dhaun N, Webb DJ. The road from AKI to CKD: the role of endothelin. *Kidney Int* 2013; 84: 637-8.
12. Hong MK. Multiple factors causing acute renal failure. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; 52: 460-1.
13. Wilson FP, Bansal AD, Jasti SK i sur. The impact of documentation of severe acute kidney injury on mortality. *Clin Nephrol*. 2013 [Epub ahead of print]
14. Philips BJ, Lane K, Dixon J, Macphree I. The effects of acute renal failure on drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013 [Epub ahead of print]
15. Rosansky SJ, Cancarini G, Clark WF i sur. Dialysis Initiation: What's the Rush? *Semin Dial*. 2013. [Epub ahead of print]
16. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:690-6.
17. Uchino S, Kellum J, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-8.
18. Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol* 2004; 144: 1-11.

S U M M A R Y

ANALYSIS OF PATIENTS WITH ACUTE RENAL FAILURE HOSPITALIZED AT DEPARTMENT OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS, RIJEKA UNIVERSITY HOSPITAL, DURING THE FIVE-YEAR PERIOD

L. ORLIĆ, I. MIKOLAŠEVIĆ, M. MLIČEVIĆ¹, T. MIOČ T¹, S. GOLUBIĆ¹, K. LONČARIĆ¹, N. LANČA¹ and S. RAČKI

*University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka University Hospital Center,
Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka, Croatia*

Introduction: Acute renal failure (ARF) is a serious complication that occurs in 5%-18% of hospitalized patients and in up to 30% of patients admitted to Intensive Care Unit. The hospital mortality rate of patients with ARF is between 28% and 90%. The incidence of ARF is proportional to patient age. Therefore, despite all improvements in modern medicine, the annual incidence of ARF has not changed over the two past decades. The aim of our study was to analyze the incidence and causes of ARF in our Center during the five-year period, to analyze the characteristics of patients and their comorbid conditions, variations in laboratory parameters during hospitalization, and therapy administered. Also, we analyzed the outcome and length of hospitalization. **Subjects and Methods:** During the five-year period (from January 2008 till December 2012), we analyzed 316 patients treated for ARF at Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka University Hospital Center. Data were obtained by searching medical records. ARF was defined according to the KDIGO recommendations: increase in serum creatinine (sCR) >26 µmol/L within 48 h, or increase in sCR by 1.5 times compared to the reference values, which is known or assumed to have appeared within a week of hospitalization, or diuresis <0.5 mL/kg/h for ≥6 hours. **Results:** Out of 316 ARF patients analyzed, 57 were hospitalized at our Department in 2008 (50.9% of men and 49.1% of women), 56 in 2009 (39.3% of men and 60.7% of women), 66 in 2010 (55.3% of men and 44.7% of women) and 76 in 2011 (55.3% of men and 44.7% of women). In 2012, we analyzed 61 ARF patients (42.6% of men and 53.4% of women). There were no statistically significant age and gender differences, although we noticed an increasing tendency in the number of elderly patients hospitalized for ARF. Furthermore, analyzing the frequency of patient arrival from home, nursing home or transfer from other departments we recorded an increase in the arrival of patients from nursing homes during the study period. Analysis of the proportion of patients hospitalized for ARF in our Department in relation to the total number of hospitalized patients revealed that ARF was the cause of hospitalization in 8.2%-9.9% of all patients. There was no significant change in the number of patients hospitalized for ARF during the period observed. Analyzing the frequency of hospitalization due to ARF by months, we noticed that the largest number of patients were hospitalized during summer months (from June to September). The most common form of ARF was prerenal (56.1%-67.9%). The largest number of patients were treated by parenteral rehydration and antibiotics (52.6%-71.4%). Renal replacement therapy was performed in 12.5%-21.1% of all patients. The mortality rate throughout the period of observation ranged from 21.2%-30.4%. Furthermore, complete recovery of renal function was achieved in 30.5%-40.4% of all patients. The mean length of hospital stay ranged from 11.8 to 15.1 days. **Conclusion:** Acute renal failure is a significant cause of hospitalization, especially in elderly patients. Therefore, early identification along with appropriate and early treatment of patients with ARF is needed to improve survival and recovery of renal function in these patients.

Key words: acute renal failure, incidence, mortality

VAŽNOST SISTEMSKOG PROBIRA U ALGORITMU DIJAGNOSTIKE REZISTENTNE HIPERTENZIJE

INGRID PRKAČIN, DIANA BALENOVIC¹, GORDANA CAVRIĆ, DUBRAVKA BARTOLEK² i TOMISLAV BULUM

Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, ¹Opća bolnica Sisak, Odjel za unutarnje bolesti, Sisak i ²Specijalna bolnica Sveta Katarina, Zabok, Hrvatska

Rezistentna hipertenzija (RH) je stanje visokog kardiovaskularnog rizika obilježeno nereguliranim vrijednostima krvnog tlaka i visokom prevalencijom komorbiditeta i oštećenja ciljnih organa. Rezistentnu hipertenziju se definira nemogućnošću postizanja vrijednosti krvnog tlaka (KT) koje su ispod ciljnih (<140/90 mm Hg) vrijednosti unatoč promjenama životnih navika i uzimanja diuretika i dvaju antihipertenzivnih lijekova koji pripadaju različitim skupinama u adekvatnim dozama. Prava prevalencija RH nije poznata. Temeljem studija može se zaključiti da je prisutna u 10-15 % pacijenata prethodno liječenih zbog hipertenzije. Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je isključiti prividne [nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju i hipertenziju bijele kute (*white-coat hypertension*)] i sekundarne uzroke. U isključivanju prividnih uzroka nezaobilazna je važnost ambulatornog nadziranja krvnog tlaka (*ambulatory blood pressure monitoring - ABPM*) što postaje nezaobilazni dio dijagnostičkog postupka obrade i praćenja pacijenata s RH. Upotrebom 24h ABPM bilježi se visoki udio bolesnika koji su *non-dipper*-i (omogućava razlikovanje od hipertenzije bijele kute, maskirne hipertenzije). Stoga je razumna preporuka o rutinskoj upotrebi ABPM u inicijalnoj evaluaciji bolesnika s RH kao i u praćenju terapijskih modifikacija u cilju postizanja vrijednosti krvnog tlaka ispod 140/90 mm Hg. Debljina, poremećaji sna, sindrom OSA, visoki unos soli u prehrani, ortostatska hipotenzija, autonomna disfunkcija, starija dob, dijabetička neuropatija i kronična bubrežna bolest (KBB) navode se kao čimbenici za *non-dipper*-e. Prije postavljanja dijagnoze hipertenzije rezistentne na medikamentnu terapiju bitno je provoditi standardizirani postupak probira na nekoliko razina, a radi isključenja potencijalnih sekundarnih uzroka i selektirati bolesnike koji će imati korist od daljnjih novih postupaka liječenja poput renalne denervacije. Znajući kolika je važnost standardiziranog postupka probira bolesnika s RH smatrali smo bitnim predočiti važnost ove multidisciplinarnog obrade.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, algoritam obrade

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim., dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Klinika za unutarnje bolesti
Zajčeva 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ingrid.prkacin@gmail.com

UVOD

Prema *definiciji* ESH i ESC društva iz lipnja 2013. godine, rezistentna hipertenzija (RH) je nemogućnost postizanja vrijednosti krvnog tlaka (KT) koje su ispod ciljnih (<140/90 mm Hg) vrijednosti unatoč promjenama životnih navika i uzimanju diuretika i dvaju antihipertenzivnih lijekova koji pripadaju različitim skupinama u adekvatnim dozama (nije neophodan antagonist mineralokortikoidnih receptora) (1). Prema američkim kriterijima refraktornim (rezistentnim) hipertenzijama možemo smatrati sve osobe koje u liječenju imaju najmanje četiri antihipertenzivna lijeka

neovisno o vrijednostima krvnog tlaka (2). Pojačana aktivacija simpatičkog nervnog sustava (SNS) identificirana je kao važan čimbenik razvoja i progresije hipertenzije (3,4). *Prevalencija* prave RH nije poznata, a prevalencija sekundarnih uzroka u bolesnika s RH je viša nego u općoj populaciji (5). Podaci o učestalosti RH u populaciji mogu se izvesti iz podataka opservacijskih i velikih kontroliranih kliničkih studija poput studije ALLHAT u kojoj je 27 % ispitanika nakon pet godina praćenja imalo RH (6). U studiji CONVINCENCE 18 % ispitanika liječeno je s tri i više lijekova (7). U studiji VALUE 15 % bolesnika primalo je tri i više lijekova, od toga je 61 % ispitanika imalo neregulirani

krvni tlak (8). Prema podacima iz navedenih studija u SAD-u i Europi prevalencija se kreće između 10 % i 30 % bolesnika s hipertenzijom (4,6-9). Usporedimo li učestalost RH u općoj medicini gdje prevalencija iznosi oko 5 %, i u ambulanti nefrologa u kojoj je (zbog selekcije bolesnika) zastupljenost RH do 50 %, jasno je koliko je teško procijeniti o kojem se broju bolesnika radi. Kada govorimo o *kliničkim osobitostima* bolesnika s RH, većina bolesnika su pretili, starije dobi, pušači, ne bave se fizičkom aktivnošću, češće su dijabetičari, imaju već pridruženi kardiovaskularni (većinom hipertrofija lijeve klijetke) i/ili cerebrovaskularni pobol, i/ili kroničnu bubrežnu bolest (9). Pretilost je preko više mehanizama povezana s porastom KT (poremećaj izlučivanja natrija, povećana simpatska aktivnost, RAAS i hiperinzulinemija) i s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja (OSA) koja se nalazi u 1/3 bolesnika s RH, a poveznica jest hiperkapnija i hipoksija koje povećavaju izlučivanje aldosterona (10). U *patogenezi* RH važna uloga pripada aldosteronu, koji dovodi do retencije natrija, vazokonstrikcije i mijenjanja žilne popustljivosti, te suprimiranja stvaranja dušičnog oksida (10,11). Temeljem studija u 2/3 bolesnika s RH utvrđena je niska razina renina u plazmi, a primarni hiperaldosteronizam (PH) utvrđen je u 20 % bolesnika s RH (10,11). Hipertenzivna bolest srca i bubrega uobičajeni je nalaz u bolesnika s RH (12). Prije postavljanja *dijagnoze* RH bitno je isključiti moguće *privedne* uzroke (nepridržavanje liječenja-nesustrajnost, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju starijih (rijetko se javlja, nastaje zbog nemogućnosti kompresije kalcificiranih arterija), pseudorezistenciju [tzv. sindrom bijele kute (*White Coat Hypertension* - WCH)] i pseudotoleranciju (neadekvatne kombinacije antihipertenzivne terapije, neadekvatna diuretska terapija koja dovodi do hipervolemije) i uzroke poput *sekundarne* hipertenzije, hipervolemije, interakcije s lijekovima, neadekvatni barorefleksni luk, genske varijacije (13).

Probir radi isključenja sekundarnih uzroka hipertenzije uključuje: primarni hiperaldosteronizam (PA), opstruktivnu apneju u snu (sindrom OSA: indeks apneja-hipopneja >15 događaja/h), renoparenhimni (RP) i renovaskularni uzrok (R), feokromocitom (F), hipertireozu, hiperparatireoidizam, koarktaciju aorte, Cushingov sindrom i hipertenziju induciranu lijekovima (na što se često zaboravlja: nesteroidni antireumatici stupaju u interakciju sa svim antihipertenzivnim lijekovima osim blokatorima kalcijevih kanala, uključuje i inhibitore ciklooksigenaze-2), acetilsalicilna kiselina i u manjoj mjeri paracetamol, simpatomimetici (dekongestivi, anorektici), kokain, kofein, amfetamini, ilegalne droge, oralni kontraceptivi, adrenalni steroidi, ciklosporin i takrolimus, eritropoetin, kolestiramin, antidepressivi) (14). Značajan broj bolesnika s RH ima neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest (15-18). U di-

jagnostičkom algoritmu uz biokemijske i endokrinološke nalaze nezaobilazna je važnost 24h ABPM s mogućnosti određivanja cirkadijskog ritma KT (normalni nalaz *dipper-a*), te potvrdom da se radi o WCH, masirnoj hipertenziji ili RH (19).

Liječenje RH uz promjene stila života (fizička aktivnost, mršavljenje, nepušenje, neuzimanje alkohola, dijeta) uključuje kombinirano farmakološko liječenje koje podrazumijeva upotrebu tiazidskog diuretika. U bolesnika s KBB IV. stupnja (klirens kreatinina niži od 30 mL/min) preporuča se tiazid zamijeniti diuretikom Henleove petlje furosemidom ili torasemidom (duže djelovanje). Upotreba mineralokortikoidnog antagonista kao četvrtog lijeka u niskim dozama ima dodatno sniženje na KT, dovodeći (za 2 tjedna u dozi do 50 mg) do sniženja KT za 28 ± 3 kroz 13 ± 2 mm Hg (11). Dodavanje 4., 5. i 6. lijeka je strogo individualno, a tada treba razmotriti i mogućnost interventnog liječenja renalnom denervacijom (RDN) (1). Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je selektirati bolesnike koji će imati korist od novih postupaka liječenja poput RDN. Znajući kolika je važnost standardiziranog postupka obrade bolesnika s RH smatrali smo bitnim predočiti na koji način provodimo probir ove skupine bolesnika u okviru ambulante za rezistentnu hipertenziju u KB Merkur.

BOLESNICI I METODE

Standardizirani probir bolesnika s RH u KB Merkur provodi se u 3 etape:

1. Na prvom pregledu osim detaljne anamneze (pušenje, kardiovaskularni rizik) i fizikalnog pregleda (indeks tjelesne mase - BMI, opseg struka i vrata) određuje se razina glukoze, kreatinina, elektrolita (K,Na,Ca), masnoće, plinska analiza krvi, analiza urina (albumin/kreatinin-normalna <3,5 mg/mmol), procijeni bubrežna funkcija MDRD i/ili CKD-EPI formulama, elektrokardiogram (EKG). Dogovori se 24-satno ambulantno praćenje krvnog tlaka (engl. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring - ABPM Mobil-O-Graph, Hypertension Management Software for Windows, version 6.02.040*). Planira se UZV srca, abdomena i bubrega i pregled fundusa (radi procjene hipertenzivnih oštećenja).
2. Nakon uvida u biokemijske nalaze obrada se dopunjuje endokrinološkim parametrima (određivanje renina pri vaskularnom šumu u epigastriju, aldosterona pri hipokalijemiji i metaboličkoj alkalozii, kortizola pri fizikalnom nalazu hirzutizma, hormona štitnjače, PTH kod povišene razine kalcija u krvi i urinu te nefrolitijaze). Odčita se nalaz ABPM, kako bi se objektiviziralo radi li se o RH ili privednim

uzrocima, nakon čega se dio bolesnika isključuje iz daljnijeg postupka obrade. Kod onih s RH se individualno modificira farmakološka terapija dodavanjem 4., 5. i 6. antihipertenzivnog lijeka te ih se uključuje u Registar rezistentne hipertenzije (za sada se vodi samo u KB Merkur odobrenjem od Etičkog povjerenstva Bolnice 27. 9. 2012. god.). Bolesnik daje pismeni pristanak za uključivanje u Registar.

3. Za isključenje sekundarnih uzroka i probir bolesnika za renovaskularnu bolest koristi se doplerska ultrasonografija, MSCT renalnih arterija ili angiografija magnetskom rezonancijom. Kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću daje se prednost slikovnim metodama bez primjene jodnog kontrastnog sredstva. Zbog niske specifičnosti, abdominalni CT slikovni prikaz ne preporučuje se za detekciju nadbubrežnih adenoma u odsustvu biokemijske potvrde hormonski aktivnih tumora (hiperaldosteronizam, feokromocitom, Cushingov sindrom) (4). Angiografija bubrežne arterije je metoda potvrde u smislu dijagnostike i terapijskog odabira dilatacije i/ili postavljanja stenta u stenotičko područje, dok je UZV vrata i paratireoideja metoda koja se primjenjuje (uz hormonsku analizu) kod sumnje na adenom paratireoidnih žlijezda i bolesti štitnjače (hipertireoza, Hashimotov tireoiditis). Nakon svake etape bolesnika se naruči na ambulantni pregled i provodi evaluacija učinjenog te se dio bolesnika isključuje.

REZULTATI

U prvoj etapi probira bolesnika bilo je 120 ispitanika s prosječnim vrijednostima KT $175 \pm 23 / 100 \pm 19$ mm Hg. Najveći dio bolesnika upućen je od liječnika obiteljske medicine (45 %) i kardiologa (28 %). Metabolički sindrom bio je prisutan u većine bolesnika (80 %), a šećerna bolest tip 2 u 30 %. Procjena bubrežne funkcije učinjena je usporedbom formula MDRD i CKD-EPI nismo našli razlike u procjeni bubrežne funkcije između metoda. Nakon uvida u EKG učinjen je 24-satni ABPM. Prosječna vrijednost prvog (dijagnostičkog) ABPM sistoličko/dijastoličkog KT bila je 151 ± 27 i 96 ± 19 mm Hg. Nakon isključenja prividnih uzroka (najčešće se radilo o WCH - u 20 %) te isključenja onih koji nisu pristali na daljnje praćenje u obradi je ostalo 90 bolesnika s RH. Odnos muškarci : žene bio je 47 % M : 53 % F, srednja vrijednost dobi 61 ± 23 godina. Prosječno trajanje hipertenzije bilo je 11 godina (od 6 mjeseci do 30 godina). Svi su bolesnici liječeni s prosječno 4,5 antihipertenzivnih lijekova (po učestalosti: hidroklorotiazid 25 mg/fursemid 40 mg/torasemid 20 mg, ACEI (ramipril 10 mg/ trandolapril 4 mg/ perindopril 8 mg) ili ARB (losartan do 200 mg/ valsartan do 640 mg), antagonist kalcijevih kanala (amlodipin 10

mg/lercanidipin 20 mg), beta blokator II./III. generacije (bisoprolol do 10 mg/ karvedilol do 50 mg/ nebivolol do 10 mg), moksonidin 0,6 mg, uz većinom dodatak spironolaktona u dozi 25-100 mg). U 20 % verificirano je EKG-om hipertenzijom remodelirano srce (HLK), a UZV-om srca u 80 % bolesnika (uključujući dijastoličku disfunkciju i/ili HLK). Koliko je bilo moguće utvrditi iz dostupne ranije medicinske dokumentacije (rađena u različitim ustanovama), trećina bolesnika bila je u nekom ranijem razdoblju pregledana pod dijagnozom hipertenzivne krize (danas se koristi termin hipertenzivna urgencija i hipertenzivna emergencija). Svima je preporučena redukcija soli (skrivena sol, dosoljavanje) kao i modifikacija ostalih štetnih životnih navika (pušenje, alkoholizam, nekretanje). Najčešći sekundarni uzroci RH bili su pretilost II. i III. stupnja (60 % bolesnika, 12 % BMI >40), KBB (40 % bolesnika s MDRD < 60 mL/min/1,73 m²), sindrom OSA (indeks apneja-hipopneja >15 događaja/h u 13 %), R u 4, PA u 5, primarni hiperparatireoidizam u 2 bolesnice. Tipičan profil ABPM u RH pokazao je cirkadijski ritam karakteristika *non dipper*-a u 80 % slučajeva (najjače izraženo u kombinaciji RH/pretilost/OSA/dijabetes) i 15 % ekstrema. Od ukupno 90 bolesnika 14 (15 %) je imalo kriterije za daljnji multidisciplinarni postupak koji je uključivao konzultaciju interventnog radiologa i svi su bili *non-dipper*-i.

RASPRAVA

Rezistentna hipertenzija kao dijagnoza još je uvijek nedovoljno prepoznat problem (5-9). Ne postoje konkretni epidemiološki podaci ni o incidenciji niti prevalenciji na globalnoj razini(14). Postavljanje dijagnoze je složeno i iziskuje brojne dijagnostičke postupke kako bi se pokrio čitav spektar bolesti koje mogu izazvati RH. Literaturni podatci ne daju odgovor na pitanje nakon koliko razdoblja primjene antihipertenzivne terapije bez uspješne kontrole tlaka pacijenta možemo proglasiti rezistentnim na terapiju (9). Velika terapijska stavka je i procjena suradljivosti pacijenta s propisanom terapijom koju je teško utvrditi te promjena životnih navika na koje je teško utjecati. U dijagnostičkom probiru nezaobilazno je kontinuirano 24-satno mjerenje tlaka (ABPM) kojim se verificira radi li se o WCH, entitetu koji se susreće u 10-20 % bolesnika s hipertenzijom (nije zanemarivo s ekonomskog stajališta budući da te bolesnike treba liječiti prije svega promjenom životnih navika, a dijagnoza se postavlja ako su vrijednosti KT izmjenjenog tlakomjerom >140/90 mmHg, a srednje vrijednosti ABPM < 125/80 mm Hg). Osim ove skupine lako se diferencira i podskupina osoba koje imaju normalne vrijednosti tlaka izmjenjenog u kliničkim uvjetima, dok nalaz ABPM ukazuje u prilog hipertenziji. Radi se o maskirnoj hipertenziji i takvi bo-

lesnici su pod višim kardiovaskularnim rizikom te ih treba dodatno obraditi (1). ABPM očitava srednje vrijednosti KT (ukupno, danju i noću), postotak vremena kada je KT iznad normale, varijabilnost (izražena kao standardna devijacija), prisutnost jutarnjeg porasta KT (koji je povezan s povećanim rizikom KV incidenata u ranim jutarnjim satima) i izgled krivulje KT. Izgled krivulje je izuzetno važan i bitan je u praćenju terapijskog učinka. Prema izgledu krivulje i noćnom padu KT bolesnici se mogu podijeliti u tri kategorije: *dipper* (normalan izgled, noćni pad za 10-20 %), *non-dipper* (izostaje noćni pad KT, češće uz sekundarne hipertenzije) te *extreme-dipper* (izraziti noćni pad AT > 20 %, povezan s većom učestalosti ishemičkog infarkta) (19). ABPM profil prikazanih bolesnika s RH većinom je *non-dipper* što upućuje na autonomnu disfunkciju, što je uobičajeni nalaz za bolesnike sa šećernom bolešću, a povezuje se s albuminurijom i kardiovaskularnim komplikacijama (19).

ZAKLJUČAK

U ovom smo radu usmjerili pozornost na važnost sistemskog probira bolesnika s RH, koji se obično godinama kontroliraju bez adekvatne obrade. Predložili smo postupak koji se može podijeliti u 3 etape, a nakon svake etape bolesnika se naruči na ambulantni pregled i provodi evaluacija učinjenog. Važno je u Hrvatskoj oformiti Registre bolesnika s RH, kako bi se pristupilo ujednačenom i sistematičnom probiru obrade i praćenja.

LITERATURA

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S i sur. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
3. Kaplan NM, Sica DA. Resistant hypertension. U: Izzo JL, Sica DA, Black HR i sur. *Hypertension primer*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008, 248-350.
4. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195-1201.
5. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 2-6.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
7. Balck HR, Elliot WJ, Grandits G i sur. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H i sur. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003; 16: 544-8.
9. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
10. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 13-18.
11. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 19-24.
12. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70.
13. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 7-12.
14. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 683-92.
15. Prkačin I, Balenović D, Jurina A i sur. Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrenih bolesnika (I-IV stadij) je podcijenjena. *Acta Med Croatica* 2012; 66(supl 3): 229-33.
16. Hering D, Mahfoud F, Walton AS i sur. Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250-7.
17. Prkačin I, Marković M, Cavrić G, Vidjak V. Successful treatment of resistant hypertension with renal denervation treatment in a patient with multiple morbidities including multivessel atherosclerotic disease, chronic kidney disease and glucose intolerance. *Neurol Croat* 2013; 62 (Suppl 2): 11-14.
18. Prkačin I, Mileta D, Cavrić G, Krtnjek S, Perkov S, Flegar-Meštrić Z. Significance of serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate reporting in patients with resistant hypertension. *Neurol Croat* 2013; 62 (suppl 2): 41-4.
19. Matteucci E, Giampietro O. Circadian Rhythm of Blood Pressure in Diabetes mellitus: Evidence, Mechanism and Implications. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 355-61.

S U M M A R Y

IMPORTANCE OF STANDARDIZED STEPWISE SCREENING IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

I. PRKAČIN, D. BALENOVIC¹, G. CAVRIĆ, D. BARTOLEK² and T. BULUM

Merkur University Hospital, Zagreb University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Zagreb, ¹Sisak General Hospital, Department of Internal Medicine, Sisak and ²Sv. Katarina Special Hospital, Zabok, Croatia

Resistant hypertension (RH) is a condition that confers a high cardiovascular risk to the patient due to both persistent blood pressure elevation and the high prevalence of comorbidities and organ damage. Hypertension is defined as resistant (RH) to treatment when a therapeutic strategy that includes appropriate lifestyle measures plus a diuretic and two other antihypertensive drugs belonging to different classes at adequate doses fails to lower blood pressure (BP) values to <140 and 90 mm Hg, respectively. Prior to diagnosing a patient as having RH, it is important to document adherence and exclude white-coat hypertension, inaccurate measurement of BP, and secondary causes. Ambulatory BP monitoring (ABPM) has become an important tool in the diagnosis and follow-up of hypertensive patient, and it is even more important in the evaluation of those with resistant RH. Among patients with RH, it is very important to select patients with standardized stepwise screening: ABPM of resistant hypertensives has a circadian profile with a high proportion of nondipping. The possible reasons for the absence of dipping are sleep disturbance, obstructive sleep apnea, obesity, high salt intake in salt-sensitive subjects, orthostatic hypotension, autonomic dysfunction, chronic kidney disease, diabetic neuropathy, and old age. It seems reasonable to routinely use ABPM in the initial evaluation of all resistant hypertensive patients. In a significant number of these patients, ABPM will also be an essential tool in follow-up, especially regarding the possible effects of all therapeutic maneuvers that are devoted to bringing BP into the target ranges. The potential success of other therapeutic options such as renal denervation depends on the ability to select patients most likely to benefit.

Key words: resistant hypertension, stepwise screening protocol

REZISTENTNA HIPERTENZIJA I RAZLOZI ISKLJUČIVANJA ZA POSTUPAK RENALNE DENERVACIJE

INGRID PRKAČIN, GORDANA CAVRIĆ, DARKO POČANIĆ, N. LEDER¹ i VINKO VIDJAK²

*Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti,
¹Zavod za radiologiju i ²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Pojačana aktivacija simpatičkog nervnog sustava (SNS) identificirana je kao važan čimbenik razvoja i progresije hipertenzije, stoga ne čudi razvoj postupaka koji radiofrekventnom energijom nastoje obuzdati "preaktivan" simpatički sustav. Prije postavljanja dijagnoze hipertenzije rezistentne na medikamentnu terapiju (RH) bitno je selektirati bolesnike koji će imati najveću korist od novih postupaka liječenja RH kao što je renalna denervacija (RDN). Prilikom obrade ove skupine bolesnika neophodan je multidisciplinarni pristup. U radu su navedeni najčešći razlozi isključivanja bolesnika s RH koji su upućeni za postupak RDN iz literaturnih podataka. Dan je prikaz najčešćih isključivih razloga kod bolesnika koji su obrađeni u ambulanti za rezistentnu hipertenziju koja se nalazi pri Kliničkoj jedinici za hitnu i opću internu medicinu u KB Merkur.

Ključne riječi: renalna denervacija, razlozi isključivanja

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Klinika za unutarnje bolesti,
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ingrid.prkacin@gmail.com

UVOD

Renalna eferentna simpatička aktivnost sudjeluje u otpuštanju renina, retenciji natrija, i smanjenom bubrežnom krvnom protoku, što kao rezultat doprinosi razvoju i održavanju hipertenzije. Zahvat renalne denervacije koja je jedna od novih metoda liječenja RH uključuje kateterizaciju femoralne arterije pri čemu je vršak katetera postavljen distalno u renalnoj arteriji. Tada se na vaskularni zid primjenjuje radiofrekventna energija kojom se zagrijava vanjski sloj i simpatički živci u adventiciji krvne žile. Kateter se povlači jedan do dva centimetra kružno i unazad s daljnjom primjenom radiofrekventne energije. Postupak se ponavlja minimalno četiri do šest puta u pojedinačnoj bubrežnoj arteriji, a tada se jednaka radiofrekventna energija primjenjuje u kontralateralnu bubrežnu arteriju. U prosjeku se u svaku arteriju radiofrekventna energija primjenjuje po pet puta (1). U istraživanju Kruma i sur. provedenom na 45 pacijenata, primjenom percutane radiofrekventne energije tijekom razdoblja praćenja od godinu dana, prosječna glomerularna filtracija iznosila je 81 mL/min/1.73 m², prosječno smanjenje

izlučivanja noradrenalina u bubrežnim arterijama 47 %, smanjenje tlaka mjenjenog u ordinaciji kontrolnim pregledima u intervalima od 1, 3, 6, 9, i 12 mjeseci nakon zahvata za sistola/dijastola (u mm Hg) je iznosilo: -14/-10, -21/-10, -22/-11, -24/-11 i -27/-17. Autori su zaključili da RDN uzrokuje značajno i održivo smanjenje tlaka bez ozbiljnih neželjenih događaja kod pacijenata s RH (1).

Prije upućivanja bolesnika s RH na postupak RDN, koji treba obavljati u visoko stručnim po mogućnosti tercijarnim centrima izvrsnosti, bitno je učiniti adekvatnu obradu i selekcionirati bolesnike koji će imati najviše koristi od nove metode liječenja RH.

Prilikom dijagnostičkog postupka obrade veliki broj bolesnika s RH ima isključujuće kriterije za postupak RDN (2). Prema studiji Verloopa i sur. samo 33 % bolesnika s RH koji su upućeni na postupak renalne denervacije je i pogodno za RDN (2). Najčešće kontraindikacije odnosno isključujući kriteriji povezani su s vrijednostima krvnog tlaka (KT) koje ne zadovoljavaju kriterije za RDN i takvih je bolesnika bilo 19 % a

kao isključna vrijednost KT uzeta je vrijednost ambulantno izmjerene sistoličkog KT (SBP) <160 mmHg i 24-satnog kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (KMAT) SBP <150 mm Hg bez antihipertenzivne terapije ili <140 mm Hg uz antihipertenzivnu terapiju sa 3 i više lijekova od kojih je jedan diuretik. Pseudorezistencija (tzv. sindrom bijele kute) je bila prisutna u 22 %, a 12 % bolesnika imalo je neprepoznati sekundarni uzrok hipertenzije, najčešće se radilo o primarnom hiperaldosteronizmu (2). Kronična bubrežna bolest (KBB) procijenjena eGFR manja od 30 mL/min/1,73 m² je također važan isključujući kriterij (2) a ni *Symplcity Trials* niti Smjernice Europskog udruženja kardiologa ne preporučuju postupak RDN u bolesnika s KBB koji imaju eGFR <45 mL/min/1,73 m² (3). Pojedinačni prikazi slučajeva pokazuju i u toj skupini bolesnika pozitivan učinak RDN (4,5). Prije multidisciplinarnog obrade izuzetno je bitno pokušati mijenjati loše životne navike: debljina III. stupnja (BMI >40) je apsolutna kontraindikacija za RDN. Bolesnici s RH su ekstremno senzitivni na redukciju unosa soli, što im se svakako treba uvesti. Sekundarni uzroci hipertenzije također su isključujući razlog RDN, a češće su zastupljeni u bolesnika s RH nego u općoj populaciji (6). Značajan broj bolesnika s RH ima neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest izraženog stadija, što također predstavlja ograničenje pri izboru bolesnika za postupak RDN (7,8). Nakon isključenja potencijalnih sekundarnih uzroka i istodobnog individualnog titiranja antihipertenzivne terapije i praćenja njenog učinka s kontinuiranim mjerenjem krvnog tlaka (KMAT-om. Ako se postignu srednje vrijednosti KT <140 mm Hg, bolesnika se isključuje iz daljnjih priprema za RDN. Prije odluke je li bolesnik pogodan za postupak RDN potrebno je učiniti kompjutoriziranu tomografiju (MSCT) ili magnetsku rezonanciju (MR) renalnih arterija (preferira se ako bolesnik ima sniženu bubrežnu funkciju). Relativne tehničke kontraindikacije za renalnu denervaciju su multiple renalne arterije (dvostruke/trostruke bubrežne arterije), a apsolutne kontraindikacije su promjer bubrežne arterije manji od 4 mm i duljina bubrežnih arterija manja od 20 mm. Apsolutna kontraindikacija je i ranije stentiranje renalne arterije zbog stenoze kao i novo utvrđena stenoza renalne arterije, teška klaustrofobija i nesuradljivost bolesnika (2). U radu su navedena vlastita iskustva u postupku obrade ovih bolesnika, kao i najčešće kontraindikacije za RDN, odnosno razlozi isključivanja bolesnika iz postupka pripreme za RDN.

BOLESNICI I METODE

U razdoblju od veljače 2012. do lipnja 2013. ambulantno je obrađeno preko 120 hipertenzivnih bolesnika koji su zadovoljavali kriterije za rezistentnu hiper-

tenziju (RH) koja se definira vrijednošću KT \geq 140/90 mm Hg unatoč \geq antihipertenzivna lijeka u adekvatnoj dozi (od kojih je jedan diuretik). Odnos mušaraca i žena bio je 48 % M i 52 % F, srednje dobi 56 ± 19 godina). Na više od 3 antihipertenzivnih lijekova bilo je 72 % bolesnika, a 21 % je uzimalo je blokator mineralokortikoidnih receptora. Prosječna vrijednost sistoličko/dijastoličkog KT mjerena je ambulantno 24-satnim holterom tlaka - ABPM ili KMAT (*Mobil-O-Graph, Hypertension Management Software for Windows, version 6.02.040*) kako bi se potvrdilo ima li bolesnik unatoč uzimanju terapije RH, odnosno i je li *non-dipper* i je li prosječna vrijednost sistoličkog KT >140 mm Hg. Ako nije imao navedene kriterije bio je kontraindiciran za daljnji postupak obrade. Korištenjem ABPM isključeni su i bolesnici s prividnim uzrocima [nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenzija i hipertenzija bijele kute (*white-coat hypertension*)]. Dodatnom obradom isključeni su bolesnici sa sekundarnim uzrocima RH poput debljine III. stupnja sasindromom OSA ili bez njega, primarnog hiperaldosteronizma (PA), stenoze renalne arterije (R), hipertireoze i hiperparatireoidizma. Bolesnici sa sindromom OSA (indeks apneja-hipopneja >15 događaja/h) također su isključeni i predložena im je dodatna terapija trajnom oksigenacijom. Bolesnicima su isključeni potencijalni lijekovi koji mogu dovesti do RH. Svima je određen indeks tjelesne mase (BMI), te uzet anamnestički podatak o pušenju sada ili ranije (dulje od 10 godina). Bubrežna funkcija (glomerularna filtracija-eGFR) izračunata je u svih bolesnika korištenjem formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) i/ili CKD-EPI te su obje metode i uspoređene u dijelu bolesnika (60). Bolesnici kod kojih su isključeni prividni i sekundarni uzroci RH posebno su obrađeni i svrstani u skupinu doista rezistentnih hipertoničara te su s nalazima MSCT ili MR renalnih arterija upućeni na konzultaciju interventnom radiologu kako bi se procijenilo postoji li kontraindikacija za postupak RDN zbog anatomskih varijacija renalnih arterija. Obrada podataka izražena je apsolutnim brojem i postotkom. Svi su bolesnici dali pismeni pristanak, a od Etičkog povjerenstva Bolnice odobreno je prospektivno istraživanje (2012. god.).

REZULTATI

Kontraindikacije za postupak RDN kod bolesnika s RH bile su sljedeće:

1. Nedostatna razina KT u 45 (37 %) upućenih bolesnika, odnosno izmjerena ambulantna vrijednosti krvnog tlaka niža od 160 mm Hg (16 %) i srednja vrijednost ABPM-a i to sistolička vrijednost manja od 140 mm Hg uz terapiju (21 %).

2. Sekundarni uzrok RH dijagnosticiran je u 46 (38 %) bolesnika: debljina III. stupnja (BMI >40 kg/m²) sa sindromom OSA ili bez njea bio je prisutan u 15 (12 %), PA u 9 (8 %), R (u 10 (8,2 %), bolesti štitnjače/paratireoidne žlijezde u 8/2 (6,7/1,65 %), lijekovi (oralni kontraceptivi) u 2 žene (1,65 %). Istodobna prisutnost 2 sekundarna uzroka RH bila je zabilježena u 6,7 % bolesnika (OSA i RP u 4, OSA i PA u 2 bolesnika koji su se godinama liječili pod dg esencijalne hipertenzije, PA i RP u 2 bolesnika).
3. KBB III/IV stadija bila je prisutna u 16 (13 %) bolesnika, dok je prosječna glomerularna filtracija (eGFR) iznosila 52,1 ± 19,7 mL/min/1,73m²). Usporedbom formula MDRD i CKD-EPI nismo našli razlike u procjeni bubrežne funkcije. Kontraindikacija za RDN bila je KBB IV. stadija u 8 (6,6 %) bolesnika. Bolesnici s RH i KBB (III./IV. stadija) bili su stariji i imali su viši indeks tjelesne mase (BMI) (p <0,001).
4. Kontraindikacije zbog anatomskih varijacija renalnih arterije (verificirano MSCT-om ili MR renalnih arterija): apsolutna kontraindikacija su prirodno uske bubrežne arterije, odnosno promjer <4 mm (2 bolesnice) i duljina bubrežnih arterija manja od 20 mm (2 bolesnice), dok relativnu kontraindikaciju predstavljaju dvostruke bubrežne arterije (6 bolesnika), trostruke i višestruke bubrežne arterije (2 bolesnika).
5. Ostali razlozi isključenja iz postupka RDN su psihički razlozi (klastrofobija 1 bolesnik) i podatak o ranijem stentiranju renalne arterije zbog stenoze (1 bolesnica).

Samo 9 (8 %) bolesnika od ukupnog broja bolesnika upućenih u ambulantu za rezistentnu hipertenziju, a nakon predloženog multidisciplinarnog postupka imalo je kriterije za RDN.

RASPRAVA

Prevalencija hipertenzije u stalnom je porastu. Od hipertenzije boluje 34 % odrasle populacije u svijetu (9). Unatoč brojnim antihipertenzivnim lijekovima svega 32 % liječenih muškaraca i 37 % liječenih žena postiže ciljane vrijednosti tlakova (10). Europsko društvo za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo objavili su nove smjernice za liječenje hipertenzije koje su objavljene i predstavljene u lipnju 2013. godinu na kongresu u Milanu, a prerada su verzije iz 2007. godine (11). U novim smjernicama istaknuta je važnost individualnog pristupa, a nova ciljana vrijednost arterijskog tlaka je za sve bolesnike vrijednost ispod 140/80 mm Hg. U novim smjernicama terapija hipertenzije otporne na terapiju lijekovima (rezistentna hipertenzija) renalnom denervacijom čini se obećavajućom, ali

potrebna su dodatna klinička randomizirana istraživanja koja bi to potvrdila (11). Pojačana aktivacija simpatičkog nervnog sustava (SNS) identificirana je kao važan čimbenik razvoja i progresije hipertenzije, stoga ne čudi razvoj novih postupaka koji radiofrekventnom energijom nastoje obuzdati "preaktivni" simpatički sustav (12).

U ovom smo radu prikazali po prvi puta rezultate sistemskog programa probira obrade bolesnika s RH koji obuhvaća razloge isključivanja bolesnika za postupak RDN. Visoki udio bolesnika s RH ima kontraindikaciju za postupak renalne denervacije koji je nova obećavajuća metoda liječenja, ali visoko selekcionirane skupine bolesnika (svega 8 % bolesnika s RH prema našim rezultatima). Pojedinačni slučajevi ukazuju na učinkovitost metode i u vulnerabilnim skupinama bolesnika i sigurnost primjene RDN bolesnika s KBB 2. do 4. stadija s dobrim uspjehom na regulaciju tlaka i smanjenje albuminurije nakon RDN (13).

Važno je provoditi ujednačen i sistematični probir obrade i praćenja bolesnika s RH, te utvrditi one koji bi mogli imati najviše koristi od dodatnih postupaka liječenja RH poput renalne denervacije, koja ima i potencijalne dodatne učinke osim snižavanja KT, utječući na regulaciju inzulinske rezistencije, te dokazano pozitivan učinak u smislu analize troška i učinka (*cost-benefit*) (14).

LITERATURA

1. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation* 2011; 123:209-215.
2. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M i sur. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013; 31: 1662-8.
3. Mahfoud F, Lusher TF, Andersson B i sur. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34: 2149-57.
4. Prkačin I, Marković M, Cavrić G, Vidjak V. Successful treatment of resistant hypertension with renal denervation treatment in a patient with multiple morbidities including multivessel atherosclerotic disease, chronic kidney disease and glucose intolerance. *Neurol Croat* 2013; 62 (Suppl 2): 11-14.
5. Hering D, Mahfoud F, Walton AS i sur. Renal Denervation in Moderate to Severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250-7.
6. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 7-12.

7. Prkačin I, Balenović D, Jurina A i sur. Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrežnih bolesnika (I-IV stadij) je podcijenjena. *Acta Med Croatica* 2012; 66(supl 3): 229-33.

8. Prkačin I, Mileta D, Cavrić G, Krtanjek S, Perković S, Flegar-Meštrić Z. Significance of serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate reporting in patients with resistant hypertension. *Neurol Croat* 2013; 62(suppl 2): 41-4.

9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.

10. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009; 27: 963-975.

11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *The*

Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.

12. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009; 54: 1195-1201.

13. Kiuchi MG, Maia GLM, de Queiroz Carreira MAM, Kiuchi T, Chen S, Andrea BR. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2114-21.

14. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1271-7.

S U M M A R Y

RESISTANT HYPERTENSION AND REASONS FOR EXCLUDING PATIENTS FROM TREATMENT WITH RENAL DENERVATION

I. PRKAČIN, G. CAVRIĆ¹, D. POČANIĆ, N. LEDER¹ and V. VIDJAK¹

*Merkur University Hospital, Zagreb University School of Medicine, Department of Internal Medicine, and
¹Department of Radiology, Zagreb, Croatia*

Increased activation of the sympathetic nervous system is identified as an important factor in the development and progression of hypertension. In this context, a catheter-based approach has been developed to disrupt the renal sympathetic nerves, i.e. renal denervation. Among patients with resistant hypertension, it is very important to select patients using standardized stepwise screening. The potential success of renal denervation depends on the ability to select patients most likely to benefit. A multidisciplinary meeting is necessary. In this work, we describe the potential reasons for excluding patients from treatment with renal denervation.

Key words: renal denervation, reasons for patient exclusion

INFEKTIVNE KOMPLIKACIJE U PRIMATELJA BUBREGA TIJEKOM PRVE GODINE NAKON TRANSPLANTACIJE: ISKUSTVO ŽUPANIJSKE BOLNICE ŠIBENIK

MARIJANA GULIN, ROK ČIVLJAK¹, BLANŠA BILIĆ, EDITA SUŠIĆ i MARKO GULIN²

Opća bolnica Šibenik, Šibenik, ¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb i ²Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split, Hrvatska

Infektivne komplikacije su veliki rizik za primatelje bubrega i odgovorne su za značajan morbiditet i mortalitet, u prvom redu zbog posttransplantacijske imunosupresije. Cilj rada bio je prikazati učestalost i vrstu infektivnih komplikacija u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije. Retrospektivno smo analizirali dijagnostiku i liječenje infektivnih komplikacija u primatelja bubrega koji su bili u skrbi Nefrološkog odjela Opće bolnice Šibenik u razdoblju 2004.–2012. godine. Bilježena je pojavnost infekcija mokraćnog sustava (asimptomatske bakterijurije, akutnog pijelonefritisa, urosepse), donjeg dišnog sustava (pneumonije), infekcija citomegalovirusom, poliomavirusima (BK virus, JC virus), Epstein-Barrovim virusom (EBV) i varicela zoster virusom (VZV). Učestalost i vrstu infektivnih komplikacija promatrali smo s obzirom na jednogodišnje i trogodišnje preživljenje presatka i primatelja. Posebno smo se osvrnuli na ishod bolesnika s transplantatom s kroničnom infekcijom HCV-om. Rezultate smo obradili deskriptivnom statistikom. U promatranom razdoblju praćeno je 36 bolesnika s transplantatom od kojih 22 muškarca i 14 žena, životne dobi u trenutku transplantacije 19–73 godine. Najčešća infektivna komplikacija u 25 (69 %) bolesnika bila je infekcija mokraćnog sustava od kojih je 17 (68 %) imalo jedan ili više recidiva. Najčešći klinički oblik bio je akutni pijelonefritis (14/25), a najčešći uzročnici *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae* (u po 12/25 slučajeva) od čega se u 4/12 slučajeva radilo o soju koji luči beta-laktamaze proširenog spektra. Pneumonija je registrirana u 4 (11 %) bolesnika s transplantatom od kojih jedna uzrokovana CMV-om, dok su ostale bile bakterijske etiologije. Infekcija CMV-om i BK virusom javila se u po 6 (17 %) bolesnika, dok je infekciju VZV-om razvilo 4 (11 %) bolesnika. U jednogodišnjem bolesniku s meningoencefalitisom dokazana je infekcija EBV-om; isti je bolesnik osim uroinfekcije imao pneumonitis uzrokovan CMV-om te akutno odbacivanje transplantiranog organa. Trogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 100 % u bolesnika bez infekcije mokraćnog sustava, a 96 % u bolesnika s infekcijom u prvoj godini nakon transplantacije.

Cljučne riječi: transplantacija bubrega, infekcija, infektivne komplikacije

Adresa za dopisivanje: Marijana Gulin, dr. med.
Opća bolnica Šibenik
Stjepana Radića 83
22000 Šibenik, Hrvatska
E-pošta: marijanag@hi.t-com.hr

UVOD

Transplantacija bubrega je jedan od najvećih napredaka moderne medicine i osigurava dobru kvalitetu života bolesnicima sa završnim stadijem zatajenja bubrega. Od eksperimentalnog i rizičnog oblika liječenja prije 50 godina, transplantacija je postala rutinska metoda dobre kliničke prakse u više od 80 zemalja svijeta, pa tako i u Hrvatskoj. Poboljšanje kratkoročnog i dugoročnog ishoda transplantacije pridonijelo je sve bolje razumijevanje učinaka imunosupresivnih lijekova, njihovo kombiniranje te kemoprofilaksa oportunističkih infekcija. Uspješna transplantacija bubrega uvjetova-

na je dobrom kontrolom odbacivanja organa s jedne te prevencijom i liječenjem infektivnih komplikacija s druge strane (1,2).

Ovaj rad donosi pregled infektivnih komplikacija tijekom prve godine nakon transplantacije u primatelja bubrega koji su prije i poslije transplantacije bili u skrbi nefrološkog odjela Opće bolnice Šibenik gdje su prethodno liječeni metodama nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom, a transplantat su dobili u razdoblju 2004.–2012. godine u transplantacijskim centrima KBC Zagreb i KB Merkur u Zagrebu.

BOLESNICI I METODE

Pregledom medicinske dokumentacije učinjena je retrospektivna analiza dijagnostike i liječenja infektivnih komplikacija u primatelja bubrega koji su bili u skrbi Nefrološkog odjela Opće bolnice Šibenik u razdoblju 2004.–2012. godine. Uz osnovne epidemiološke podatke i detalje vezane uz transplantaciju, bilježena je pojavnost infekcija mokraćnog sustava (asimptomatske bakterijurije, akutnog pijelonefritisa, urosepse), donjeg dišnog sustava (pneumonije), infekcija citomegalovirusom, poliomavirusima (BK virusom (BKV) i JC virusom (JCV)), Epstein-Barrovim virusom (EBV) i varicela zoster virusom (VZV). Infekcije mokraćnog sustava dijagnosticirali smo na osnovi kliničke slike, osnovnih laboratorijskih nalaza (broj leukocita, diferencijalna krvna slika, CRP, pregled nativnog urina sedimentom) te mikrobioloških analiza urina i krvi (urinokultura, hemokultura). Pneumoniju smo uz kliničku procjenu dijagnosticirali temeljem osnovnih laboratorijskih nalaza i radiograma pluća. Dijagnoza virusnih infekcija (BKV, JSV, CMV, EBV) potvrđena je molekularnim testom (PRC, od engl. *Polymerase Chain Reaction*) dokazom virusne nukleinske kiseline u krvi, urinu i/ili likvoru bolesnika. Učestalost i vrstu infektivnih komplikacija promatrali smo s obzirom na jednogodišnje i trogodišnje preživljenje presatka i primatelja. Posebno smo se osvrnuli na ishod bolesnika s transplantatom s kroničnom infekcijom HCV-om. Rezultate smo obradili deskriptivnom statistikom.

REZULTATI

U promatranom razdoblju praćeno je 36 bolesnika s transplantatom od kojih 22 muškarca i 14 žena, životne dobi u trenutku transplantacije 19–73 godine. U jednog je bolesnika bila učinjena preemtivna transplantacija od živog darivatelja, dok se u ostalih bolesnika radilo o transplantaciji bubrega s umrle osobe. U 32 bolesnika učinjena je transplantacija bubrega, u troje dijabetičara kombinirana transplantacija bubrega i gušterače, a u jednoga transplantacija bubrega i jetre. Troje bolesnika dobilo je transplantato u sklopu tzv. senior programa (osoba starijih od 65 godina). Petero bolesnika s transplantatom imalo je kronični hepatitis uzrokovan HCV-om. Imunosupresivni protokol u prvoj transplantacijskoj godini uključivao je primjenu kortikosteroida, inhibitora kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus) te antiproliferativnog lijeka mikofenolat mofetila (MMF). U devet bolesnika je tijekom prve posttransplantacijske godine došlo do akutnog celularnog odbacivanja transplantiranog organa, ali uz povoljan odgovor na primijenjeno liječenje.

Tablica 1.

Infektivne komplikacije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije (N = 36)

	Broj bolesnika s komplikacijom	Broj bolesnika bez komplikacije	Ukupno
Infektivne komplikacije	n (%)	n (%)	N (%)
Infekcije mokraćnog sustava	25 (69)	11 (31)	36 (100)
Pneumonije	4 (11)	32 (89)	36 (100)
Infekcija CMV-om	6 (17)	30 (83)	36 (100)
Infekcija BKV-om	6 (17)	30 (83)	36 (100)
Infekcija VZV-om	4 (11)	32 (89)	36 (100)
Infekcija EBV-om	1 (3)	35	36 (100)
Ukupno (broj epizoda)	46	-	-

CMV – citomegalovirus; BKV – BK virus; VZV – varicela zoster virus; EBV – Epstein-Barrov virus

Tablica 1 prikazuje infektivne komplikacije u primatelja bubrega koje smo zabilježili tijekom prve godine nakon transplantacije.

Infekcije mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava bile su najčešća infektivne komplikacija u ispitanika (tablica 1). Samo 11 (31 %) bolesnika nije imalo infekciju mokraćnog sustava tijekom prve godine nakon transplantacije. Jedan ili više oblika uroinfekcija imalo je 25 (69 %) bolesnika, i to: asimptomatsku bakterijuriju 7 bolesnika, akutni pijelonefritis 14, akutni pijelonefritis s razvojem urosepse 4 od kojih je u jednog bolesnika došlo i do razvoja endokarditisa. Tih 17 (68 %) imalo je recidivirajuće infekcije.

Tablica 2 prikazuje kliničke oblike infekcija mokraćnog sustava, a tablica 3 njihove uzročnike.

Bolesnici sa asimptomatskim bakterijurijama su liječeni antibiotikom prema nalazu antibiograma, a u bolesnika s pijelonefritisima i urosepsom promptno je započeta empirijska antibiotska terapija uz konzultaciju s mikrobiologom i infektologom koja je po potrebi primijenjena prema nalazu antibiograma. Najčešće korišteni antibiotici za asimptomatsku bakterijuriju bili su koamoksiklav i cefuroksim peroralno, a u bolesnika s pijelonefritisom i urosepsom karbapenemi (meropenem, ertapenem) i piperacilin-tazobaktam.

Tablica 2.

Klinički oblici infekcija mokraćnog sustava u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije

Klinički oblik	Broj epizoda
Asimptomatska bakteriurija	7
Pijelonefritis	14
Urosepsa*	4#
Ukupno	25

*Jedna uzrokovana s *E. coli*, jedna s *Klebsiella pneumoniae*, dvije s *Pseudomonas aeruginosa*.

#Jedan bolesnik s nefrostomom u transplantiranom bubregu razvio je i endokarditis.

Pneumonije

Pneumoniju su imala četiri bolesnika s transplantatom: u jednog se radilo o pneumoniji uzrokovanoj CMV-om, a u ostala tri o bakterijskoj pneumoniji (dijagnoza je postavljena klinički, bez potvrde etiološke dijagnoze). Jedan je bolesnik imao i recidiv pneumonije. Pneumonija uzrokovana CMV-om bila je teškog kliničkog tijeka, s razvojem respiratorne insuficijencije, ali nije zahtijevala mehaničku ventilaciju; bakterijske pneumonije bile su nešto blažeg kliničkog tijeka.

Virusne infekcije

Infekcija CMV-om zabilježena je u 6 (17%) bolesnika, i to u četiri bolesnika koji nisu primali posttransplantacijsku profilaksu te u još dva bolesnika nakon završene posttransplantacijske profilakse. Klinički su se manifestirale visokim febrilitetom pri čemu se u jednog bolesnika razvila teška pneumonija (s intersticijskim pneumonitisom na radiogramu i CT-u pluća), a u dvoje bolesnika gastroenterokolitički sindrom; u svih je laboratorijski bila zabilježena leukopenija (broj leukocita periferne krvi $<3,5 \times 10^9$). Bolesnici su liječeni ganciklovirom ili vanganciklovirom s dobrim kliničkim i laboratorijskim odgovorom.

Viremiju i viruriju uzrokovanu BKV-om i JCV-om određivali smo u bolesnika koji su imali porast serumskog kreatinina, kao i kod bolesnika s akutnim odbacivanjem bubrega. Pozitivni nalazi na BKV nađeni su u 6 (17%) bolesnika, dok su svi testovi na JCV bili negativni. U bolesnika s dokazanom infekcijom BKV-om reducirali smo dozu MMF-a.

Akutnu infekciju VZV-om utvrdili smo u 4 (11%) bolesnika, a svi su liječeni aciklovirom. U jednog bolesnika s kliničkom slikom akutnog meningoencefalitisa s epileptičkim napadajem dokazali smo akutnu infekciju EBV-om (pozitivan nalaz PCR na DNA EBV u cerebrospinalnom likvoru).

Tablica 3.

Uzročnici infekcija mokraćnog sustava u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije

Uzročnik	Broj bolesnika
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL soj)	12 (4)
<i>E. coli</i>	12
<i>Enterobacter</i> spp.	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Enterococcus</i> spp.	5
Nepoznato	3/91

ESBL – soj koji luči beta-laktamaze proširenog spektra (od engl. *Extended-Spectrum Beta-Lactamases*)

Tablica 4.

Virusne infekcije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije

klinički oblik	Broj epizoda
Infekcija CMV-om	6
Infekcija BKV-om	6
Infekcija JC virusom	0
Infekcija VZV-om	4
Infekcija EBV-om	1
Koinfekcija CMV-BKV-om	1
Koinfekcija CMV-BKV-VZV-om	1
UKUPNO	19

CMV – citomegalovirus; BKV – BK virus; VZV – varicela zoster virus; EBV – Epstein-Barrov virus

Preživljenje presatka i primatelja

Jednogodišnje preživljenje presatka u prvoj godini nakon transplantacije iznosilo je 100% u bolesnika bez infekcija mokraćnog sustava, a 96% u bolesnika s infekcijama. Do zatajavanja funkcije presatka i povratka na liječenje dijalizom došlo je u jednog bolesnika zbog višestrukih komplikacija: osim infekcije mokraćnog sustava imao je i pneumoniju uzrokovanu CMV-om, meningoencefalitis uzrokovan EBV-om te akutno odbacivanje transplantiranog organa. Trogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 100% u bolesnika bez infekcija, a 96% u bolesnika s infekcijama u prvoj godini nakon transplantacije.

Jednogodišnje preživljenje bolesnika s infekcijom i bez nje u prvoj posttransplantacijskoj godini iznosilo je 100%, dok je trogodišnje preživljenje u bolesnika bez infekcija 100%, a u bolesnika s infekcijama 96%. Jedna je bolesnica umrla s uredno funkcionirajućim presatkom od komplikacija politraume zadobivene u prometnoj nesreći.

RASPRAVA

Uspješna transplantacija bubrega uvjetovana je nizom faktora, kako predtransplantacijskih tako i kirurških/transplantacijskih u užem smislu, ali i posttransplantacijskih, kao što su pomno praćenje bolesnika, funkcije transplantiranog organa te kliničkog statusa primatelja. Vrlo je važno rano prepoznavanje komplikacija od kojih u prvim mjesecima nakon transplantacije dominiraju komplikacije povezane s kirurškim zahvatom, akutno odbacivanje transplantiranog organa te infektivne komplikacije. Od kirurških komplikacija najznačajnije su one vezane uz krvožilne anastomoze, pojavnost urinoma, limfokele, dilatacije kanalnog sustava transplantiranog organa uvjetovanih stenozama uretera, uretre i sl. Od infektivnih komplikacija najčešće su infekcije mokraćnog sustava (3). Dobrim probirom bolesnika koji su kandidati za transplantacijsko liječenje, pomnom predtransplantacijskom procjenom srčanožilnih i krvožilnih bolesti, procjenom urološkog statusa i virusološkog statusa (neophodno je učiniti serološke pretrage na HSV, VZV, CMV i EBV) možemo spremniji dočekati transplantacijsko liječenje našeg bolesnika jer su srčanožilne bolesti i infektivne komplikacije glavni uzroci gubitka transplantiranog organa i smrti primatelja. Infektivne komplikacije najčešće se pojavljuju u prvim mjesecima nakon transplantacije (2,4,5), najčešći su uzroci pregleda transplantiranih bolesnika u hitnim službama (5) te su vodeći uzrok smrti transplantiranih bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije.

Infekcije mokraćnog sustava su najčešće infektivne komplikacije i u naših transplantiranih bolesnika u prvoj posttransplantacijskoj godini, kako za jednogodišnje tako i za višegodišnje posttransplantacijsko razdoblje. Među našim ispitanicima 69 % imalo je uroinfekcije od čega je 68 % imalo jedan ili više recidiva. Poljski autori izvješćuju da je 25% bolesnika s transplantatom imalo uroinfekciju; predisponirajući faktori bili su ženski spol, ranije uroinfekcije, urološke abnormalnosti (6). Španjolska studija provedena u 16 transplantacijskih centara pokazala je da su uroinfekcije češće u primatelja bubrega nego u primatelja drugih solidnih organa, najčešće u prvom postransplantacijskom mjesecu, a kao čimbenici rizika navedeni su ženski spol, dob te odgođena funkcija presatka (7). Američki autori donose podatke o infektivnim komplikacijama u prvoj godini nakon transplantacije bubrega i to u 133 bolesnika među kojima su najčešće bile infekcije mokraćnog sustava (54 epizode), a najznačajniji rizični čimbenik bila je šećerna bolest (4). Najčešći uzročnici uroinfekcija u našem istraživanju bili su *Klebsiella pneumoniae* i *E.coli*, ali za razliku od podataka iz literature bilježimo manji broj rezistentnih uzročnika: svega četiri soja ESBL-*Klebsiella pneumoniae*. Prema podatcima iz literature najčešći uzročnik uro-

infekcija je *E. coli* (57,8-71 %) od čega 24-25 % ESBL-*E. coli* (7,8). Epidemiološka multicentrična studija o bakterijskim infekcijama uzrokovanim rezistentnim uzročnicima u primatelja bubrega u Španjolskoj pokazala je da je u trogodišnjem praćenju 416 bolesnika u 58 dijagnostificirana infekcija rezistentnim uzročnicima, a kao najčešći uzročnici se navode *E. coli* (33 bolesnika), *Pseudomonas aeruginosa* (16 bolesnika) i *Klebsiella* spp. (15 bolesnika). Čimbenici rizika za infekcije rezistentnim uzročnicima bili su: životna dob >50 godina, infekcija HCV-om, kirurška reoperacija, nefrostoma u transplantiranom bubregu te nastavak liječenja dijalizom u posttransplantacijskom razdoblju. Karbapenemi su bili najčešće primjenjivani lijek izbora (9).

U jednog našeg bolesnika, liječenog zbog urosepse uzrokovane *Pseudomonas aeruginosa*, došlo je do razvoja endokarditisa. Bolesnik je zbog stenozе uretera bio nositelj nefrostome u transplantiranom bubregu. Uspješno je liječen konzervativno, a potom i kirurški, sa uspostavom i održavanjem zadovoljavajuće funkcije transplantiranog bubrega pet godina nakon transplantacije (serumski kreatinin 130-140 umol/L, KK 45 ml/min). Iako su najčešći uzročnici infektivnog endokarditisa u bolesnika s transplantatom. Gram-pozitivni uzročnici, a vrlo rijetko Gram-negativni, danski autori donose prikaz dvaju slučajeva infektivnog endokarditisa uzrokovanog *Pseudomonas aeruginosa* u primatelja bubrega (10).

Virusne infekcije su značajan uzrok poboljšavanja i smrtnosti nakon transplantacije bubreg, na čiju pojavnost ima utjecaj intenzitet imunosupresivne terapije nakon transplantacije. Najčešći oportunistički virusni patogen u bolesnika s transplantatom je CMV (11). CMV je široko rasprostranjen u općoj populaciji (75-100 %), a infekcija imunokompetentnih osoba najčešće prolazi asimptomatski. Infekcija CMV-om definira se kao laboratorijska potvrda infekcije, najčešće serološkim i/ili molekularnim metodama, dok se CMV-bolest definira laboratorijskim dokazom CMV-a uz kliničke znakove i simptome poput febriliteta, opće slabosti, artralgijska, mialgija i znakova zahvaćanja ciljnih organa: hepatitis, pneumonitis, kolitis, pankreatitis, korioretinitis i meningoencefalitis. Značenje CMV-infekcije ne ogleda se samo u akutnoj bolesti, već i u neizravnim djelovanjima ovog virusa koja mogu utjecati na dugoročnu funkciju transplantiranog organa i morbiditet i mortalitet primatelja. Neizravni učinci infekcije CMV-om nisu ovisni o visokoj viremiji i najvećim su dijelom posljedica utjecaja virusa na imunološki sustav domaćina; poticanje oportunističkih infekcija, povećan rizik akutnog odbacivanja presatka kao i njegove trajne disfunkcije i odbacivanja, proonkogeno djelovanje citomegalovirusa. Dobro je poznato da je relativni rizik razvoja novonastalog tumora nakon transplantaci-

je 3-5 puta veći u populaciji bolesnika s transplantatom u odnosu na kontrolnu skupinu iste životne dobi. Najčešće se javljaju tumori kože koji čine oko 40 % svih posttransplantacijskih tumora, a učestalost im je 4-21 put veća nego u općoj populaciji. Pojedina istraživanja pokazuju da bi CMV mogao biti i značajan dodatni čimbenik u razvoju posttransplantacijskih tumora poput posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti povezane s EBV-om, Kaposijevog sarkoma povezanog s humanim herpes virusom 8 (HHV-8) te hepatocelularnog karcinoma povezanog s HCV-om (12). Infekcija/bolest uzrokovana CMV-om verificirana je u 16 % naših bolesnika. Pojavnost je bila nešto niža nego prema podacima iz literature: 20 % do čak 60 % (13). Jedan od naših bolesnika bio je predtransplantacijski seronegativan na CMV, primao je profilaksu valganciklovirum šest mjeseci, a po završetku profilakse razvio je primarnu infekciju CMV-om (pozitivan IgM na CMV). Isti je bolesnik imao u jednogodišnjem i trogodišnjem praćenju urednu funkciju transplantiranog bubrega, ali je u drugoj posttransplantacijskoj godini liječen zbog karcinoma štitnjače. Ostalih pet bolesnika bili su seropozitivni na CMV prije transplantacije. Iako su naši bolesnici uspješno liječeni, akutna infekcija CMV-om može imati maligni tijek, biti rezistentna na redukciju imunosupresije, antivirusno liječenje, CMV-specifične imunoglobuline, pa čak dovesti do smrtnog ishoda (14). Predtransplantacijski probir, posttransplantacijska kemoprofilaksa (univerzalna ili selektivna, ovisno o serološkom statusu primatelja/davatelja) kao i pažljivo praćenje virusa nakon transplantacije, mogu pridonijeti manjoj pojavnosti infekcije i/ili bolesti uzrokovane CMV-om, a time smanjiti i rizik akutnog i kroničnog odbacivanja (disfunkcije) presatka, sklonosti oportunističkim infekcijama, proonkogeneze (15,16).

Tri humana polio virusa (BKV, JCV i SV 40) poput CMV-a imaju visoku seroprevalenciju u općoj populaciji koja seže do 60-80 %. Uzrokuju kliničke bolesti u imunokompromitiranih bolesnika. Replikacija BKV javlja se u trudnoći, u bolesnika s malignim bolestima, HIV-infekcijom, šećernom bolesti te u primatelja bubrega u kojih BKV uzrokuje tubulointersticijski nefritis i stenozu uretera s posljedičnom BKV-nefropatijom, dok JCV vrlo rijetko uzrokuje nefropatiju presatka (17).

Replikacija BKV započinje rano nakon transplantacije (najčešće u prvih 6 mjeseci) i/ili nakon liječenja akutnih odbacivanja bubrega kada se intenzivira imunosupresija te napreduje kroz mjerljive etape (virurija i viremija se dokazuju molekularnim testom na BKV-DNA). No biopsija transplantiranog bubrega je zlatni standard za dijagnozu BKV-nefropatije (18). U naših bolesnika pojava virurije i viremije iznosila je 16 %, a kriteriji za probir na BKV bili su porast serum-

skog kreatinina i akutno odbacivanje presatka (18,19). Američki autori u svom istraživanju infekcije u 240 transplantiranih bolesnika (neovisno o funkciji transplantiranog bubrega) provjeravali su BKV-viruriju, viremiju u dva mjesečna intervala, a u slučaju viremije >10 kopija/mL učinjena je i biopsija; 40 % bolesnika imalo je viruriju, 20 % viremiju, a 7 % BKV-nefropatiju. Rizični čimbenici za infekciju BKV-om bili su: retransplantacija, dulja hladna ishemija, CMV D+/P-, odgođena funkcija presatka, akutno odbacivanje presatka u prva tri mjeseca, te viša razina MMF, viša razina takrolimusa u krvi (>10 ng/mL) (20). Stoga bi se moglo zaključiti da bi probir na BKV u bolesnika s transplantatom trebao biti učestaliji u slučajevima pogoršanja funkcije transplantiranog bubrega, osobito kada se zna da je BKV-nefropatija jedan od češćih uzroka gubitka presatka (18).

Od naših šest bolesnika je redukcijom imunosupresije došlo do regresije viremije u tri bolesnika, dok je u druga tri zbog perzistiranja viremije učinjena biopsija bubrega koja je pokazala BKV-nefropatiju. Dvoje bolesnika tijekom prve posttransplantacijske godine imalo akutno celularno odbacivanje transplantata i ti su bolesnici u skupini bolesnika s BKV-nefropatijom.

I prema podacima u literaturi (19) glavni tretman BKV-nefropatije je redukcija imunosupresije; razne strategije uključuju redukciju inhibitora kalcineurina, konverziju takrolimusa u ciklosporin, redukciju MMF, konverziju MMF u azatioprin ili mTOR inhibitor (20), a liječenje akutnog odbacivanja transplantata s istodobnom BKV-nefropatijom je veliki problem (pulsna TH kortikosteroidima može pogoršati BKV-nefropatiju). U naših bolesnika nismo detektirali JCV u urinu i/ili krvi, a u literaturi se spominje kao značajno manje nefropatogen od BKV, najčešće u koinfekciji s BKV, a od kliničkih manifestacija najčešća je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (21).

Bolesnici s kroničnim virusnim hepatitisom B/C liječeni transplantacijom bubrega imaju lošije preživljenje transplantata, bolesnika, lošiju funkciju presatka od bolesnika i bez kroničnog virusnog hepatitisa. Razlozi su veća učestalost epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog organa te veća učestalost infekcija (22). Od 36 bolesnika praćenih u našem istraživanju, pet ih je imalo kronični virusni hepatitis C. Kod dvoje bolesnika nismo proveli predtransplantacijsko liječenje interferonom, jedna je bolesnica liječena 10 godina ranije klasičnim alfa interferonom – bez uspjeha, a dvoje bolesnika je liječeno godinu dana prije transplantacije pegiliranim interferonom alfa (1 x tjedno tijekom 12 mjeseci); jedan bolesnik bezuspješno, a drugi uspješno, uključujući i dulje posttransplantacijsko razdoblje – do završetka ovog praćenja pet godina. Svi su naši bolesnici imali 1b genotip HCV-a (najčešći u dijaliznih bo-

lesnika), značajno rezistentan na primjenu pegiliranog interferona; trajno izlječenje je <50 % (23).

Jednogodišnje i trogodišnje preživljenje presatka i bolesnika iznosi 100% u ovoj maloj grupi bolesnika; u radu publiciranom 2011. godine u kojem su retrogradno analizirani podaci 91 HCV/HBV-pozitivnih bolesnika s transplantatom u transplantacijskom centru Zagreb (Rebro) rezultati su bili lošiji; jednogodišnje preživljenje transplantiranog bubrega iznosilo je 9 %, a jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosilo je 98 % (22).

Infektivne komplikacije nakon transplantacije bubrega mogu biti ugrožavajuće za funkciju transplantiranog organa, ali i životno ugrožavajuće; u jednog našeg bolesnika koji je u posttransplantacijskom razdoblju prvih 6 mjeseci imao recidivne uroinfekcije, potom CMV-bolest (intersticijski pneumonitis) te EBV meningoencefalitis reducirana je imunosupresija uz povratak liječenju dijalizom. Dvoje bolesnika s ozbiljnim infektivnim komplikacijama (urosepsom uzrokovanom *Klebsiella pneumoniae* ESBL te urosepsom s razvojem endokarditisa) uspješno su liječeni, s urednom funkcijom transplantiranog bubrega u 4-godišnjem praćenju.

Dvadesetogodišnje praćenje transplantiranih bolesnika u SAD-u s infektivnim komplikacijama koje su zahtijevale liječenje u intenzivnim jedinicama pokazalo je da su najčešći razlozi za te hospitalizacije bili CMV-pneumonija i *Aspergillus*-pneumonija; dio ovih bolesnika zahtijetovim dijagnozama iznosila je 69 % (24).

ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega je metoda izbora za liječenje bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti jer omogućuje dulje preživljavanje i bolju kvalitetu života. Glavni uzrok poboljšavanja i smrtnosti ovih bolesnika su srčanožilne bolesti i infekcije. Infektivne komplikacije najčešće su u prvoj posttransplantacijskoj godini kada je imunosupresivna terapija najintenzivnija, a veća je i učestalost epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog organa.

Kao što smo i mi pokazali u našem radu, najčešće infektivne komplikacije su infekcije mokraćnog sustava uzrokovane bakterijama, i to Gram-negativnim enterobakterijama, a od virusa one uzrokovane CMV-om i BKV-om. Moderna transplantacijska medicina obilježena je imunosupresivnom terapijom koja je zaslužna za smanjenje epizoda akutnih odbacivanja, ali je odgovorna za veću učestalost infektivnih komplikacija, osobito virusnih (uzrokovanih CMV-om i BKV-om) koje su najčešće patogenetski uvjetovane aktivacijom

virusa kojima su primatelji bili inficirani ranije (najčešće inaparentno) i koji su u latentnoj fazi dospjeli u miraz transplantacijskom liječenju. Potrebno je iznaći imunometar kojim bi se "izmjerila" doza imunosupresiva koja će uravnotežiti rizik odbacivanja transplantiranog organa s jedne te učestalost infekcija primatelja s druge strane. Važno je unaprijediti laboratorijske testove, a postojeće koji se koriste u eksperimentalnim modelima uvesti u rutinsku praksu, kako bi se omogućio što raniji i bolji probir infekcija, a time i bolje liječenje bolesnika s transplantatom. Ostaje problem sve veće učestalosti bakterijskih infekcija uzrokovanih rezistentnim uzročnicima.

LITERATURA

1. Garcia GG, Harden P, Chapman J. Editorial The global Role of Kidney Transplantation For the World KidneyDay Steering Committee 2012. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487687
2. Veroux M, Giuffrida G, Corona D i sur. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc* 2008; 40: 1873-6.
3. Yacoub R, Akl NK. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *J Glob Infect Dis* 2011; 3: 383-9.
4. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID i sur. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 1579-83.
5. Trzeciak S, Sharer R, Piper D i sur. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 530-3.
6. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 2013; 18: 195-204.
7. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 595-603.
8. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2414-5.
9. Linares L, Cervera C, Cofan F i sur. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 2222-4.
10. Nasim A, Baqi S, Akhtar SF i sur. Pseudomonas aeruginosa endocarditis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 180-3.
11. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *ScientWorld J* 2012; 2012: 820621. doi: 10.1100/2012/820621.
12. Bašić-Jukić N, Kes P. Infekcija citomegalovirusom u bolesnika s transplantiranim bubregom. *Dijaliza.hr* 2009. www.ulika.net/dijaliza/medicina_1a.html
13. Viale P, Scudeller L. Infectious complications after renal transplantation. *G Ital Nefrol* 2004; 21(supl 26): 48-52.

14. Mitwalli AH, Nazmi A, Al Ghonaim M, Shaheen F, Kfoury H. Cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient: the importance of pre-transplant screening of the donor and recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24: 80-5.
15. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Supl 2): 76-86.
16. Weclawiak H, Mengelle C, Ould Mohamed A, Izopet J, Rostaing L, Kamar N. Cytomegalovirus effects in solid organ transplantation and the role of antiviral prophylaxis. *Nephrol Ther* 2010; 6: 505-12.
17. Van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, Ten Berge IJM. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med* 2012; 70: 172-83.
18. Bohl DL, Brennan DC. BK Virus Nephropathy and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(Supl 1): S36-46.
19. White LH, Casian A, Hilton R i sur. BK virus nephropathy in renal transplant patients in London. *Transplantation* 2008; 85: 1008-15.
20. Borni-Duval C, Caillard S, Olagne J. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 1498-505.
21. Delbue S, Ferraresso M, Ghio L i sur. A review on JC virus infection in kidney transplant recipients. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 926391. doi: 10.1155/2013/926391.
22. Gulin M, Slaviček J, Bašić-Jukić N i sur.: Ishod transplantacije bubrega u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 315-21.
23. Bašić-Jukić N, Gulin M, Slaviček J i sur.: Pegylated Interferon for Treatment of Chronic Hepatitis C in Hemodialysis Patient in Croatia. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 53-7.
24. Mouloudi E, Massa E, Georgiadou E i sur. Infections related to renal transplantation requiring intensive care admission: a 20-year study. *Transplant Proc* 2012; 44: 2721-3.

S U M M A R Y

INFECTIONS DURING THE FIRST POSTTRANSPLANT YEAR – EXPERIENCE AT ŠIBENIK GENERAL HOSPITAL

M. GULIN, R. ČIVLJAK¹, B. BILIĆ, E. SUŠIĆ and M. GULIN²

Šibenik General Hospital, Šibenik, ¹Dr Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb and ²School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

Aim: The aim of this study was to assess the frequency and type of infective complications in kidney recipients during the first year after transplantation. **Patients and Methods:** We retrospectively analyzed data on the diagnosis and treatment of infective complications in 36 patients transplanted from 2004 until September 2012 (22 men and 14 women), age at the time of transplantation 19-73 years. We recorded the incidence of urinary tract infections, clinical variants (asymptomatic bacteriuria, acute pyelonephritis, sepsis) and etiology, i.e. causes, pneumonia, viral infections and cytomegalovirus infections (CMV) (with special reference to the use or no use of prophylactic valganciclovir), polyoma virus infection, BKV, JC, Epstein-Barr virus, and herpes zoster virus. **Results:** The most common infective complication, uroinfection, was recorded in 69% of patients, of which 68% had one or more relapses. The most common clinical form of the infection was acute tubulointerstitial nephritis, caused by *Klebsiella pneumoniae* (of which 4 cases of ESBL *Klebsiella pneumoniae*). Pneumonia occurred in 4 transplant patients, one CMV pneumonia, other of bacterial origin. CMV infection and BKV occurred in 17% and herpes zoster infection in 11% of patients. One patient was diagnosed with EBV meningoencephalitis. One-year graft survival was 100% in patients without urinary tract infections in the first year after transplantation (31% of all patients) and 96% in patients with infections (69% of all patients). Three-year graft survival rate was 100% in patients without infection and 96% in patients with infections in the first year after transplantation. One- and three-year graft survival in patients with chronic hepatitis C was 100%. It was a small group of patients (5/36, 14%); the incidence of urinary tract infections amounted to 60%, and of CMV and BK virus to 20%. **Conclusion:** Infections are a common problem after kidney transplantation, which can be treated in a secondary care hospital.

Key words: renal transplantation, uroinfection, CMV, BKV

ANESTEZIOLOŠKI PRISTUP BOLESNIKU S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

IVA BAČAK KOČMAN, NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ¹, MARIJA TOPALović GRKOVIĆ i MLADEN PERIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje i
¹Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska*

Anestezija bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) je izazov ne samo za anesteziologa, već i za čitav tim liječnika koji sudjeluju u preoperativnoj pripremi takvih bolesnika. KBB je veliki javnozdravstveni problem u čitavom svijetu zbog sve veće učestalosti, pogotovo u starijoj populaciji. Razumijevanje patofiziologije KBB, pravodobno sprječavanje daljnjeg oštećenja bubrežne funkcije i prevencija komplikacija je anesteziološki imperativ. To zahtijeva iskusnog anesteziologa, pažljivu preoperativnu pripremu bolesnika, pravodobno prepoznavanje i modifikaciju rizičnih čimbenika radi poboljšanja ishoda bolesnika. Pravilna raspodjela tekućine u perioperacijskom i intraoperacijskom razdoblju, održavanje euvolemije i izbjegavanje hipotenzije prioritet su u uspješnoj prevenciji daljnjeg oštećenja bubrega.

Cljučne riječi: anestezija, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Iva Bačak Kocman, dr. med.
Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: bacakkocman.iva@gmail.com

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je česta u bolesnika koji se pripremaju za kirurški zahvat, osobito uroloških. Zbog zatajenja bubrega i bolesti zbog koje će se operirati, bolesniku je nužan poseban pristup i pozornost anesteziologa, kirurga i nefrologa. Zahvaljujući napretku i mogućnostima nadomjesne terapije te transplantacije bubrega, posljednjih je godina bolje preživljenje bolesnika s KBB (1). U ovom tekstu prikazat ćemo obilježja kronične bubrežne bolesti koja mogu utjecati na vođenje anestezije, te anesteziološke tehnike prikladne za bolesnika s KBB.

FIZIOLOGIJA BUBREGA

Jedna od najvažnijih funkcija bubrega je održavanje ravnoteže tekućine i elektrolita, ekskrecija otpadnih produkata metabolizma, kontrola vaskularnog tonusa, regulacija hematopoeze i metabolizam kostiju (2).

Bubrezi su jedan od najbolje perfundiranih krvnih organa te im pripada 20 % srčanog minutnog volumena. U normotenzivnih bolesnika protok krvi kroz bubreg održan je konstantnim autoregulacijom kod srednjeg arterijskog tlaka 50-150 mm Hg (3). Bubrežna kora perfundirana je sa 90 %, a metabolički aktivna srž samo sa 10 % ukupnog protoka krvi kroz bubreg. U slučaju hipotenzije zbog aktivacije simpatikusa i adrenalnog sustava dolazi do redistribucije protoka krvi unutar bubrega prema srži i unutarnjem dijelu kore (4).

Unatoč osjetljivosti na ishemiju, sve dok im je očuvana funkcija, bubrezi mogu tolerirati određena oštećenja. Klinički značajno smanjenje bubrežne funkcije nastaje nakon višestrukih, teških oštećenja koja uzrokuju ozljedu. Ishemijsko-reperfuzijska ozljeda s nekrozom i apoptozom tubula najčešći je uzrok perioperacijskog oštećenja bubrega. Za vrijeme reperfuzije, proinflammatorne stanice, neutrofil i makrofagi pogoršavaju nekrozu i apoptozu pa tubuli postaju opstruirani staničnim debrisom. Nefrotoksična oštećenja inhibitorima kalcineurina ili aminoglikozidima imaju sličnu kli-

ničku sliku kao ishemijsko reperfuzijska ozljeda iako je sam mehanizam oštećenja drugačiji.

DEFINICIJA I ETIOLOGIJA KBB

Prema smjernicama *National Kidney Foundation* iz 2002. g. kronična bubrežna bolest je klasificirana u 5 stupnjeva ovisno o smanjenju glomerularne filtracije (GF) (5). Prema definiciji, KBB se smatra GF <60 mL/min/1,73m² u trajanju dužem od 3 mjeseca ili oštećenje bubrega koje traje duže od 3 mjeseca s patološkim sedimentom urina (npr. proteinurija) ili laboratorijskim nalazima, nezavisno o GF.

Najčešći uzroci KBB su dijabetička nefropatija, hipertenzivna nefroskleroza, glomerularne i intersticijske bolesti te vaskularne bolesti. Oštećenje bubrega u KBB može primarno zahvatiti krvne žile ili bubrežni intersticij.

PROCJENA BUBREŽNE FUNKCIJE I PERIOPERACIJSKI PROBIR BOLESNIKA S KBB

Bolesnici s KBB su često bez simptoma pa dijagnoza ovisi o detaljnoj anamnezi koja uključuje sociodemografske čimbenike poput debljine, pušenja, alkoholizma, bolesti udruženih s KBB (dijabetička hipertenzija i periferne vaskularne bolesti) te laboratorijske nalaze.

Procjena bubrežne funkcije temelji se na preoperativnoj vrijednosti kreatinina u serumu iz koje se prema različitim formulama može izračunati razina glomerularne filtracije. Vrijednost serumskog kreatinina je loš indikator akutnih promjena GF. Potrebno je čak i nekoliko dana da bi se porast kreatinina u serumu odrazio na smanjenje GF i obrnuto pa će tek pad GF ispod 50 mL/min uzrokovati porast kreatinina u serumu. GF ovisi o dobi, spolu, tjelesnoj površini (6), a vrijednost <60 mL/min/1,73 m² smatra se granicom za dijagnozu KBB. Bubrežnu se funkciju ne može dijagnosticirati ni procijeniti standardnim laboratorijskim testovima (7). Pothranjeni, kahektični bolesnici, zbog male mišićne mase proizvode tako malo kreatinina da je serumska vrijednost većinom u granicama normale, pa čak i kada GF padne na 30 mL/min.

Nažalost, u velikom broju slučajeva nakon otkrivenih povišenih vrijednosti kreatinina u serumu, ne započinje se daljnja evaluacija bolesnika. Dosad je identificirano nekoliko biomarkera koji ukazuju na progresiju KBB, kao cistatin C, koji je biomarker bubrežne funkcije, CRP, homocistein, ADMA-asimetrični dimetil arginin, NGAL kao rani pokazatelj oštećenja bubrega.

Prospektivne kliničke studije ukazat će na specifičnost, osjetljivost i upotrebljivost biomarkera u preoperativnoj obradi bolesnika.

Tijekom preoperacijske obrade, važno je smanjiti utjecaj intra- i postoperacijskih nuspojava na bubrežnu funkciju, te prepoznati bolesnika s rizicima za pogoršanje bubrežne funkcije.

KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST - RIZIČNI ČIMBENIK ZA PERIOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE

KBB je poznati rizični čimbenik za razvoj akutnog bubrežnog zatajenja (AZB) te drugih ozbiljnih komplikacija s visokom stopom smrtnosti tijekom hospitalizacije ili kirurškog zahvata. Blaga bubrežna disfunkcija preoperacijski vrlo je značajan prediktor perioperacijskih komplikacija u svih bolesnika (8,9). Kirurški zahvati su elektivni ili hitni (udruženi s visokom stopom smrtnosti za bolesnike s KBB). Elektivni operativni zahvat se uvijek može odgoditi radi optimalizacije stanja bolesnika s KBB. Laparoskopskim se zahvatima danas daje prednost zbog njihove neinvazivnosti, bržeg cijeljenja rane i manje poslijeoperacijske boli. Laparoskopija je ipak povezana sa smanjenom perfuzijom i posljedičnom disfunkcijom bubrega (6), te se ne preporučuje insuflacijski tlak veći od 15 mm Hg za vrijeme pneumoperitoneuma (9,10).

Nedostaju studije o ishodu bolesnika s KBB u općoj kirurgiji jer su sve dosadašnje studije na takvim bolesnicima u kardijalnoj i vaskularnoj kirurgiji.

KBB je udružena s patofiziološkim promjenama u mnogim organskim sustavima što ima utjecaj na sigurno vođenje anestezije.

- Kardiovaskularni sustav

U bolesnika s KBB povećan je rizik nastanka komplikacija kardiovaskularnih bolesti. Najčešći uzrok smrti u tih bolesnika je infarkt miokarda i srčano zatajenje.

Hipertoničari i dijabetičari sa srednjim arterijskim tlakom >110 mm Hg, imaju povećani rizik nastanka intraoperacijske hipotenzije što povećava učestalost kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija (6). Hipertenzija može biti primarni uzrok bubrežne bolesti, ali i posljedica vaskularnih ili parenhimnih bolesti bubrega. Granica za uvođenje antihipertenzivne terapije u bolesnika s bubrežnim oštećenjem je sistolički tlak ≥140 mm Hg, dijastolički ≥90 mm Hg, osim u slučaju kad je omjer proteina i kreatinina u urinu >100 mg/

mmol kada je granica 130/80 mm Hg. Inhibitori kalcineurina i kortikosteroidi mogu inducirati hipertenziju u primatelja bubrežnog presatka.

ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) inhibitori su udruženi s nastankom intraoperacijske hipotenzije, osobito u uvodu u opću anesteziju, te ih je potrebno isključiti najmanje 10h prije početka anestezije.

- Hemostaza i koagulacija

Kod bolesnika s KBB postoji sklonost krvarenju zbog disfunkcije trombocita. Iako je broj trombocita u krvi normalan, snižen hematokrit pridonosi krvarenju. Trombociti su disfunkcionalni zbog uremijske trombocitopatije i trombastenije, što pokazuju laboratorijski nalazi i produženo vrijeme krvarenja. Unatoč ovom poremećaju hemostaze postoje dokazi o hiperkoagulabilnosti i redukciji fibrinolize.

Od posebne važnosti je tromboza vaskularnog pristupa u bolesnika s 5. stadijem KBB na hemodijalizi, koja je udružena s visokim mortalitetom (11). Zbog visokog rizika kardiovaskularnih bolesti, ishemijskog infarkta i perifernih arterijskih bolesti ovi su bolesnici nerijetko na terapiji klopidogetromom. Studije iz kardiologije preporučuju ukidanje klopidogetroma 5-7 dana prije kirurškog zahvata. Regionalnu se anesteziju ne izvodi ako nije ukinuta terapija klopidogetromom najmanje 7 dana prije zahvata. Odluka o ukidanju ili nastavku terapije klopidogetromom preoperacijski ovisi o procjeni rizika stanja koje je indiciralo takvu terapiju, rizika krvarenja tijekom kirurškog zahvata i izbora anesteziološke tehnike.

- Metabolička acidoza

Metabolička acidoza u ovih bolesnika smanjuje sposobnost kompenzacije respiratorne acidoze, te mijenja distribuciju i učinkovitost primijenjenih lijekova, ali utječe i na srčanu funkciju.

TEKUĆINE I ELEKTROLITI

Novije studije pokazuju da se u bolesnika s KBB opterećenje tekućinom razvija vrlo rano, te da stimulira upalu i progresiju bubrežne bolesti. Dosad se smatralo da su ekstracelularni volumen i sastav elektrolita uredni sve do faze kad se razvije zatajenje bubrega ovisno o dijalizi.

Preoperacijski je bolesnike s KBB potrebno dijalizirati unutar 24h do kirurškog zahvata kako bi im se težina približila "suhoj tjelesnoj težini" i smanjio rizik preopterećenja tekućinom, poremećaji elektrolita i uremijsko krvarenje.

Održavanje euvolemije i bubrežne perfuzije tijekom perioperacijskog razdoblja nije jednostavan zadatak. Anestezija i kirurški zahvat mogu maskirati klasičnu sliku hipovolemije pa je u njezinoj procjeni od velike važnosti invazivni monitoring. Sepsa zbog vazodilatacije i povećane kapilarne permeabilnosti isto uzrokuje lošu distribuciju intravaskularnog volumena. Tijekom anestezije se teži srednjem arterijskom tlaku većem od 65-70 mm Hg ili višem kod nekontroliranih hipertoničara, diurezi >0,5 mL/kg/h, centralnom venskom tlaku 10-15 mm Hg i plućnom arterijskom tlaku zatvaranja 10-15 mm Hg. Intraoperacijski transezofagealni ultrazvuk i monitoring za procjenu udarnog volumena znatno pridonose procjeni srčanog predopterećenja (6). Ovisno o indikaciji, primjenjuju se kristaloidi i koloidi ili krvni pripravci. O idealnoj kristaloidnoj otopini za bolesnike s bubrežnom disfunkcijom još postoje kontroverze. Fiziološka otopina je hipertonična i hiperkloremijska u odnosu na plazmu, pa volumeni veći od 30 mL/kg mogu uzrokovati hiperkloremijsku metaboličku acidozu koja smanjuje protok krvi kroz bubrege, srčani minutni volumen, kontraktilnost miokarda i uzrokuje egzacerbaciju hiperkalemije. Studija O'Malleya i sur. na primateljima bubrežnog presatka pokazala je da je primjena fiziološke otopine u tih bolesnika bila povezana s većom incidencijom hiperkalemije i acidoze nego primjena otopine Ringerova laktata (6). Infuzije koje sadrže hidroksietil škrob pogoršavaju bubrežnu funkciju bolesnika s transplantatom i septičnih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja.

Prekomjerna hidracija i terapija usmjerene prema supranormalnim vrijednostima u tih bolesnika može imati negativni učinak i vodi prema lošem ishodu u smislu duže hospitalizacije, ileusa, plućnog edema.

Vrijednost kalija održana je u granicama do 5. stadija KBB zbog povećane ekskrecije u funkcionalnim nefronima i eliminacije stolicom (12). Povišenju kalija pridonose neki lijekovi koji se često koriste u anesteziji ili perioperacijskom razdoblju: sukcinilkolin, nesteroidni antireumatici, beta blokatori, heparin, ACE inhibitori, digoksin, spironolakton, amilorid i triamteren, ciklosporin, takrolimus. Preoperacijsku vrijednost kalija treba razmotriti individualno prema kretanju vrijednosti kalija u serumu prije hospitalizacije te prema potencijalnoj potrebi za transfuzijom krvi ili promjenama u acidobaznom statusu.

VASKULARNI PRISTUP

Vaskularni pristup je od vitalnog značenja bolesnicima u 5. stadiju KBB zbog hemodijalize. Trajni vaskularni pristup predstavlja arteriovenska fistula (nativna ili presađak) i dugotrajni kateteri, a privremeni pristup kateteri koji se postave na kraće vrijeme ili supkutani port kateter.

Vaskularni kateteri za hemodijalizu postavljaju se na vrijeme kraće od 7 dana zbog rizika od infekcije, a ako je potrebno duže vrijeme, potrebno ih je tunelirati. Prilikom postavljanja vaskularnog katetera za hemodijalizu treba uzeti u obzir vrijeme na koje se postavlja, mjesto postavljanja katetera, položaj vrha katetera i samu metodu postavljanja.

Desna v. jugularis interna smatra se najpogodnijim mjestom insercije vaskularnog katetera zbog manjeg rizika komplikacija, posebice nastanka stenozе (13).

Lijeve unutarnje jugularne vene pokazale se kao mjesto čestih stenozа i tromboza nakon postavljenog vaskularnog katetera. Trebalo bi izbjegavati subklavijanski pristup, jer je rizik stenozе nakon kateterizacije izrazito visok, a takva stenozа može rezultirati disfunkcijom fistule, povišenim venskim dijaliznim tlakovima i bolnim edemom ruke. U bolesnika koji su potencijalni primatelji bubrežnog presađka treba izbjegavati femoralni pristup radi prevencije stenozе vanjske ilijačne vene, gdje se šiva anastomoza transplantiranog bubrega. Najveći rizik infekcije prisutan je upravo kod femoralnog pristupa.

U 5. stadiju KBB najčešći uzrok hospitalizacije i zahvata u anesteziji su problemi nastali zbog vaskularnog pristupa a to su najčešće infekcija, tromboza, aneurizma, ishemija ili edem ekstremiteta, srčano zatajenje ili plućna embolija.

ANESTEZIJA KOD BOLESNIKA S KBB

Vrsta anestezije (regionalna ili opća) u kojoj će se izvršiti kirurški zahvat ovisi o želji bolesnika, komorbiditetima, terapiji, laboratorijskim nalazima i odluci anestezioologa. Dosadašnje studije nisu pokazale prednosti jedne anestezioološke tehnike nad drugom kod bolesnika s KBB u općoj kirurgiji (2,14). Bez obzira na izbor anestezije kod bolesnika s KBB važno je održati normovolemiju i normotenziju, kako bi se izbjegla loša perfuzija bubrega.

1. Regionalna anestezija

Simpatička blokada na razini T4-T10 smanjuje oslobađanje kortizola, epinefrina, te učinak katekolamina na bubrežnu vazokonstrikciju (15). Disfunkcija trombocita i rezidualni učinak heparina primijenjenog tijekom dijalize povećavaju rizik nastanka epiduralnog hematoma prilikom izvođenja neuraksijalnih tehnika. Rizik nastanka epiduralnog hematoma puno je manji prilikom izvođenja spinalne anestezije. Objavljeni su slučajevi koji ukazuju na moguću vezu između hemodijalize i nastanka spontanog epiduralnog hematoma, vjerojatno zbog povećanja intrakranijskog tlaka tijekom dijalize (16).

Epiduralna anestezija nema učinka na perfuziju bubrega ako je održana izovolemija i normotenzija, a može umanjiti incidenciju nastanka akutnog bubrežnog zatajenja postoperacijski. Međutim, u loše kontroliranih hipertoničara, epiduralna anestezija može biti uzrok hemodinamske nestabilnosti, posljedično loše perfuzije bubrega i akutnog oštećenja bubrežne funkcije. Prednosti epiduralne anestezije u nekih bolesnika s KBB nadilaze rizike, ali je nakon detaljne analize ipak potreban individualan pristup svakom bolesniku.

2. Opća anestezija

Mehanička ventilacija pozitivnim tlakom za vrijeme opće anestezije može smanjiti minutni volumen, protok krvi kroz bubrege i glomerularnu filtraciju. Zbog smanjenog minutnog volumena oslobađaju se katekolamini, renin i angiotenzin II što smanjuje perfuziju bubrega. Kod laparoskopskih zahvata insuflacija plina u trbušnu šupljinu ima jednaki učinak na protok krvi i GF.

Inhalacijski anestetici u općoj anesteziji smanjuju GF sniženjem perfuzijskog tlaka bubrega zbog smanjenja perifernog vaskularnog otpora. Smanjenje GF potencirano je hipovolemijom i oslobađanjem katekolamina i antidiuretskog hormona tijekom bolne stimulacije za vrijeme kirurškog zahvata. Danas se najčešće tijekom opće anestezije koristi Sevofluran, iako se smatra potencijalnim uzrokom bubrežne ozljede zbog fluoridne toksičnosti. Studije ipak nisu u praksi pokazale da fluoridi utječu na koncentracijsku sposobnost bubrega. Sevofluran se smatra sigurnim sve dok se izbjegava dugotrajna anestezija s niskim protocima.

Intravenski lijekovi koji se koriste u općoj anesteziji djelomično su ovisni o bubrežnoj ekskreciji, što treba uzeti u obzir prilikom planiranja anestezije za bolesnika s bubrežnom disfunkcijom. Barbiturati i benzodiazepini se manje vežu za proteine pa su bolesnici s KBB osobito osjetljivi na njihov učinak. Narkotici nemaju

direktni toksični učinak na bubrege, ali djeluju antidiuretски i mogu uzrokovati retenciju urina. Treba izbjegavati narkotike koji imaju aktivne metabolite, poput morfija i meperidina. Fentanyl, alfentanil i remifentanil su bolji izbor.

Anesteziolozi obraćaju osobitu pozornost izboru relaksansa. Primjena depolarizirajućeg sukcinilkolina sigurna je u slučaju normalnih vrijednosti kalija, ali kod povišenih ga vrijednosti treba izbjegavati. Da bi se postoperacijski prevenirao rezidualni neuromuskularni blok potrebno je izbjegavati dugodjelujuće nedepolarizirajuće relaksanse i one koji se eliminiraju u većem postotku urinom. Od relaksansa odobrenih u našoj zemlji, jedino atrakurij se ne eliminira bubregom, jer se metabolizira esterskom hidrolizom i Hoffmanovom eliminacijom. Lijekovi kojima se čini reverzija neuromuskularnog bloka također ovise o bubrežnoj ekskreciji pa i njihovi učinci mogu biti produženi.

Problem može biti postoperacijska analgezija s obzirom da se opioidi u bolesnika s KBB mogu akumulirati i uzrokovati respiratornu depresiju. Nesteroidni protuupalni lijekovi se ne preporučuju. Za srednje jaku i jaku postoperacijsku bol opravdana je primjena regionalnih tehnika: perifernih, spinalnih i epiduralnih katetera za kontinuiranu analgeziju nekoliko dana, dugodjelujućih perifernih blokova ili opioida intratekalno radi produžene analgezije.

ZAKLJUČAK

Detaljnou preoperacijskom obradom bolesnika s KBB mogu se identificirati i modificirati rizici prije zahvata, kako bi se poboljšao ishod bolesnika, smanjio broj komplikacija i pogoršanje bubrežne funkcije. Jedan od najvažnijih problema jest veza KBB s kardiovaskularnim bolestima koja unatoč optimalizaciji pridonosi visokom pobolijevanju i smrtnosti. Blokadom renin-angiotenzinskog sustava odgađa se progresija bolesti, a kompleksni procesi hemostaze i koagulacije bitno mijenjaju vrijeme i tijek operativnog zahvata, te vrstu anestezije. U prevenciji daljnje progresije bubrežne bolesti važna je normovolemija, izbjegavanje hipotenzije i racionalna primjena tekućina kako bi se održala dobra perfuzija bubrega. Ključan čimbenik dobrog ishoda bolesnika s KBB postoperacijski je iskusan anesteziolog koji dobro poznaje metabolizam lijekova i patofiziologiju kronične bubrežne bolesti, te vlada regionalnim tehnikama anestezije.

LITERATURA

1. Rang ST, West NL, Howard J i sur. Anesthesia for chronic renal disease and renal transplantation. EAU-EBU update series 4; 2006; 246-56.
2. Wagener G, Brentjens TE: Anesthetic concerns in patients presenting with renal failure. *Anesthesiology Clin* 2010; 28: 39-54.
3. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G i sur. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1153-67.
4. Stein JH, Boonjarern S, Mauk RC i sur. Mechanism of the redistribution of renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in the dog. *J Clin Invest* 1973; 52:39-47.
5. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39: S1-266.
6. Jones DR, Lee HT. Surgery in the patient with renal dysfunction. *Med Clin N Am* 2009; 93: 1083-93.
7. Sladen RN. Chronic kidney disease: The silent enemy? *Anesth Analg* 2011; 112: 1277-9.
8. Cooper WA, O'Brien SM, Thourani VH i sur. Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database. *Circulation* 2006; 113: 1063-70.
9. Eilers H, Liu KD, Gruber A, Niemann CU. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period. *Minerva Anestesiol* 2010;76: 725-36.
10. Pérez J, Taurá P, Rueda J i sur. Role of dopamine in renal dysfunction during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 1297-301.
11. Akman B, Afsar B, Atac FB i sur. Predictors of vascular access thrombosis among patients on the cadaveric renal transplantation waiting list. *Transplant Proc* 2006; 38: 413-5.
12. Craig JG, Hunter JM. Recent developments in the perioperative management of adult patients with chronic kidney disease. *Br J Anaesth* 2008; 101: 296-310.
13. NKF K/DOQI Guidelines, Clinical Practice Guidelines For Vascular Access. Available from <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline>
14. Zacharias M, Conlon NP, Herbison GP i sur. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD003590.
15. Li Y, Zhu S, Yan M. Combined general/epidural anesthesia (ropivacaine 0.375%) versus general anesthesia for upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 2008; 106: 1562-5.
16. Shahlaie K, Fox A, Butani L, Boggan JE. Spontaneous epidural hemorrhage in chronic renal failure. A case report and review. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1168-72.

S U M M A R Y

ANESTHESIOLOGICAL APPROACH TO PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

I. BAČAK KOCMAN, N. BAŠIĆ JUKIĆ¹, M. TOPALOVIĆ GRKOVIĆ and M. PERIĆ

*Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care and
¹Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia*

Anesthesia in patients with chronic kidney disease (CKD) represents a challenge for anesthesiologists and other specialists in the perioperative team. There is a high incidence of CKD among patients preoperatively, especially in elderly population. For anesthesiologists, it is an imperative to understand the pathophysiology of CKD, prevention of further kidney damage and its complications. This requires experienced anesthesiologist, careful preoperative patient assessment, recognition and modification of the potential risk factors in order to improve patient outcome. Priorities for successful prevention of kidney damage are appropriate fluid distribution peri- and intraoperatively, maintenance of euvolemia, and avoiding hypotension.

Key words: anesthesia, chronic kidney disease

PATOFIZIOLOŠKI ČIMBENICI RAZVOJA DIJABETIČKE NEFROPATIJE - NOVE SPOZNAJE

KRISTINA BLASLOV, TOMISLAV BULUM i LEA DUVNJAK

Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Zagreb, Hrvatska

Dijabetička nefropatija (DN) pogađa oko 30 % oboljelih od šećerne bolesti (ŠB). U posljednje vrijeme bilježi se porast prevalencije ŠB pa ujedno i DN, čime ona postaje važan javnozdravstveni problem jer se penje na visoko četvrto mjesto u ukupnom trošku liječenja bolesti. Dugo poznati čimbenici rizika za njen razvoj uključuju loše reguliranu osnovnu bolest: hiperglikemiju i dislipidemiju te arterijsku hipertenziju. Danas sve više u središte zanimanja o patofiziološkim uzrocima nastanka bolesti dolaze poremećaji koncentracije faktora rasta i to osobito koštanog morfogenetskog proteina 7 (BMP7 - prema engl. *Bone Morphogenic Protein 7*) kao potencijalnog inhibitora procesa te faktora rasta fibroblasta 23 (FGF23 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 23*) i faktora rasta fibroblasta 21 (FGF21 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 21*) kao potencijalnih stimulatora. Naime, dokazano je da plazmatska koncentracija BMP7 opada paralelno s progresijom albuminurije i padom glomerularne filtracije, dok istodobno koncentracije FGF 21 i FGF 23 rastu. Pitanje uzročno posljedične povezanosti ovih faktora rasta i progresije DN tek treba razjasniti, ali ako oni uistinu imaju važnu ulogu u razvoju bolesti, to bi svakako značilo mogućnost novih dijagnostičkih i terapijskih pristupa u toj bolesti sa teškim posljedicama za pojedinca i za društvo u cjelini.

Cljučne riječi: dijabetička nefropatija, BMP-7, FGF 21, FGF 23

Adresa za dopisivanje: Kristina Blaslov, dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac
Dugi dol 4a
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kblaslov@gmail.com

UVOD

Dijabetička nefropatija (DN) je najčešći pojedinačni uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u razvijenim zemljama kao i u zemljama u razvoju (1, 2). Porast učestalosti DN posljedica je popratnog porasta prevalencije šećerne bolesti (ŠB). Posljednji podaci pokazuju da ukupan broj osoba oboljelih od šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi oko 316 000, a da je od toga oko 190 000 otkrivenih dok je oko 40 % još uvijek nedijagnosticiranih, jer se pretpostavlja da šećerna bolest postoji u pravilu oko 8 godina prije postavljanja dijagnoze (3). Ukupna prevalencija u dobnoj skupini 18-65 godina iznosi oko 6,1 %, dok je u starijih još i veća pa se sveukupno penje i na 9,2 %, a procjenjuje se da će do 2030. bilježiti porast te obuhvatiti 10,5 % odrasle populacije (4). Zabrinjavajuće činjenice donosi izvješće Nacionalnog registra za šećernu bolest (CroDiab) za 2010. godinu koje navodi da čak 39,61 % oboljelih ima loše reguliranu bolest (5) što posljedično dovodi do toga da čak

56 % osoba sa ŠB u Hrvatskoj razvija kronične komplikacije (6) na čije liječenje otpada 85,72 % od ukupnog troška liječenja same bolesti, a DN se pritom nalazi na visokom četvrtom mjestu (7).

DN se još naziva i Kimmelstiel-Wilsonov sindrom, nodularna dijabetička glomeruloskleroza ili interkapilarni glomefuleonefritis, a obuhvaća pojavu patološkog izlučivanja albumina (albuminuriju), nepopravljivo sniženje glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate* - GFR) te arterijsku hipertenziju (8), a razvija se u oko 30 % bolesnika sa ŠB (9). Iako su mehanizmi nastanka mnogostruki i složeni, njezin razvoj ima predvidiv tijek koji se može podijeliti u pet stadija. U prvom stadiju ili stadiju hipertrofijske hiperfiltracije GFR je normalna ili povišena, protok plazme kroz bubrege povećava se 10-15 %, a veličina bubrega i do 20 %. Krvni tlak i albuminurija još su uvijek u referentnim vrijednostima. Potom nastupa tihi stadij (stadij II), kada postoji oštećenje bubrega uz zadebljanje ba-

zalne membrane i proliferacije mezangija, ali u kojem nema kliničkih znakova bolesti; GFR je u granicama normale. Stadij III se naziva još i stadij mikroalbuminurije ili stadij početne nefropatije. Količina albumina u 24-satnom urinu kreće se od 30 do 300 mg/dU, što je ujedno i prvi klinički znak bolesti. Krvni tlak još uvijek može biti u granicama normale. Stadij IV označava ireverzibilno, kronično bubrežno zatajenje. Količina albumina u 24-satnom urinu prelazi 300 mg/dU, GFR je ispod 60 mL/min/1,73 m², a krvni tlak je povišen, iako treba imati na umu da manji broj bolesnika sa ŠB ima sniženi GFR bez albuminurije (10). Stadij V označava terminalno bubrežno zatajenje koje zahtijeva neki oblik nadomještanja bubrežne funkcije (GFR je <15 mL/min/1,73 m²) (11).

PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA DN

U početnoj fazi nastanka DN središnja je patofiziološka promjena intraglomerularno povišenje tlaka i posljedična glomerularna hiperfiltracija zbog smanjenog otpora u aferentnim i eferentnim glomerularnim arteriolama, a čiji uzrok nastanka nije do kraja razjašnjen te se danas može sa sigurnošću tvrditi da je u njen nastanak u genetski prijemčivih bolesnika uključeno međudjelovanje nekoliko čimbenika (9). Oni se grubo mogu podijeliti u tri skupine: poremećaji intermedijarnog metabolizma, pomak citokinske ravnoteže u proupalnom smjeru te promjene u koncentraciji različitih hormona rasta (12).

Poremećaji intermedijarnog metabolizma

Poremećaj intermedijarnog metabolizma u šećernoj bolesti može se svesti na hiperglikemiju i dislipidemiju. Perzistirajuća hiperglikemija je nedvojbeno čimbenik koji sam za sebe pogoduje razvoju DN uzrokujući stanjenje bazalne membrane te povećavajući ekspresiju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF - prema engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) zbog čega se povećava vaskularna permeabilnost (9). S druge strane, zbog hiperglikemije se određena količina glukoze neenzimski spaja sa slobodnim aminokiselinama u tjelesnim tekućinama i tkivima te na taj način nastaju završni proizvodi glikozilacije (AGEs - *Advanced Glycosylation End Products*) (13). Oni se vežu za kolagenske molekule bazalne membrane povećavajući njenu propustljivost (14), a osim toga posreduju i aktivaciji enzima protein kinaze C koja sudjeluje u stvaranju slobodnih kisikovih radikala koji neovisno o AGEs i oštećenju bazalne membrane dovode do njene povećane propusnosti i samog oštećenja bubrežnog parenhima (13). Na taj način hiperglikemija omogućava lakši prolaz molekula veće molekularne mase, pri-

je svega albumina, vodeći u albuminuriju. Mehanizam kojim dislipidemija pogoduje nastanku glomerularne hiperfiltracije za sada nije u potpunosti razjašnjen, međutim dokazano je da različiti poremećaji lipidnog sastava utječu na razvoj DN u tipu 1 i u tipu 2 šećerne bolesti. Naime, povišene koncentracije serumskog kolesterola su rizični čimbenik za razvoj DN u tipu 2 šećerne bolesti (15,16), a povišene razine triglicerida, ukupnog i LDL kolesterola te sniženi ukupni HDL kolesterol pogoduju razvoju albuminurije u tipu 1 šećerne bolesti (17-19).

Citokini

Navedeni poremećaji intermedijarnog metabolizma neizbježno dovode i do pomaka ravnoteže citokinskih molekula u proinflamatornom smjeru što, razumije se, pogoduje bubrežnom oštećenju, vazodilataciji i povišenju GFR. Razine C reaktivnog proteina, interleukina 1, 6 i 18 su povišene u DN, a njihova koncentracija u serumu pozitivno korelira s vrijednosti proteinurije u bolesnika sa ŠB (9). Proupalni čimbenici uzrokuju i tubulo-intersticijske lezije koje potom nakupljaju makrofage a oni nadalje proizvode slobodne radikale uzrokujući daljnje tkivno oštećenje, progresiju albuminurije i zatvaranje začaranog kruga patogeneze DN (20).

Poremećaj koncentracije faktora rasta

Dugo je poznato da je uravnotežen izražaj faktora rasta potreban u održavanju integriteta bubrežne funkcije te da njeno narušavanje može voditi u razvoj DN. Faktori rasta načelno se mogu podijeliti na profibrotičke i antifibrotičke. Pri tome u prvu skupinu spadaju transformirajući faktor rasta β (TGF β - prema engl. *Transforming Growth Factor* β), faktor rasta sličan inzulinu (IGF 1 - prema engl. *Insulin Like Growth Factor*), vaskularni faktor rasta endotela (VEGF - prema engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) te porodica faktora rasta sličnih fibroblastu, a u drugu koštani morfogenetski protein 7 (BMP7 - prema engl. *Bone Morphogenetic Protein 7*) (21).

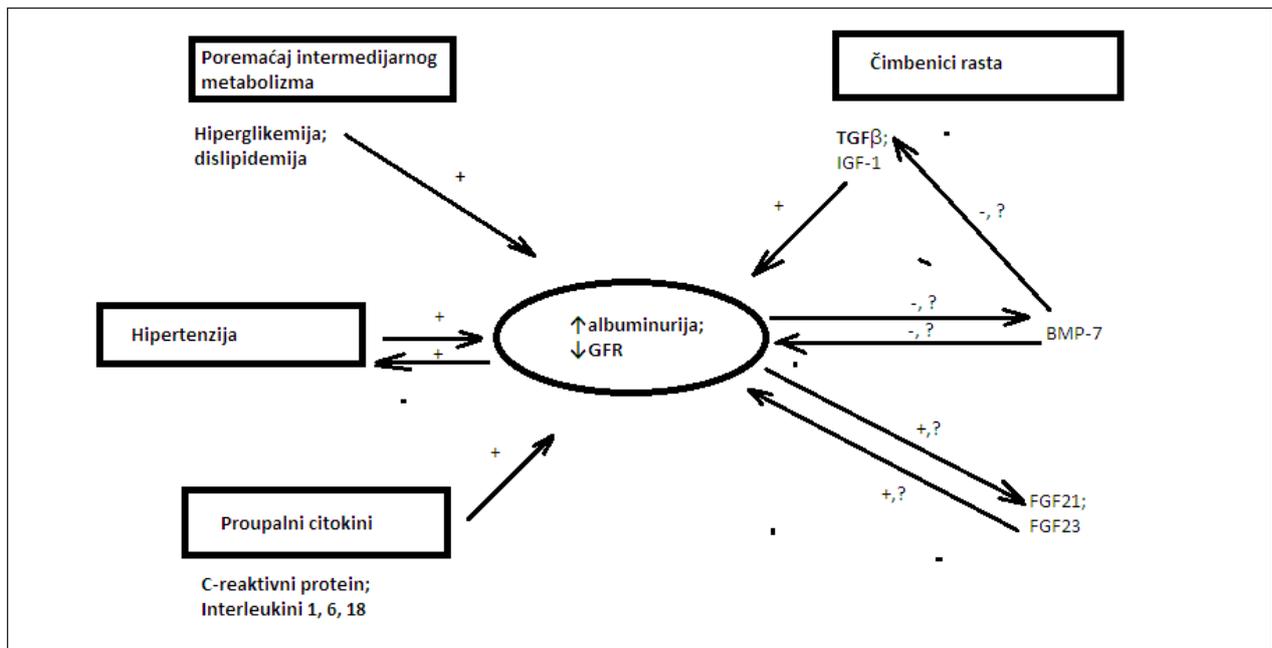
TGF β je faktor rasta s različitim biološkim funkcijama ponajprije usmjerenih na modulaciju rasta, koagulaciju i imunološki odgovor različitih staničnih tipova (22), a potvrđeno je i da ima važnu ulogu u nastanku i tijeku bolesti tumorskih i jetrenih bolesti (23). Visoke vrijednosti TGF β povezane su s bolestima bubrega koje uključuju fibrozu parenhima, uključujući IgA nefropatiju, fokalni i segmentalni glomerulonefritis, nefropatiju induciranu humanim virusom imunodeficijencije kao i u DN (23).

IGF-1 je isto tako uključen u razvoj nekoliko vrsta patoloških stanja u ljudi, no njegova patofiziološka uloga u razvoju DN nije do kraja razjašnjena, iako postoje studije koje ukazuju da bi se ona mogla odnositi na inhibiciju degradacije patoloških nakupina kolagena u izvanstaničnom matriksu bubrežnog parenhima (24). Rezultati studija na eksperimentalnim životinjama pokazuju da egzogena primjena IGF-1 dovodi do povećanja bubrega i povišenja GFR, promjena vidljivih i u početnim fazama DN (25).

BMP 7 poznat i kao osteogenetski protein (OP-1) primarnu ulogu ostvaruje kao regulator rasta i sazrijevanja koštanih i hrskavičnih stanica, ali je njegova aktivnost dokazana i u regulaciji rasta, diferencijacije, kemotaksije i apoptoze različitih drugih stanica uključujući epitelne, mezenhimne, krvne i živčane (26). Kako gotovo 75 % cirkulirajućeg BMP7 potječe upravo iz bubrežnih tubula i manjim dijelom glomerula, odatle odlazi dalje u krvotok, njegova uloga u bubrežnoj funkciji gotovo da i nije upitna (27). Iako pripada superporodici TGF β , koja inače pogoduje razvoju DN, pretpostavlja se da bi on mogao imati sasvim suprotan učinak i to možda upravo oponirajući njegovom profibrotičkom učinku zahvaljujući svojoj proteolitičkoj aktivnosti (28). S druge strane, u posljednje se vrijeme proučava utjecaj BMP7 na diferencijaciju i postojanost podocita, odnosno posredno održavanje integriteta glomerula. Dvije nezavisne studije pokazale su da BMP7 pospješuje preživljavanje podocita u kulturi stanica izloženoj visokoj koncentraciji glukoze, a isto-

dobno i pojačava ekspresiju sinaptopodina i podocina, molekula važnih za njihovo prijanjanje u glomerulu (29, 30). Dodatno, dokazano je da akutna bubrežna oštećenja u eksperimentalnih životinja dovode do sniženja koncentracije BMP7 u serumu, a da se ona poslije sanacije oštećenja vraća na normalu (31). Prvi koji su potvrdili da snižena koncentracija BMP7 ima patofiziološku ulogu u razvoju DN bili su Wang i sur. (32). Potaknuvši razvoj DN u streptozicinom induciranih dijabetičkih životinja potvrdili su da progresijom razvoja DN opada aktivnost BMP7 u bubregu kao i ekspresija njegovih receptora, što ide neizravno u prilog o njegovoj protektivnoj ulozi u razvoju DN. Hefini i sur. (33) prvi su potvrdili eksperimentalne rezultate na bolesnicima sa ŠB. Oni su uspoređivali serumske koncentracije BMP7 u normoalbuminuričnih, mikroalbuminuričnih i makroalbuminuričnih pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti sa zdravim kontrolama. Dokazali su da koncentracija BMP7 opada paralelno sa stupnjem albuminurije te da je ona značajno niža u usporedbi sa zdravim kontrolama, osobito u skupini makroalbuminuričnih bolesnika. Do danas nisu učinjene dodatne studije koje bi detaljnije razjasnile ovo pitanje.

Danas se spominju još dva faktora rasta iz iste porodice kao potencijalni patogenetski čimbenici u razvoju DN, ali bez jasnog patofiziološkog mehanizma, a riječ je faktoru rasta fibroblasta 23 (FGF23 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 23*) i faktoru rasta fibroblasta 21 (FGF21 - prema engl. *Fibroblast Growth Factor 21*) (sl. 1).



Sl. 1. BMP7- koštani morfogenetski protein 7 (prema engl. *Bone Morphogenic Protein 7*); GFR- razina glomerularne filtracije (prema engl. *Glomerular Filtration Rate*); FGF 21- faktor rasta fibroblasta 21 (prema engl. *Fibroblast Growth Factor 21*); FGF 23 - faktor rasta fibroblasta 23 (prema engl. *Fibroblast Growth Factor 23*); IGF1- faktor rasta sličan inzulinu (prema engl. *Insulin Like Growth Factor*); TGF β - transformirajući faktor rasta β (prema engl. *Transforming Growth Factor β*),

FGF 23 se sintetizira u koštanim stanicama, a primarnu ulogu ostvaruje inhibicijom reapsorpcije fosfora u proksimalnom bubrežnom tubulu te indukcijom fosfaturije, a potom i inhibicijom sekrecije paratireoidnog hormona i aktivacije vitamina D (34). Prema posljednjim epidemiološkim studijama prepoznat je kao biljeg kroničnog bubrežnog zatajenja jer njegova koncentracija u plazmi raste paralelno sa smanjenjem GFR (35). S obzirom da nije dokazan porast koncentracije razgradnih produkata FGF-23, isprva se pretpostavljalo da bi njegova povišena koncentracija u kroničnom bubrežnom zatajenju mogla biti odraz povišene proizvodnje od strane koštanog sustava, a kao kompenzatorni odgovor na porast koncentracije fosfora zbog dva razloga: gubitka nefrona te utjecaja hiperinzulinemije (bilo endogene koja prethodi nastanku tipa 2 ŠB ili egzogene kao posljedice liječenja koja se javlja i u tipu 1 i u tipu 2 ŠB) (36). Teorija je danas djelomično odbačena, jer se pokazalo da koncentracija FGF-23 raste neovisno o fosforu, kalcitriolu ili paratireoidnom hormonu (36). Međutim, potvrđeno je da hiperinzulinemija uz održavanje euglikemije ipak dovodi do tog neovisnog porasta cirkulirajućeg FGF 23 (37), tako da je otvoreno pitanje jesu li povišene plazmatske koncentracije FGF 23 u DN posljedica autonomnog, inzulinom ili nekim drugim mehanizmom stimuliranog lučenja i prethode patohistološkim i funkcijskim promjenama ili su samo odraz poremećaja metabolizma minerala.

S obzirom da se DN povezuje i s ostalim komplikacijama šećerne bolesti, osobito mikrovaskularnim, a isto tako i s povećanom učestalošću svih smrtnih slučajeva u bolesnika sa ŠB (38), danas se otvara i pitanje utjecaja FGF 23 na ostale komplikacije šećerne bolesti. ŠB je sama za sebe rizični čimbenik za razvoj srčanožilnih komplikacija, najčešćeg uzroka smrti u bolesnika sa ŠB, ali pretpostavlja se da postoji mogućnost kako su one dijelom potencirane i sa FGF 23. Mirza i sur. su izvijestili kako je plazmatska koncentracija FGF 23 povezana s oštećenjem endotelom posredovane i o endotelu neovisne vazoreaktivnosti (39), a potom su pokazali kako FGF 23 pozitivno korelira s veličinom i težinom aterosklerotskih promjena u organizmu (40). S obzirom da kronično bubrežno zatajenje potencira aterosklerotske promjene, a i da aterosklerotske promjene potenciraju bubrežno zatajenje, uloga FGF 23 kao posrednog čimbenika u tim procesima ostaje otvoreno pitanje u suvremenoj medicini.

FGF 21 je faktor rasta usko povezan s intermedijarnim metabolizmom te ga se dovodi u vezu s nastankom dislipidemije, inzulinske rezistencije (IR) i posljedičnog nastanka ŠB tipa 2 s kardiovaskularnim bolestima, ali i kroničnim bubrežnim zatajenjem (41). Plazmatska koncentracija FGF 21 neovisno o ostalim faktorima progresivno raste paralelno sa sniženjem GFR (42). Poznato je da je IR u pozitivnoj korelaciji s progresi-

jom albuminurije i padom GFR (43) te se u pogledu FGF 21 postavlja pitanje je li njegova primarna uloga u patogenezi nastanka DN posredovane metaboličkim posljedicama inzulinske rezistencije i poremećaja metabolizma ili povišene koncentracije FGF 21 koje se javljaju u kroničnom bubrežnom zatajenju dovode do smanjenja osjetljivosti na inzulini i posljedičnih poremećaja intermedijarnog metabolizma. Do danas dostupne studije daju odgovore koji više ukazuju u prilog drugoj teoriji; naime Han i sur. su pokazali kako FGF 21 pozitivno korelira s proupalnim čimbenicima (IL-6, fibrinogenom i C reaktivnim proteinom kao i s indeksom inzulinske rezistencije HOMA, a negativno s ostatnom bubrežnom funkcijom u 72 pacijenta na peritonejskoj dijalizi bez šećerne bolesti u anamnezi (42).

ZAKLJUČAK

Patofiziologija nastanka DN doima se mnogo kompleksnijom nego što se to činilo unatrag nekoliko godina kada su se kao jedini čimbenici spominjali glikemija i arterijska hipertenzija te time postaje zanimljivo područje istraživanja širokom spektru znanstvenika što je sažeto shematski prikazano u sl. 1. Prepoznavanje uzročno-posljedične međuigre citokina i faktora rasta u tom procesu tek je započeto te je još mnogo pitanja koja će tek biti postavljena, a potom slijedi dugotrajan proces traženja odgovora. Sigurno je da to otvara i moguće nove dijagnostičke i terapijske pristupe u prepoznavanju i liječenju ove sve zastupljenije bolesti s teškim i skupim posljedicama, kako za bolesnika, tako i za javno zdravstveni sustav svake države.

LITERATURA

1. U.S. Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.
2. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013; 97: 1-18.
3. Metelko Ž, Pavlič Renar I, Poljičanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 81: 263-7.
4. IDF Atlas. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2009 Dostupno na: <http://www.diabetesatlas.org>
5. Izvješće za 2010. Zagreb: Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab, 2011.
6. Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž. Šećerna bolest-epidemiološko stanje i javnozdravstvene aktivnosti u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 2011; 7: br 28.
7. Trošak dijabetesa u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatsko društvo za farmakoekonomiku i ekonomiku zdravstva, Naručitelj studije: NovoNordisk Hrvatska doo.

8. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225-32.
9. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 444-52.
10. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30: 1998-2000.
11. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263-85.
12. Vujčić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž. Dijabetička nefropatija. *Medicina fluminensis* 2010; 46: 360-75.
13. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8 Suppl 3): S254-8.
14. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998;352: 213-19.
15. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783-8.
16. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.
17. Smulders YM, Rakic M, Stehouwer CD, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J. Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM. A prospective study. *Diabetes Care* 1997; 20: 999-1005.
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321: 405-12.
19. Bulum T, Kolarić B, Duvnjak L. Lower levels of total HDL and HDL3 cholesterol are associated with albuminuria in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2013 Feb 12. [Epub ahead of print]
20. Brosius FC 3rd. New insights into the mechanisms of fibrosis and sclerosis in diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 245-54.
21. Massagué J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 597-641.
22. Flanders K, Burmester J. Medical Applications of Transforming Growth Factor- β . *Clin Med Res* 2003; 1: 13-20.
23. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350-8.
24. Lupia E, Elliot SJ, Lenz O. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy. *Diabetes* 1999; 48: 1638-44.
25. Hirschberg R, Kopple JD. The growth hormone insulin like growth factor 1 axis and renal glomerular hyperfiltration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1417-22.
26. Wetzel P, Haag J, Câmpean V i sur. Bone morphogenetic protein-7 expression and activity in the human adult normal kidney is predominantly localized to the distal nephron. *Kidney Int* 2006; 70: 717-23.
27. Ducy P, Karsenty G. The family of bone morphogenetic proteins. *Kidney Int* 2000; 57: 2207-14.
28. Zeisberg M. Bone morphogenetic protein-7 and the kidney: current concepts and open questions. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 568-73. Epub 2005 Dec 22.
29. De Petris L, Hruska KA, Chiechio S, Liapis H. Bone morphogenetic protein-7 delays podocyte injury due to high glucose. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3442-50.
30. Mitu GM, Wang SN, Hirschberg RR. BMP7 is a podocyte survival factor and rescues podocytes from diabetic injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1641-F8.
31. Hall PM. Prevention of progression in diabetic nephropathy. *Postgraduate Med J* 2004; 80: 624-33.
32. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2392-9.
33. Hefini S, Kamel A, El-Banaway H, Refai W, Khalil G. The role of BMP-7 and TGF- β 1 in Diabetic Nephropathy. *JMRI* 2007; 28: 235-43.
34. Saito H, Kusano K, Kinosaki M i sur. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003; 278: 2206-11.
35. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K i sur. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65: 1943-6.
36. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241-7.
37. Winther K, Nybo M, Vind B, Pedersen SM, Højlund K, Rasmussen LM. Acute hyperinsulinemia is followed by increased serum concentrations of fibroblast growth factor 23 in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 108-13.
38. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) (2004). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(suppl 1): S1-S290.
39. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385-90.
40. Mirza MA, Hansen T, Johansson L i sur. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3125-31.
41. Lin Z, Wu Z, Yin X i sur. Serum levels of FGF-21 are increased in coronary heart disease patients and are independently associated with adverse lipid profile. *PLoS ONE* 2010 5:e15534.
42. Han SH, Choi SH, Cho BJ i sur. Serum fibroblast growth factor-21 concentration is associated with residual renal function and insulin resistance in end-stage renal disease patients receiving long-term peritoneal dialysis. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2010; 59: 1656-62.
43. Bulum T, Duvnjak L, Prkacin I. Estimated glucose disposal rate in assessment of renal function in patients with type 1 diabetes. *Coll Antropol* 2012; 36: 459-65.

S U M M A R Y

PATHOPHYSIOLOGICAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY – NEW INSIGHTS

K. BLASLOV, T. BULUM and L. DUVNJAK

*Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases,
Zagreb, Croatia*

Diabetic nephropathy (DN), also known as Kimmelstiel-Wilson syndrome, is a progressive kidney disease characterized by nephrotic syndrome and diffuse glomerulosclerosis. It affects about 30% of patients with diabetes mellitus and is a prime indication for dialysis in many Western countries as well as in Croatia. Moreover, it takes a high fourth place in total disease cost, thus it is a very important public health problem. Hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension are well established risk factors for the disease development and progression. However, nowadays, the knowledge about the pathophysiology of the disease is expanded and recently focused on the role of growth factors. Well balanced local and plasma concentration of growth factors is important for achievement and maintenance of glomerular integrity and function, so any disturbances could be a contributing factor to the development of DN. There is a growing body of literature suggesting that bone morphogenic protein 7 (BMP7), fibroblast growth factor 23 (FGF23) and fibroblast growth factor 21 (FGF21) may play an important role in the DN development and progression. BMP7 possesses antifibrotic and proteolytic activity, so it could diminish the action of profibrotic factors and play an inhibitory role in the disease pathogenesis. It has been demonstrated that plasma concentration of BMP7 is decreasing in parallel to the drop in glomerular filtration rate (GFR) and albumin excretion increase. The plasma concentration of FGF21 and FGF23 has been shown to increase in parallel to DN progression. Moreover, they are linked with hyperinsulinemia and insulin resistance as well as with other diabetic complications such as cardiovascular events and endothelial dysfunction and retinopathy conditions closely related to DN. However, the background of the disturbances is not well established; it is not clarified whether GFR lowering causes increase of FGF21 and FGF23 or the increase in FGF21 and FGF23 concentration causes GFR lowering. The loop is yet to be clarified in order to develop a possible novel therapeutic approach in the treatment of this disease with serious consequences for the individual as well as for the entire population.

Key words: diabetic nephropathy, BMP7, FGF21, FGF23

DISLIPIDEMIJA I MOŽDANI UDAR U KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA

PETAR KES, VANJA BAŠIĆ-KES¹, VESNA FURIĆ-ČUNKO, INES MESAR i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju i ¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska

Kronični bubrežni bolesnici obično imaju povišene vrijednosti lipida te poremećen metabolizam lipoproteina. Dislipidemiju također vidamo i u onih bolesnika koji su započeli liječenje jednom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije ali i u bolesnika s presađenim bubregom. Ovako narušeni profil lipida ubrzava proces ateroskleroze, a na taj način ubrzava i napredovanje bubrežne bolesti. Patofiziološki mehanizam nastanka dislipidemije u takvih je bolesnika kompleksan, nalazimo značajne promjene strukture i funkcije lipoproteina i lipidnih molekula koji uzrokuju ubrzani proces ateroskleroze, razvoja srčano-krvožilnih bolesti i moždanog udara. Srčano-krvožilne bolesti i moždani udar su glavni uzroci pobola i smrti bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U ovom preglednom članku razmotreni su patogeneza i liječenje dislipidemije u kroničnoj bolesti bubrega. Analizirani su rezultati istraživanja nenormalnosti lipida u kroničnoj bolesti bubrega, bolesnika koji su liječeni hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom, kao i u osoba s transplantiranim bubregom. Izneseni su rezultati istraživanja u kojima je ispitan utjecaj hipolipemičnih lijekova u kroničnih bubrežnih bolesnika na pobol i smrtnost od moždanog udara.

Ključne riječi: dislipidemija, kronična bolest bubrega, moždani udar, hemodijaliza, peritonejska dijaliza, transplantacija bubrega

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
10000 Zagreb, Hrvatska
Kišpatićeva 12
E-pošta: kespetar@net.hr

UVOD

Moždani udar je posljedica krvarenja ili prekida arterijske opskrbe tkiva središnjeg živčanog sustava, a rezultira infarktom tkiva. To je moguće najrazornija posljedica krvožilne bolesti (osim smrti), koja uzrokuje ozbiljnu i dugotrajnu nesposobnost, a liječenje i rehabilitacija su dugotrajni i skupi. U proteklih 40 godina smanjena je učestalost i smrtnost od moždanog udara u SAD, Kanadi, Australiji i EU, što je vjerojatno posljedica boljeg liječenja arterijske hipertenzije (AH). U drugim zemljama nije uočeno smanjenje učestalosti moždanog udara, a u zemljama istočne Europe učestalost se povećala. U sljedećih 50 godina zbog starenja populacije broj moždanih udara u svijetu će porasti (1). Za uspješnu prevenciju potrebno je dobro pozna-

vati čimbenike rizika i patofiziologiju moždanog udara.

Aterosklerotski plak je temelj patofiziologije tromboembolijskog moždanog udara, a ishodište mu može biti u bolesnom srcu, aterosklerotičnoj aorti, karotidama ili u krvnim žilama mozga. Hiperkolesterolemija i dislipidemija su čimbenici rizika u nastanku aterosklerotskog plaka, iako njihova veza s moždanim udarom nije posve jasna. Čvrstu vezu je teško utvrditi djelomično i zbog raznolike prirode moždanog udara. Niske razine kolesterola u serumu povećavaju rizik hemoragijskog moždanog udara, dok hiperkolesterolemija i dislipidemija povećavaju rizik ishemijskog moždanog udara. Unatoč jasnim slabostima uzročno-posljedične veze, dokazi pokazuju da inhibitori reduktaze 3-hi-

droksi-3metilglutaril (HMG) koenzim A (CoA) (statini) učinkovito smanjuju ukupan rizik ishemijskog moždanog udara bez istodobnog povećanja rizika od hemoragijskog moždanog udara (2).

Pojam *moždani udar* podrazumijeva niz krvožilnih bolesti mozga. Zbog raznolike prirode moždanog udara, neke poveznice čimbenika rizika i moždano-krvožilnih događaja nisu tako jasne kao u bolestima srca. Približno 80 % moždanih udara je posljedica začepljenja arterije i posljedičnog infarkta mozga (ishemijski moždani udar). Oko 20 % moždanih udara otpada na prsnuća krvnih žila u mozgu (hemoragijski moždani udar) (3). Čimbenici rizika za ishemijski i hemoragijski moždani udar se razlikuju. Na primjer, poremećaji u razvoju krvnih žila, aneurizme i hemoragijska dija-teza uzrok su krvarenja u mozgu, dok ishemijski moždani udar može biti posljedica ateroskleroze, arterioskleroze, embolije i bolesti koje dovode do pojačanog zgrušavanja krvi. Moždani udar nije pojedinačna bolest već simptom okluzivnog procesa u krvnim žilama koji može nastati zbog različitih uzroka.

ATEROSKLEROZA I MOŽDANI UDAR

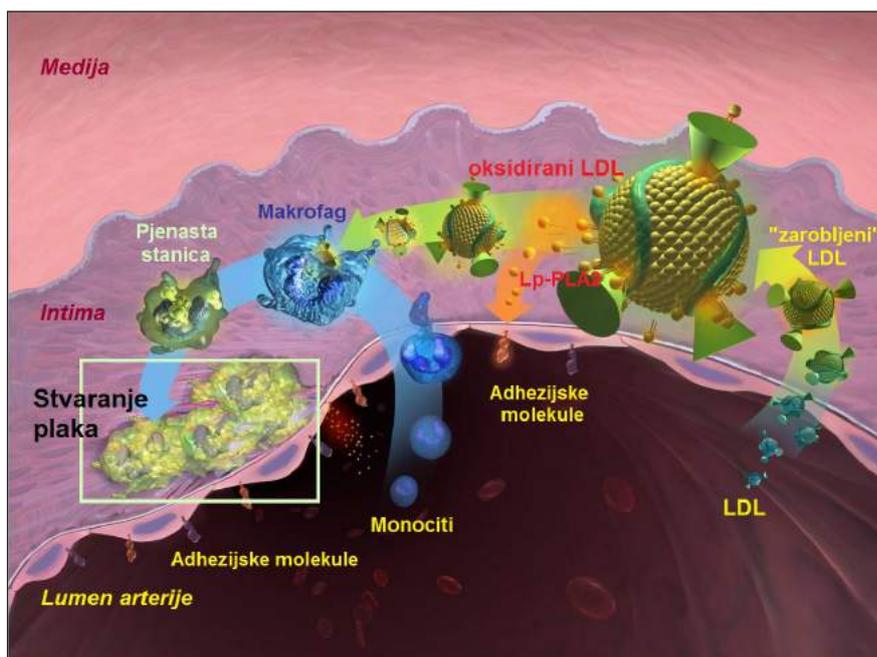
Ateroskleroza zahvaća moždane i izvanmoždane arterije koje opskrbljuju mozak s krvi. Procesom su najčešće zahvaćene srednje bazilarne arterije, polazište i distalni dio vertebralne arterije, proksimalni segment srednje cerebralne arterije, intrakranijski dio unutarnje karotidne arterije i bifurkacije arterija. To posljednje je najčešće mjesto za nastanak aterosklerotskog plaka. Polazište unutarnje karotidne arterije je najčešće zahvaćeno aterosklerozom u Europljana, dok su intrakranijske arterije češće zahvaćene u Azijaca ili Afrikanaca. (4) Ateroskleroza je česta i u lakunarnim arterijama mozga. Česti uzrok moždanog udara u starijih osoba je ateroskleroza aorte i njenih velikih brahiocefaličnih ogranaka. Uznepredovala ateroskleroza aorte također je bitni čimbenik rizika ishemijskog moždanog udara koji može nastati kao komplikacija nakon velikih kardiokirurških zahvata. Aterosklerotska bolest koronarnih arterija (AKA) neizravno može izazvati moždani udar. Moždana embolija može biti posljedica komplikacija akutnog infarkta miokarda (AIM) (posebno kada je infarkt zahvaćena prednja stijenka). Ishemijska bolest srca (IBS) može uzrokovati fibrilaciju atrijsa (FA), koja je dobro poznati čimbenik rizika ishemijskog moždanog udara. U bolesnika s dugogodišnjom IBS uvijek postoji rizik od nastanka tromba u srčanoj šupljini i embolizacije moždanih arterija (5). Postoje dvije glavne teorije o nastanku i razvoju aterosklerotskih promjena: 1. Lipidna hipoteza i 2. Hipoteza ozljede i zaliječenja. Lipidna hipoteza pretpostavlja da povišena razina kolesterola u krvi može započeti pro-

ces ateroskleroze nakupljanjem u stanicama endotela. Hipoteza ozljede i zaliječenja pretpostavlja kao početni događaj ozljedu endotela krvnih žila mehaničkim stresom, toksinima, homocisteinom, virusima i imunološkim posrednicima. Ipak, najvjerojatnije se ne radi o dva odvojena procesa, već o njihovom zajedničkom djelovanju.

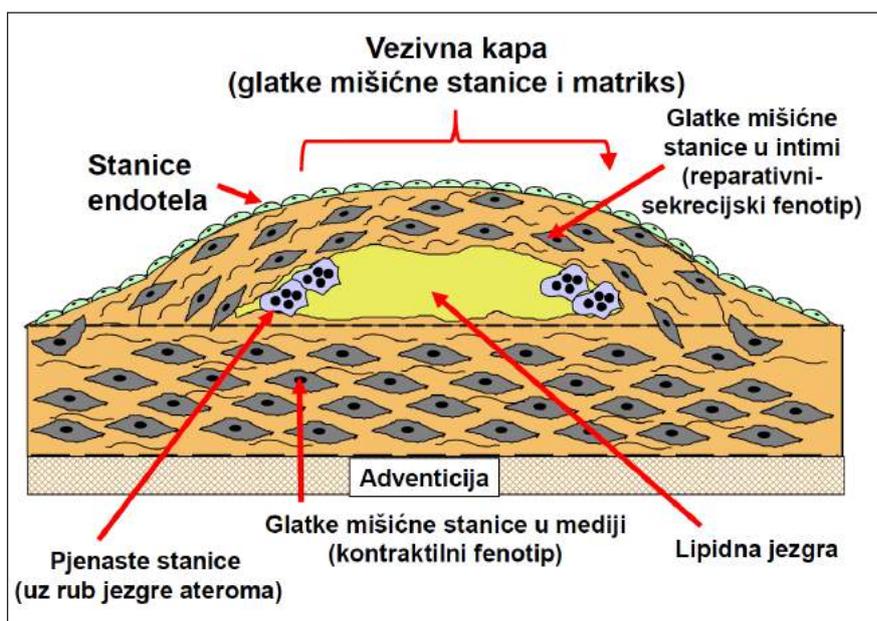
ATEROSKLEROTSKI PLAK

Prvi korak u nastanku aterosklerotskog plaka je stvaranje masnog tračka za koji je karakteristična adhezija monocita za endotel i njihova migracija u subendotelni dio stijenke arterija. Monociti postaju tkivni makrofagi, nakupljaju lipide i pretvaraju se u pjenaste stanice (sl. 1). Masni tračak se javlja u aorti i u drugim velikim arterijama u starije djece ili adolescenata. Neki masni tračci, a osobito oni koji su smješteni na račvištu krvnih žila ili mjestima turbulencije krvi, razvijaju se u plakove koji se obično nalaze u ljudi srednje životne dobi. Fibrinska kapa plaka sastoji se od pjenastih stanica, transformiranih glatkih mišićnih stanica, limfocita i veziva. Srž plaka sadrži stanični detritus, slobodne izvanstanične lipide i kristale kolesterola. Netaknuti endotelni pokrov prekriva površinu plaka u krvnoj žili.

Djelovanjem citokina, čimbenika rasta oslobođenih iz endotelnih stanica, trombocita, makrofaga i glatkih mišićnih stanica plak se tijekom desetljeća postepeno povećava. Glatke mišićne stanice migriraju iz adventicije i nakupljaju se na granici između tunike intime i tunike medije (sl. 2). U plaku se mogu pojaviti i kalcifikati. Rast plaka uzrokuje suženje lumena krvne žile, otežani i turbulentni prok krvi koji potiče aktiviranje čimbenika odgovornih za zgrušavanje krvi, nastanak tromba, rast plaka i daljnje suženje arterije. Takav aterosklerotski plak je potencijalno nestabilan, a zbog diskontinuiteta površine endotela (ulceracije) može napuknuti fibrozni pokrov ili doći do krvarenja u plak. Ulceracija i pukotina u plaku dovode do izlaganja vrlo trombogene subendotelne površine i uzrokuju akutno stvaranje krvnog ugruška. Djelici aterosklerotskog plaka mogu se odvojiti i nošeni strujom krvi uzrokovati kolesterolsku emboliju distalnih krvnih žila. Krvarenje u stijenku krvne žile može uzrokovati iznenadno začepljenje arterije, dok lom plaka poremeti površinu endotela i uzrokuje trombozu. Ruptura aterosklerotskog plaka danas je prepoznata kao vodeći uzrok akutne tromboze koronarnih arterija i AIM (6). Bolesnici sa simptomima ishemijske bolesti imaju značajno veću učestalost ruptur plaka, stanjenja fibrozne kape, infiltracije kape pjenastim stanicama i odlaganju fibrina u kapi u odnosu na bolesnike koji nemaju simptome. Pucanje aterosklerotskog plaka bitno je za nastanak tromboze karotidnih i koronarnih arterija.



Sl. 1. Nastanak aterosklerotskog plaka. Ateroskleroza je posljedica nakupljanja stanica bogatih kolesterolom u stijenci arterija, što dovodi do njihovog zadebljanja, gubitka elastičnosti i suženja lumena.



Sl. 2. Stabilni aterosklerotski plak

DISLIPIDEMIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Dislipidemija doprinosi ubrzanom procesu ateroskleroze u kombinaciji s ostalim čimbenicima rizika kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje i pretilost, ali isto tako doprinosi napredovanju bubrežne bolesti. U lipidnom profilu predijaliznih bolesnika s KBB kvantitativnom analizom najčešće nalazimo hipertrigliceridemiju, povećanu koncentraciju lipoproteina male gustoće bogatih trigliceridima, povišene vrijednosti lipoproteina (a) (Lp(a)), te sniženu koncentraciju lipoproteina velike gustoće (HDL) (7). Vrijed-

nosti ukupnog i LDL kolesterola su obično unutar referentnog raspona ili neznatno snižene u predijaliznih bolesnika s KBB. Unutrašnji čimbenici koji mogu doprinijeti dislipidemiji u bolesnika s KBB su nefrotski sindrom, šećerna bolest ili nasljedni poremećaj metabolizma lipida, a od vanjskih čimbenika treba spomenuti eritropoetin, steroide i inhibitore kalcijneurina. Hipertrigliceridemija se javlja vrlo rano kod kroničnog bubrežnog zatajenja. Patofiziološki mehanizam koji je odgovoran za razvoj hipertrigliceridemije u KBB je snižen katabolizam, supresija određenih gena, poremećaj sastava čestica lipoproteina kao i direktno inhibitorno djelovanje uremijskih toksina na enzime odgovorne za

metabolizam lipida. Sekundarni hiperparatiroidizam i razvoj inzulinske rezistencije u KBB također doprinose poremećenom katabolizmu triglicerida. Predijalizni bolesnici s KBB imaju snižene koncentracije HDL kolesterola u odnosu na kontrolnu skupinu s urednom bubrežnom funkcijom. Smanjena razina HDL kolesterola povezana je s poremećenim transportom kolesterola. U bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom VLDL čestice imaju povišenu koncentraciju kolesterola, a smanjenu koncentraciju triglicerida. Sadržaj kolesterola u HDL i LDL česticama je obično snižen, dok je sadržaj triglicerida u tim česticama obično povišen. Koncentracija kolesterola u LDL česticama u bolesnika s uremijom je obično normalna ili neznatno snižena, ali su te čestice obično male i guste (8). Upravo su takve čestice aterogenije u odnosu na velike čestice i na taj način doprinose patogenezi ateroskleroze u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega.

Važne kvalitativne promjene u dislipidemiji kod završnog stadija zatajenja bubrega su: (a) Ukupan serumski kolesterol i koncentracija LDL kolesterola je normalna ili blago smanjena u bolesnika na hemodijalizi. Metabolizam kolesterola je u tih bolesnika poremećen. Oksidativni stres i upala tijekom kronične bubrežne bolesti dovode do povećane apsorpcije kolesterola u makrofazima što ubrzava proces ateroskleroze i povisuje srčano-krvožilni rizik čak i kada je vrijednost serumskog kolesterola normalna ili snižena u odnosu na referentne vrijednosti. (b) Antioksidativno, protupalno djelovanje i obrnuti transport kolesterola u HDL česticama je narušen u skladu s napredovanjem bubrežne bolesti. Poremećaj HDL-a povezan s kroničnom bubrežnom bolesti važan je patogenetski čimbenik ateroskleroze i srčano-krvožilnih bolesti, a ne odgovara na terapiju statinima. (c) Poremećeni metabolizam VLDL-a i hilomikrona su važni uzročnici ateroskleroze i srčano-krvožilnih bolesti u osoba s uznapredovalom bolesti bubrega. Metabolički poremećaj VLDL-a i hilomikrona povezan s KBB dovodi do povećanog stvaranja oksidiranih lipoproteina srednje gustoće (IDL) i razgradnih produkata hilomikrona kao i vrlo aterogenih lipoproteina male gustoće (9).

Dijaliza sama po sebi ne utječe na profil serumskih lipida. Ipak, određeni parametri koji su usko vezani uz dijalizu mogu imati znatan utjecaj na metabolizam lipoproteina i dovesti do promjena u lipidogramu bolesnika na hemodijalizi. Neki od njih su dijalizna membrana, dijalizna tekućina, antikoagulantna terapija i liječenje vezačima fosfata kao što su sevelamer hidroklorid i sevelamer hidrokarbonat. Upotreba viskoprotičnih polisulfonskih ili celuloznih membrana umjesto niskoprotičnih membrana povezana je sa značajnim smanjenjem razine triglicerida i povećanjem razine apolipoproteina A i HDL kolesterola. Uporaba bikarbonatnog dijalizata može povisiti razi-

nu HDL kolesterola u odnosu na acetatni dijalizat. Dugotrajna upotreba nefrakcioniranog heparina utječe na otpuštanje lipoprotein lipaze s površine endotela i smanjenja katabolizma trigliceridima bogatih lipoproteina. Sevelamer hidroklorid odnosno hidrokarbonat značajno smanjuju razinu ukupnog kolesterola i apolipoproteina b u bolesnika na hemodijalizi (10).

Profil lipida bolesnika liječenih kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom (CAPD) obično ima veći aterosklerotski potencijal. Bolesnici na CAPD imaju višu vrijednost ukupnog i LDL kolesterola, povišeni apolipoprotein B i izraženiju hipertrigliceridemiju. Također, bolesnici na CAPD u komparaciji s pojedincima ravnopravnima po dobi i spolu imaju značajno više razine LDL-a, Lp(a) i smanjenu razinu HDL kolesterola. Nekoliko je specifičnih čimbenika vezanih za CAPD koji doprinose takvom lipidogramu. Preko peritonejske membrane dolazi do gubitka proteina što može potaknuti stvaranje albumina i lipoproteina bogatih kolesterolom u jetri i dovodi do povišenja razine LDL-a i Lp(a). Apsorpcija glukoze iz dijalizata povisuje razinu inzulina koji može u jetri potaknuti sintezu i otpuštanje VLDL i Lp(a). Novija istraživanja su pokazala da upotreba peritonejskih otopina za dijalizu tijekom noći, kao što je ikodekstrin umjesto glukoze, može značajno sniziti serumsku razinu ukupnog i LDL kolesterola kao i koncentraciju triglicerida. Gubitak apolipoproteina i lipoproteina (osobito HDL) u peritonejsku šupljinu tijekom CAPD nema značajniju ulogu u patofiziologiji metabolizma lipoproteina u bolesnika na CAPD-u (11).

Presadeni bubreg može dijelom ili u potpunosti nadomjestiti gubitak funkcije nativnih bubrega. Ipak, razina lipoproteina u plazmi ne mora se normalizirati. Uzrok su obično imunosupresivni lijekovi. Profil lipida u bolesnika s transplantiranim bubregom karakteriziran je povišenom razinom ukupnog, VLDL i LDL kolesterola kao i povišenim koncentracijama triglicerida i apolipoproteina B. LDL čestice su obično male i guste. Imunosupresivni lijekovi, kao što su kortikosteroidi, ciklosporin, takrolimus i sirolimus imaju neželjeni učinak na profil lipida. Azatioprin je jedini imunosupresiv koji ima pozitivan učinak u smislu sniženja razine Lp(a). Razina HDL kolesterola ima tendenciju rasta u posttransplantacijskom razdoblju, što se povezuje s visokim dozama kortikosteroida. Slabija funkcija presatka ili značajan porast proteinurije dovest će do porasta vrijednosti Lp(a). Od svih imunosupresiva ciklosporin ima daleko najveći učinak na metabolizam lipoproteina. On značajno povisuje koncentraciju LDL kolesterola i triglicerida, a smanjuje koncentraciju HDL kolesterola. Takrolimus, azatioprin i mikofenolat mofetil gotovo da i nemaju utjecaja na promjene u razini serumskih lipida. Hiperlipidemija je najučestalija nuspojava upotrebe mTOR inhibitora, u smislu pove-

ćanja serumske razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i apoC-III (12,13). Dislipidemija u bolesnika s presađenim bubregom nije samo čimbenik u patogenezi srčano-krvožilnih bolesti već doprinosi i kroničnoj disfunkciji presatka.

Najčešće se poremećaj lipida u bolesnika s nefrotskim sindromom (NS) manifestira povišenom koncentracijom ukupnog i LDL kolesterola te predominantno malim gustim, kolesterolom siromašnim LDL česticama. Dislipidemija kod NS primarno je posljedica neadekvatnog katabolizma lipoproteina, odnosno oštećene intravaskularne lipolize lipoproteina bogatih trigliceridima i smanjenog katabolizma LDL-a (8).

VEZA IZMEĐU DISLIPIDEMIJE I MOŽDANOG UDARA

Razina kolesterola u plazmi nije neosporni predskazatelj rizika moždanog udara. Veliko prospektivno opservacijsko istraživanje koje je obuhvatilo muškarce u srednjoj dobi nije utvrdilo vezu između razine UK u plazmi i incidencije smrtonosnog ili ne-smrtonosnog moždanog udara u promatranom razdoblju od 16,8 godina. U jednom velikom prospektivnom istraživanju koje je trajalo 10 godina i obuhvatilo 14175 ispitanika srednje životne dobi i bez klinički značajne srčano-krvožilne bolesti, utvrđena je samo slaba veza između UK i moždanog udara. S druge strane, velike meta-analize u kojima su analizirani rezultati istraživanja koja su obuhvatila brojne ispitanike, nisu pokazale bitnu vezu između razine UK u plazmi i moždanog udara. Za razliku od navedenih ispitivanja *the Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) istraživanje koje je obuhvatilo 350.977 muškaraca u dobi od 35 do 57 godina, pronašlo je jasnu poveznicu s razinom UK u plazmi kada je moždani udar razvrstan u ishemijski (trombotski i embolijski) i hemoragijski tip (14). Rizik ishemijskog moždanog udara povećavao se usporedo s porastom razine UK u plazmi. U istom istraživanju utvrđena je i veza između razine UK u plazmi i smrti od KBS. S druge strane, bolesnici s nižom razinom UK u plazmi, imali su veći rizik od hemoragijskog moždanog udara. Za sada ne postoji zadovoljavajuće objašnjenje. U istraživanju *the Honolulu Heart Program* je također utvrđeno kontinuirano i progresivno povećanje tromboembolijskog moždanog udara u osoba s povišenom razinom kolesterola. Omjer najviših i najnižih kvartila kolesterola u plazmi bio je 1,4 za tromboembolijski moždani udar što se nije bitno razlikovalo od KBS (1,7; CI 1,4-2,0). U istraživanju *the Women's Pooling Project* obuhvaćeno je 24,343 žena u prosječnoj dobi od 52 godine (raspon 30 do 97 godina). Istraživanje je trajalo 13,9 godina. Utvrđena je bitna veza između najveće kvintile UK u plazmi i ne-hemoragij-

skog moždanog udara u žena mlađih od 55 godina. Niz čimbenika doprinosi očitom proturječju u rezultatima ovih istraživanja. Ima mnogo istraživanja u kojima nisu posebno analizirani ishemijski i hemoragijski moždani udar (bez obzira na to što imaju različitu etiologiju). Neka istraživanja obuhvatila su relativno mali broj ispitanika i nejednake dobne skupine. Moždani udar je uglavnom bolest starijih ljudi. Relativni rizik moždanog udara podvostručuje se u svakom desetljeću života nakon 55. godine. U nekim od najvećih istraživanja manjkaju podatci o utjecaju razine kolesterola na pojavu moždanog udara u starijih osoba (kod kojih je ta bolest najčešća) (15).

Najnoviji podatci ukazuju u prilog vezi između hiperlipidemije i ishemijskog moždanog udara. Razine UK, LDL-K i TG u plazmi su bile značajno više, a razina HDL-K u plazmi bila je značajno niža u bolesnika s aterotrombotskim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA). Levey i sur. su pronašli vezu između niske razine HDL-K u plazmi i teške ateroskleroze karotidnih arterija u bolesnika mlađih od 50 godina. Bolesnici s moždanim udarom koji je bio posljedica ateroskleroze velikih arterija imali su više razine UK od onih s lakunarnim moždanim udarom (16).

Istraživanje *the Northern Manhattan Stroke Study* pokazalo je da bolesnici s razinom HDL-K od 0,875 do 1,25 mmol/L imaju manji rizik moždanog udara u usporedbi s ispitanicima u kojih je razina HDL-K bila <0,875 mmol/L. Oni s razinom HDL-K >1,25 mmol/L imali su najmanji rizik od moždanog udara.

Veliko kliničko istraživanje koje je procjenjivalo dobit liječenja povišenog krvnog tlaka (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), otkrilo je da je niska razina HDL-K povezana s povećanim rizikom od TIA i ishemijskog moždanog udara. U jednom istraživanju koje je napravljeno u Australiji utvrđeno je 36 %-tno smanjenje rizika moždanog udara za svaki mmol/L povećanja razine HDL-K. Učinak koncentracija UK, HDL-K i TG procijenjen je u 19.698 muškaraca i žena uključenih u *Copenhagen City Heart Study*. Ispitivači su pronašli vezu između povišenog rizika od ne-hemoragijskog moždanog udara i kolesterola samo u bolesnika s razinom UK >8 mmol/L (17).

Razina TG nije bila značajni nezavisni čimbenik rizika u navedenim istraživanjima. U istraživanju *Bezafibrate Infarction Prevention Trial* povišena razina TG u plazmi bila je predskazatelj moždanog udara. Za svako povećanje razine TG u plazmi od 1 mmol/L relativni rizik moždanog udara povećao se za 1,12.

Žene imaju manji rizik za KBS i aterosklerozu karotidnih arterija od muškaraca. U svim dobnim skupi-

nama učestalost moždanog udara je veća u muškaraca nego u žena. Bolesnice sa simptomatskom aterosklerozom ekstrakranijalnog dijela unutarnje karotidne arterije imaju bolju prognozu od muškaraca.

Neki su autori pronašli da je povišeni Lp(a) jak i nezavisan predskazatelj moždano-krvožilne bolesti u žena, dok Markus i sur. nisu našli povezanost Lp(a) koncentracije i TIA, moždanog udara ili ateroskleroze karotidnih arterija (18). Nguyen i sur. su uočili da je Lp(a) slab čimbenik rizika moždano-krvožilne bolesti u muškaraca i nije prognostički značajan za moždani udar u žena. Slično, nizozemske i američke studije nisu našle povezanost između razine Lp(a) u plazmi i moždanog udara (19). S druge strane, istraživanje u Japanu pokazalo je da je povišenu razinu Lp(a) u plazmi pratio rizik tromboembolijskog moždanog udara (osobito u bolesnika koji su mlađi od 50 godina). Christopher i sur. su uočili da je povišena razina Lp(a) važan čimbenik rizika za razvoj ishemijskog moždanog udara u mlađih osoba (20). Za procjenu uloge Lp(a) u nastanku ishemijskog moždanog udara potrebna su daljnja istraživanja.

Dob je najvažniji nepromjenjivi čimbenik rizika za sve vrste moždanog udara, uključujući i ishemijski moždani udar. Za svako sljedeće desetljeće nakon 55. godine stopa moždanog udara u muškaraca i žena se podvostručuje. Istraživanja su pokazala da se 75 % do 89 % moždanih udara javlja u osoba koje su starije od 65 godina. Od toga se 50 % moždanih udara događa u osoba koje su starije od 70 godina, a oko 25 % javlja se u osoba čija je dob 85 i više godina. Promjene u krvnim žilama koje su posljedica starenja mogu smanjiti moždano-krvožilnu rezervu i povećati mogućnost ishemijske ozljede. Takve promjene mogu biti osnova za porast pobola i smrtnosti starijih osoba nakon ishemijskog moždanog udara i kognitivna oštećenja u toj dobnoj skupini. Bolesnici u dobi iznad i ispod 80 godina nemaju iste čimbenike rizika za moždani udar. Učestalost ishemijskog moždanog udara veća je u muškaraca mlađih od 80 godina i žena koje su starije od 80 godina, što se može objasniti dužim prosječnim životnim vijekom žena i kasnijom pojavom klasičnih čimbenika rizika (npr. ateroskleroza) za moždani udar u toj populaciji. Bolesti srca poput FA i IBS češće su u starijih osoba i jasno su povezane sa srčano-embolijskim moždanim udarom koji je najčešći podtip moždanog udara u vrlo starih osoba. Učestalost moždanog udara koji je posljedica FA raste sa životnom dobi. Prema rezultatima Framinghamskog istraživanja FA je uzrok moždanog udara u 1,5 % osoba u dobi od 50 do 59 godina i oko 23,5 % osoba u dobi od 80 do 89 godina. Nadalje, to je istraživanje pokazalo da osobe sa zatajenjem srca četiri puta češće obolijevaju od moždanog udara, a u osoba s FA moždani udar je pet puta češći o odnosu na opću populaciju iste dobi (tablica 1).

Tablica 2.

Čimbenici rizika za prvi moždani udar u starijih osoba

<i>Spol</i>
Moždani udar je češći u starijih muškaraca (dob 65 do 79 godina). U žena je češći u dobi iznad 80 godina (razina značajnosti 1A).
<i>Fibrilacija atrija</i>
Rizik od moždanog udara zbog fibrilacije atrija povećava se s dobi, čak i u osoba starijih od 80 godina (razina značajnosti 1B).
<i>Ishemijska bolest srca i zatajenje srca</i>
Srčano-krvožilne bolesti su čimbenik rizika u starijih ili čak vrlo starih osoba (razina značajnosti 2A).
<i>Stenoza karotidne arterije</i>
Stenoza karotidnih arterija je čimbenik rizika za moždani udar u starijih osoba, ali u osoba koje su starije od 80 godina (razina značajnosti 1A).
<i>Hiper- i dislipidemija</i>
Visoka razina kolesterola u plazmi je čimbenik rizika za nastanak moždanog udara u starijih, ali ne i u vrlo starih osoba (>80 godina)(razina značajnosti 2A).
<i>Arterijska hipertenzija</i>
Arterijska hipertenzija je bitni čimbenik rizika za moždani udar u pacijenata koji su mlađi od 80 godina, a manje bitni čimbenik rizika u starijih od te dobi (razina značajnosti 1B).
<i>Metabolički sindrom</i>
Metabolički sindrom je bitni nezavisni čimbenik rizika za akutni ne-embolijski moždani udar u starijih osoba (razina značajnosti 3B).
<i>Adiponektin</i>
Adiponektin nema bitnije značenje u etiologiji moždanog udara starijih osoba (razina značajnosti 3B).

[Razinu značajnosti utvrdio je Centar za medicinu utemeljenu na dokazima, Oksford, VB (<http://www.cevim.net/>)]

Unatoč čvrstim dokazima o visokoj učestalosti stenoze karotidnih arterija u starijih osoba, ta je pojava slabo istražena u bolesnika starijih od 80 godina koji su imali TIA ili moždani udar. U vrlo starih bolesnika može se uspješno napraviti angioplastika karotidnih arterija ili postaviti stent. U toj dobnoj skupini učestalost i ishod od moždanog udara slični su kao u mlađih (<65 godina) i starijih osoba (65 do 79 godina). U istraživanju *the Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems* (CaRESS) utvrđen je veći rizik od smrti, moždanog udara ili IM u osoba mlađih od 80 godina nakon endarterektomije u odnosu na angioplastiku ili postavljanje stenta u karotidnu arteriju. Naprotiv, u osoba starijih od 80 godina nije utvrđena veza između tih postupaka, smrti, moždanog udara i IM (21).

Hemoragijski i ishemijski moždani udar važno je razlikovati i zbog njihove veze s UK koja je u obliku slova U. To znači da je visoka razina UK u vezi s povećanim rizikom od ishemijskog, a niska razina UK je poveza-

na s hemoragijskim moždanim udarom. Krvarenje u mozak je vjerojatno jedini važan uzrok smrti povezan s niskim razinama UK u plazmi, što je utvrđeno i u istraživanju MRFIT. U tom istraživanju ispitana je učestalost krvožilnih događaja u 350.977 muškaraca koji su bili u dobi između 35 i 57 godina. Učestalost hemoragijskog moždanog udara bila je tri puta češća u muškaraca s UK < 4,14 mmol/L u usporedbi s muškarcima koji su imali višu razinu UK u plazmi. U mlađih žena i muškaraca nije utvrđena veza između razine UK i krvarenja u mozak (14). *The Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group* pronašla je da se rizik hemoragijskog moždanog udara povećava za 1,27 sa svakim smanjenjem UK od 0,6 mmol/L.

Liječenje dislipidemije u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, dijaliziranih i transplantiranih bolesnika – prevencija moždanog udara

Većina bolesnika s KBB umre zbog srčano-krvožilnih bolesti, a ne zbog bubrežnog zatajenja. Patofiziologija srčano-krvožilnih bolesti u završnom stadiju bubrežnog zatajenja je višeznačajna, a uključuje koronarnu bolest, kardiomiopatiju uzrokovanu aterosklerozom (hipertrofija ili dilatacija lijeve klijetke), te povišen rizik za iznenadnu srčanu smrt zbog zloćudnih aritmija. Tradicionalni čimbenici rizika za srčano-krvožilne bolesti ne objašnjavaju značajno povišeni rizik srčanih bolesti i smrtnosti u bolesnika s KBB. Ostali čimbenici rizika za srčano-krvožilne bolesti u toj populaciji su: oksidativni stres, upala, inzulinska rezistencija, dislipidemija, anemija i poremećaj metabolizma minerala (kalij, kalcij i fosfor) (8). Statini mogu ublažiti neke poremećaje (dislipidemiju, oksidativni stres i upalu). Terapija statinima također dovodi do poboljšanja glomerularne filtracije. Statini (inhibitori HMG-CoA reduktaze) su najpropisivaniji lijekovi u liječenju hiperkolesterolemije. Oni primarno inhibiraju jetrenu biosintezu kolesterola putem inhibicije HMG-CoA reduktaze. Ciljni učinak terapije statinima je sniženje serumske razine ukupnog i LDL kolesterola, umjereno smanjenje razine triglicerida i umjereno povišenje razine HDL-a. Pleiotropni učinci statina su smanjenje proteinurije, protuupalno djelovanje i smanjenje fibroze u stanicama tubula. Terapija inhibitorima HMG-CoA reduktaze povezana je s usporavanjem procesa ateroskleroze i smanjenjem srčano i moždano-krvožilnih incidenata. Povoljan učinak statina na razini endotela očituje se u stabilizaciji aterosklerotskog plaka, a u nekim slučajevima i njegovom regresijom. Postoje još neki čimbenici za razvoj srčano-žilnih bolesti u bolesnika s KBB kao što su: (a) povišena razina paratiroidnog hormona, (b) povišen umnožak kalcija i fosfora i (c) povišene vrijednosti upalnih parametara kao što su CRP i homocistein. Bolesnici s nefrotskim sindromom imaju povišene razine ukupnog i LDL kolesterola u usporedbi s bole-

snicima kod kojih je proteinurija ispod nefrotskog ranga. Istraživanja su pokazala da rano agresivno liječenje dislipidemije u bolesnika s KBB može imati učinka, ali se smanjuje napredovanjem bolesti odnosno u uremiji (22).

Prema rezultatima nedavno objavljene studije SHARP, Simvastatin/ezetimib snižava razinu LDL-a, ali nema značajnog utjecaja na sniženje pobola i smrti od srčano-krvožilnih bolesti u pacijenata koji su liječeni hemodijalizom (23). U studiji AURORA praćeni su bolesnici sa završnim stadijem bubrežnog zatajenja koji su tijekom 3 mjeseca liječeni hemodijalizom. Pokazano je da rosuvastatin snižava razinu LDL-a, ali nema značajan učinak na razvoj koronarne bolesti. Uočen je vrlo mali porast incidencije hemoragijskog moždanog udara u skupini bolesnika liječenih rosuvastatinom. Serumska vrijednost kolesterola i LDL-a povezuje se s razvojem ateroskleroze i progresije kronične srčano-krvožilne bolesti u općoj populaciji. S druge strane smanjenje ukupnog i LDL kolesterola u dijaliziranih bolesnika nije pokazala učinak na smanjenje pobola i smrti od srčano-krvožilnih bolesti. Nije dokazana poveznica između serumskog kolesterola, njegovog smanjenja, uporabe statina i smanjenja incidencije srčano-krvožilnih bolesti u bolesnika na dijalizi ili na usporavanje napredovanja kronične bubrežne bolesti (24). Svi statini imaju sličnu podnošljivost i nuspojave. Povišenje jetrenih enzima u 1 % do 2 % bolesnika obično je povezano s dozom statina. Mialgije, miopatije i rhabdomioliza su učestalije u bolesnika s KBB ili onih s presađenim bubregom. Navedene nuspojave također su ovisne o dozi, ali mogu biti potaknute i istodobnim uzimanjem drugih lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma p-450. Poseban oprez potreban je prilikom istodobnog uzimanja statina u kombinaciji s fibratima, ciklosporinom, antifungicima na bazi azola ili varfarinom, jer se oni metaboliziraju u jetri preko citokroma p-450 - (CYP)3A4. Jedini statin čiji metabolički put u jetri zaobilazi navedeni CYP 3A4 je fluvastatin koji se metabolizira putem CYP2C9 i na taj način ne interferira s uzimanjem drugih lijekova (25). Stariji bolesnici s KBB imaju povišen rizik razvoja nuspojave i upravo je zbog toga njima potrebno statine propisivati u niskim dozama.

Dislipidemija je značajan čimbenik rizika za razvoj koronarne bolesti u osoba s transplantiranim bubregom. Profil lipida u bolesnika s transplantatom obično sadrži povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL-a, lipoproteina bogatih trigliceridima, apo-B, apoC-III i snižene vrijednosti HDL-a. Dio profila lipida u tih bolesnika nastaje još tijekom KBB. Imunosupresivni lijekovi doprinose dislipidemiji i vodeći su čimbenik rizika nastanka dislipidemije. Takrolimus u usporedbi s ciklosporinom ima manji učinak na porast razine serumskog kolesterola. Nakon prevo-

đenja bolesnika s ciklosporina na takrolimus unutar 6 mjeseci dolazi do sniženja razine ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-a, dok razina HDL ostaje ista. Sirolimus i everolimus (mTOR inhibitori) povećavaju učestalost hiperlipidemije. Porast razine kolesterola ovisan je o dozi mTOR inhibitora. Srčano-krvožilne bolesti ne samo da su vodeći uzrok smrti tih bolesnika već su i uzrok gubitka presatka. Terapija statinima značajno smanjuje razinu kolesterola u bolesnika s transplantatom. Tijekom istodobne terapije fluvastatinom i ciklosporinom nisu primijećene znatnije varijacije u koncentraciji ciklosporina u odnosu na bolesnike koji u terapiji nisu uzimali fluvastatin, što se povezuje s ranije spomenutim različitim putevima metaboliziranja u jetri (26). Dvojbene su rezultati istraživanja uzročno posljedične veze između statina i akutnog odbacivanja presatka. Prema nedavno objavljenim meta-analizama nije se uspjelo dokazati da statini snižavaju rizik za akutno odbacivanje presatka. Prema rezultatima studije ALERT, fluvastatin (40 to 80 mg/dan) kod primaoca presatka snižava postotak naglih srčanih smrti i infarkta miokarda, ali u usporedbi s placebom nema učinak na ukupnu smrtnost (27).

ZAKLJUČCI

Učinak povišenih razina kolesterola u krvi na učestalost moždanog udara je manji od njegovog učinka na bolest koronarnih arterija. Prikupljeni dokazi ukazuju da je kolesterol važan čimbenik rizika za ishemijski moždani udar osobito zbog ateroskleroze velikih arterija i embolija koje su posljedica bolesti srca. Grubi dokazi ukazuju da upotreba statina smanjuje rizik ishemijskog moždanog udara i smanjuje napredovanje bolesti ekstrakranijskih karotidnih arterija u odraslih koji imaju ili nemaju simptomatsku KBS. Ti pripravci također značajno smanjuju rizik ozbiljnih srčanih događaja. Stoga, liječenje statinima ima mogućnost smanjiti rizik ishemijskih događaja (IM i ponavljajući moždani udar) među bolesnicima s asimptomatskom stenozom karotida, TIA-om ili prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Statine bi trebalo propisivati bolesnicima s pridruženom simptomatskom KBS i moždano-krvožilnom aterosklerozom. Korist ovih lijekova u osoba koje su imale moždani udar, a nemaju i KBS nije jasna. Uloga statina u liječenju bolesnika s moždanim udarom koji nije posljedica ateroskleroze nije poznata. Uporaba statina mora biti vezana uz odgovarajuću dijetu i kontrolu drugih čimbenika rizika. Oni su gotovo potpuno potisnuli iz uporabe druge lijekove za snižavanje kolesterola. Njihovu upotrebu treba ograničiti na one bolesnike koji ne mogu uzimati statine ili kao dodatak inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Potrebna su dodatna istraživanja uloge lipida u moždano-krvožilnim bolestima. Između ostalog treba od-

govoriti na pitanje o vezi između sniženog kolesterola i povećane incidencije hemoragijskog moždanog udara. Nova otkrića u neurogenetici daju mogućnost otkrivanja osoba s posebnim genetskim polimorfizmima koji mogu međudjelovati s čimbenicima rizika u prehrani kao što je kolesterol u hrani. Otkrivanje osoba s visokim, genetski uvjetovanim rizikom, u velikoj bi mjeri pospjelo prevenciju moždanog udara.

LITERATURA

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006; 113: e873-923.
2. Nasrallah JE, Adams HP. Lipids and stroke. U: *Stroke prevention*, 1st edition. Norris JW, Hachinski V, ed. Oxford: Oxford University Press, 2001, 66-91.
3. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Trkanjec Z, Vuković V, Šerić V, Vargek-Solter V, Šerić V, Lušić I, Kadojić D, Bielen I, Tuškan-Mohar L, Aleksić-Shisabi A, Dikanović M, Hat J, De Syo D, Lupret V, Kalousek M, Beroš V. Recommendations for Stroke Management 2006 Update. *Acta Clin Croat* 2001; 40: 127-54.
4. Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC i sur. Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 1989; 39: 1325-31.
5. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, Liu C, Selzer RH, Krauss RM. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation* 1997; 95: 2022-6.
6. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *PNAS* 2003; 100: 1201-6.
7. Rački S, Vujičić B, Bubić I i sur. Kliničko značenje sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika na redovitoj hemodijalizi. *Medicina Fluminensis* 2010; 46: 519-32.
8. Kes P, Brunetta B. Poremećaji lipida u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu i dijalizi. U: Reiner Ž, ur. *Prevenција ateroskleroze. Novi čimbenici rizika*. Zagreb: HAZU, Z i B Mladost d.o.o., 2002, 57-71.
9. Krolewski AS, Warram JHG, Christlies AR. Hypercholesterolemia-A determinant of renal function loss and death in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S125-S31.
10. Ratković-Gusić I, Kes P, Bašić-Kes V. Disturbances of phosphate balance: Hypophosphatemia. *Acta clin Croat* 2004; 43: 67-73.
11. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U i sur. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S113-S6.

12. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I. Utječu li promjene u koncentraciji lipoproteina plazme na nastanak kalcifikata u koronarnim arterijama bolesnika sa završnim stadijem kroničnog zatajenja bubrega? *Medicina Fluminensis* 2010; 46: 482-8.
13. Bašić-Jukić N, Kes P. Novi imunosupresivi u transplantaciji bubrega. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 361-4.
14. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-10.
15. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
16. Levy PJ, Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, Hertzler NR. Carotid endarterectomy in adults 50 years of age and younger: A retrospective comparative study. *J Vasc Surg* 1997; 25: 326-31.
17. Davis BR, Vogt T, Frost PH i sur. Risk factors for stroke and type of in persons with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke* 1998; 29: 1333-40.
18. Markus HS, Kapadia R, Sherwood RA. Relationship between lipoprotein \pm and both stroke and carotid atheroma. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 360-5.
19. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO i sur. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390-7.
20. Christopher R, Kailasanatha KM, Nagaraja D, Tripathi M. Case-control study of serum lipoprotein a. and apolipoproteins A-I and B in stroke in the young. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 127-30.
21. Zarins CK, White RA, Diethrich EB, Shackelton RJ, Siami FS. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS): 4-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2009; 16: 397-409.
22. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
23. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160: 785-94.
24. Wanner C, Karne V, Marz W. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
25. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Invest Drugs* 2010; 11: 323-32.
26. Holdaas H, Hagen E, Asberg A i sur. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 163-71.
27. Holdaas H, Fellstro MB, Jardine AG i sur. Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.

SUMMARY

DYSLIPIDEMIA AND STROKE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

P. KES, V. BAŠIĆ-KES¹, V. FURIĆ-ČUNKO, I. MESAR and N. BAŠIĆ-JUKIĆ

University of Zagreb, School of Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb University Hospital Center, Department of Internal Medicine and ¹University of Zagreb, School of Dental Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Altered lipid and lipoprotein metabolism occurs in patients with chronic kidney disease (CKD). Dyslipidemia persists in patients on chronic hemodialysis or peritoneal dialysis and even in renal transplant recipients, and contributes to accelerated atherosclerosis but may also contribute to the progression of kidney disease as well. The etiologies of altered lipid profile in patients with CKD, dialysis, and renal transplant recipients are complex because there are profound changes in the structure and function of lipoprotein and lipid molecules, which lead to accelerated atherosclerosis, cardiovascular disease and stroke. Cardiovascular disease and stroke are the major cause of morbidity and mortality in patients with impaired renal function. In this review, the pathogenesis and treatment of CKD-induced dyslipidemia are discussed. Studies on lipid abnormalities in predialysis, hemodialysis and peritoneal dialysis patients are analyzed. In addition, results of the studies that tested the effects of hypolipidemic drugs on stroke morbidity and mortality in patients with CKD are reported.

Key words: dyslipidemia, chronic kidney disease, stroke, hemodialysis, peritoneal dialysis, renal transplantation

EVALUACIJA VIRUSNIH HEPATITISA U TRANSPLANTACIJI SOLIDNIH ORGANA

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, SANDRA MILIĆ¹,
VESNA LUKENDA², ŽELJKO ŽUPAN³, DAVOR ŠTIMAC¹ i SANJIN RAČKI

*Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju i dijalizu,
¹Zavod za gastroenterologiju, Rijeka; ²Opća bolnica "Dr. Josip Benčević", Odjel za internu medicinu,
Slavonski Brod i ³Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje,
Rijeka, Hrvatska*

Uspješna transplantacija bubrega je optimalna metoda liječenja bolesnika koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Za uspjeh same transplantacije, kao i dugoročnog preživljenja bolesnika i njegovog transplantata, nužna je detaljna evaluacija primatelja i potencijalnog darivatelja organa, bilo da se radi o kadaveričnom ili živom darivatelju. Poseban problem u sklopu infektivnih bolesti su virusi hepatitisa, osobito virus hepatitisa B (HBV) i C (HCV), a u novije vrijeme sve se više spominje i virus hepatitisa E (HEV) kao značajan uzrok kroničnog hepatitisa u populaciji bolesnika s transplantatom. Unatoč poboljšanju preventivnih mjera posljednjeg desetljeća incidencija virusnih hepatitisa je u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize značajno smanjena. Međutim, njihova incidencija i dalje je veća u toj skupini bolesnika kao i u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni organ u odnosu na opću populaciju. Virusni hepatitisi su značajan čimbenik povećanog morbiditeta i mortaliteta u tim populacijama bolesnika, ali i prema većini studija značajan čimbenik disfunkcije bubrežnog transplantata. Naime, u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega primarni cilj je očuvanje dobre funkcije transplantata, uz primjenu učinkovite, a što manje toksične imunosupresivne terapije. Osim toga, nužno je praćenje i adekvatna terapija virusnih hepatitisa, s obzirom na dobro poznatu činjenicu da te infekcije vode prema kroničnom hepatitisu, cirozi jetre i hepatocelularnom karcinomu. Nadalje, HBV i HCV mogu inducirati nastanak *de novo* membranskog glomerulonefritisa u bubrežnom transplantatu.

Cljučne riječi: transplantacija, virusni hepatitisi, terapija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Stržića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanjin.racki@me.com
Tel: 051/407-487; faks: 051/407-487

UVOD

Uspješna transplantacija je optimalna metoda liječenja bolesnika koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti (KBB). Od uvođenja transplantacije kao metode liječenja postignut je veliki napredak kako u kirurškoj tehnici tako i u imunosupresivnim lijekovima (potentniji i manje toksični imunosupresivi). Time je značajno smanjena učestalost kriza odbacivanja. Za uspjeh same transplantacije, kao i dugoročnog preživljenja bolesnika i njegovog transplantata, neophodna je detaljna evaluacija kako bolesnika primatelja bubrežnog transplantata, tako i potencijalnog darivatelja organa, bilo da se radi o kadaveričnom ili živom

darivatelju (1). Evaluacija organa predstavlja procjenu kliničkih, morfoloških i funkcionalnih kriterija, koji moraju zadovoljiti darivatelji i njihovi organi u svrhu funkcionalnosti nakon transplantacije. Ispravnom evaluacijom, procesom eksplantacije, preservacije i implantacije izbjegava se nepoželjni prijenos infektivnih i tumorskih bolesti na primatelja. Slijedom navedenog, jedan od ključnih ciljeva evaluacije organa je izbjegavanje mogućnosti prijenosa infekcija. Poseban problem u sklopu infektivnih bolesti su virusi hepatitisa, osobito virus hepatitisa B (HBV) i C (HCV), a u novije vrijeme sve se više spominje i virus hepatitisa E (HEV) kao značajan uzrok kroničnog hepatitisa u populaciji bolesnika s transplantatom. S druge strane, zna

se da su virusi hepatitisa G i TTV (eng. *Transfusion Transmitted Virus* - TTV) česti u primatelja solidnih organa, ali nemaju utjecaj na preživljenje bolesnika i njegovog transplantata (2-5). Uz poboljšanje preventivnih mjera posljednjeg desetljeća (probir bolesnika na viruse hepatitisa B i C, higijenske mjere, upotreba eritropoetina, cijepljenje protiv hepatitisa B) incidencija virusnih hepatitisa je u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize značajno smanjena. Međutim, njihova incidencija i dalje je veća u toj skupini bolesnika kao i u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni breg u odnosu na opću populaciju. Virusni hepatitisi su značajan čimbenik povećanog morbiditeta i mortaliteta u tim populacijama bolesnika, ali i prema većini studija značajan čimbenik disfunkcije bubrežnog transplantata (2-6). Ovaj pregledni rad je usmjeren na viruse hepatitisa B, C i E u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji organa, primarno primatelja bubrežnog transplantata. Naime, u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega primarni cilj je očuvanje dobre funkcije transplantata, uz primjenu učinkovite, a što manje toksične imunosupresivne terapije. Nužno je praćenje i adekvatna terapija virusnih hepatitisa s obzirom na dobro poznatu činjenicu da ove infekcije vode prema kroničnom hepatitisu, cirozi jetre i hepatocelularnom karcinomu. Nadalje, HBV i HCV mogu inducirati nastanak *de novo* membranskog glomerulonefritisa u bubrežnom transplantatu uzrokujući na taj način disfunkciju transplantata (4,5).

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA B

Što već znamo?

Uzročnik je DNK hepatotropni virus koji pripada obitelji virusa *Hepadna*. Oko 350 milijuna ljudi diljem svijeta trajni su nosioci ovoga virusa, od kojih će 15 % do 40 % umrijeti od posljedica ciroze jetre ili hepatocelularnog karcinoma. Za razliku od hepatitisa C, virus

hepatitisa B posjeduje reverznu transkriptazu koja mu omogućava integraciju u stanični genom čime može dovesti do razvoja hepatocelularnog karcinoma i bez razvoja ciroze jetre. U europskim zemljama seksualni put prijenosa HBV infekcije i parenteralna ekspozicija su najvažniji putovi zaraze. Akutni hepatitis B sustavna je virusna bolest koja uglavnom zahvaća jetru, a u 10 % bolesnika nakon akutne infekcije razvija se kronični replikativni ili kronični nereplikativni hepatitis. Dijagnoza kroničnog hepatitisa B postavlja se u bolesnika u kojih HBsAg perzistira dulje od šest mjeseci. Klinički znakovi kronične infekcije su nespecifični, a biokemijske abnormalnosti su vrlo različite, od minimalnog povišenja aktivnosti aminotransferaza do promijenjenih vrijednosti svih testova koji odražavaju oštećenje većine funkcija jetre (7-9). Stoga je prvi korak u dijagnostici kroničnog hepatitisa B serološka dijagnostika, a potom, ako se utvrdi dijagnoza, slijedi biopsija jetre ili upotreba ultrazvučne elastografije (Fibroscan®) za potvrđivanje dijagnoze i stupnjevanje kroničnog hepatitisa (8,9). Serološki profil infekcije hepatitisom B prikazan je u tablici 1.

U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize prevalencija HBV infekcije kreće se od 0-10 % u industrijaliziranim zemljama do 2-20 % u zemljama u razvoju (prije uvođenja sustavnog cijepljenja incidencija HBV-a u toj je populaciji bolesnika bila oko 45 %). Relativno visoka prevalencija HBV-a u toj populaciji može se još uvijek objasniti parenteralnim putem prijenosa (transfuzije krvi i krvnih pripravaka u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti koji se liječe ili još nisu započeli nadomjesno dijalitičko liječenje, transfuzije krvi i krvnih pripravaka tijekom pripreme za transplantaciju, transplantacija organa od HbsAg pozitivnog darivatelja ili anti-Hbc pozitivnog darivatelja). Uvođenjem sustavnog testiranja krvi i krvnih pripravaka na viruse hepatitisa, prijenos HBV-preko krvnih pripravaka se značajno smanjio, ali HBV je i dalje najčešća infekcija putem krvnih derivata (4, 10,11).

Tablica 1.

Serološki profil hepatitis B infekcije

	Akutni hepatitis (rana faza)	"Serološki prozor"	Kronični hepatitis (replikativni)	Kronični hepatitis (nereplikativni)	Imunizacija	Vrijeme pojave od početka infekcije
HbsAg	Da	Ne	Da	Da	Ne	12 tjedana
HBV DNA	Da	Ne	Da	Ne	Ne	
HbeAg	Da	Ne	Da	Ne	Ne	6 tjedana
HbcAg	Da	Ne	Da	Ne	Ne	
anti-Hbs	Ne	Ne	Ne	Ne	Da	4-10 mjeseci
anti-Hbc	Ne	Da	Da	Da	Ne	6-14 tjedana
anti-Hbe	Ne	Da	Ne	Da	Ne	8-16 tjedana

*Hepatitis B površinski antigen (HBsAg); hepatitis E antigen (HEAg); hepatitis B core antigen (HBcAg); hepatitis B virusna DNA (HBV DNA); antitijela na hepatitis B core antigen (anti-Hbc); antitijela na hepatitis B površinski antigen (Anti-HBs)

Prevenција

Prevalencija HBV-a u bolesnika s bubrežnom bolesti se značajno smanjila od uvođenja sustavnog probira krvi, krvnih pripravaka i organa na taj virus, poboljšanja higijenskih mjera, kao i odvajanja HBV pozitivnih od HBV negativnih bolesnika koji se liječe postupcima dijalize početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća.

Sustavno cijepljenje bolesnika s bubrežnom bolesti protiv virusa hepatitisa B je optimalna preventivna metoda HBV-a. Međutim, imunogenost cjepiva u bolesnika na dijalizi i bolesnika koji su primili bubrežni transplantat je niska. Svega 70 % bolesnika koji se liječe dijalizom i 30 % bolesnika nositelja bubrežnog transplantata stvori zaštitna anti-Hbs antitijela za razliku od opće populacije gdje je stupanj stvaranja anti-Hbs antitijela nakon provedenog cijepljenja oko 90 %. Navedeno je razlog zašto se cijepljenje za HBV mora provesti u što ranijoj fazi kronične bubrežne bolesti. Čimbenici koji se povezuju s navedenim mogu biti stečeni, kao npr. starenje ili genetski uvjetovani kao npr. spol ili HLA A1B8DR3 "non-responder" haplotip. U slučaju da je standardni protokol cijepljenja neučinkovit, može se pokušati sa primjenom *booster* doza cjepiva čime se u 84 % slučajeva postiže stvaranje anti-Hbs antitijela. Primjenu *booster* doza cjepiva potrebno je ponavljati svakih 3-5 godina u ovoj populaciji bolesnika koji su "poor responders" (4,11).

Utjecaj transplantacije na tijek virusne infekcije hepatitisom B

Prema većini do sada provedenih studija, nositelji bubrežnog transplantata koji su trajni nositelji HbsAg imaju značajno viši mortalitet u odnosu na one koji su HbsAg negativni, iako je ova tema i dalje kontraverzna. Povećana smrtnost povezuje se s povećanom incidencijom nastanka ciroze jetre i/ili razvoja hepatocelularnog karcinoma. Naime, imunosupresivni lijekovi koji se primjenjuju nakon transplantacije moduliraju i potiču replikaciju HBV-a. Opisani su slučajevi brzoprogresivnog hepatitisa i razvoja zatajenja jetre tijekom nekoliko tjedana u bolesnika u kojih su primijenjeni različiti imunosupresivni protokoli. Navedeni slučajevi kolestatskog fibrozirajućeg hepatitisa nastaju kao posljedica disfunkcije hepatocita zbog akumulacije virusnih antigena u cisternama endoplazmatskog retikuluma. Naime, kronična virusna infekcija hepatitisom B nositelja bubrežnog transplantata karakterizirana je visokom viremijom čime se mogu objasniti slučajevi fibrozirajućeg kolestatskog hepatitisa i česta histopatološka progresija bolesti jetre (85,3 %) s razvojem ciroze jetre. Prema većini studija dugoročno preživljenje bubrežnog transplantata u HbsAg pozitivnih bolesnika je smanjeno (4,12).

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA C

Što već znamo?

Većina bolesnika s akutnim hepatitisom C nema simptoma i bolest je blaga. Kao posljedica toga, zbog kasnog prepoznavanja bolesti infekcija virusom hepatitisa C (HCV) vodeći je uzrok kronične bolesti jetre, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma, kao i vodeća indikacija za transplantaciju jetre. Naime, većina autora smatra da će 70 % do 80 % akutno oboljelih osoba razviti kronični oblik bolesti jetre, 20 % oboljelih imat će znakove ciroze jetre u razdoblju od 20 do 25 godina, uz moguću razvoj raka jetrenih stanica u 1-2 % oboljelih godišnje. Virus hepatitisa C je hepatotropni RNK virus koji pripada obitelji *Flaviviridae*. Postoji šest glavnih genotipova i više od 50 podtipova ovog virusa. U Hrvatskoj su, kao i u svijetu, najčešći genotip 1 (58,8 %) i genotip 3 (35,6 %). Temeljni koraci u dijagnosticanju kronične hepatitisa C infekcije slični su kao i kod kronične hepatitisa B infekcije, a uključuju serološku i molekularnu dijagnostiku, potom biopsiju jetre ili upotrebu ultrazvučne elastografije (Fibroscan®). Kronična HCV infekcija povezuje se s brojnim ekstrahepatičkim manifestacijama. Najjaču udruženost pokazuje s miješanom krioglobulinemijom tipa II i III, bolesti koju karakteriziraju cirkulirajući krioglobulini uz kliničke manifestacije kao što su slabost, artralgijska, purpura, sistemski vaskulitis i glomerulonefritis. Nadalje se povezuje i s nastankom autoimunih bolesti štitnjače, membranoproliferativnim glomerulonefritsom, autoimunom trombocitopeničnom purpurom te različitim kožnim i neurološkim bolestima (13-15).

Prevalencija HCV-a u bolesnika koji se liječe postupcima hemodijalize i bolesnika nositelja bubrežnog transplantata značajno je veća nego u općoj populaciji. Naime, ovisno o zemljopisnoj distribuciji prevalencija HCV-a u bolesnika liječenih hemodijalizom se kreće od 10 % do 65 %. Prevalencija je upravo proporcionalna trajanju liječenja hemodijalizom i broju jedinica transfudirane krvi. Iako prema nekim autorima liječenje dijalizom može promijeniti prirodni tijek HCV infekcije, većina drugih studija to nije potvrdila. U bolesnika koji se liječe postupcima peritonejske dijalize (a da prethodno nisu liječeni postupcima hemodijalize ili transplantacijom) incidencija HCV je ista kao i u općoj populaciji (4,16).

Prevenција

Prevalencija HCV-a se značajno smanjila od uvođenja sustavnog probira krvi, krvnih derivata i organa, upotrebe stimulatora eritropoeze i pridržavanja općih higijenskih mjera koje vrijede za ovu specifičnu populaciju bolesnika. No, unatoč navedenim mjerama, HCV

je i dalje prisutan u dijaliznim centrima, s godišnjom incidencijom 0-2,4 %. Za sada još ne postoji mogućnost aktivne kao ni pasivne imunizacije za HCV (4).

Utjecaj transplantacije na tijek virusne infekcije hepatitisom

Infekcija virusom hepatitisa C u bolesnika nositelja bubrežnog transplantata povezuje se sa značajno manjim preživljenjem kako bolesnika tako i njegovog transplantata, najvećim dijelom kao posljedica bolesti jetre ili septičkih komplikacija povezanih sa cirozom jetre i primjenom imunosupresivne terapije. Primijenjena imunosupresivna terapija utječe i modulira prirodni tijek HCV infekcije u tih bolesnika uzrokujući brži razvoj ciroze jetre i njezinih dobro poznatih komplikacija ovisno o primijenjenom imunosupresivnom protokolu. Imunosupresivi dovode do pojačane virusne replikacije uz čestu histološku progresiju bolesti jetre. Nadalje, prema do sada objavljenim rezultatima incidencija fibrozirajućeg, kolestatskog hepatitisa u primatelja jetrenog transplantata je oko 6 %, a u primatelja bubrežnog transplantata oko 1,5 %. HCV infekcija povezana je i s nastankom "de novo" glomerulonefritisa u bubrežnom transplantatu. Isto tako, kronična bolest jetre nosi povećani rizik hepatotoksičnog djelovanja ciklosporina ili azatioprina. Zanimljiva je činjenica da HCV pozitivni bolesnici koji se liječe postupcima dijalize imaju značajno nižu viremiju i incidenciju ciroze jetre u odnosu na bolesnike nositelje bubrežnog transplantata (10 % odnosno 25-40 %). Nadalje, priležeca kronična virusna bolest jetre pod utjecajem imunosupresiva povezana je s povećanom incidencijom hepatocelularnog karcinoma. Slijedom navedenog, nužno je liječenje bolesnika koji se liječe hemodijalizom i imaju aktivnu HCV infekciju i/ili fibrozu jetre (4,17,18).

INFEKCIJA VIRUSOM HEPATITISA E

Što već znamo?

Virus hepatitisa E (HEV) je jednolančani RNA virus koji je po putu prijenosa (feko-oralni) i patofiziološkim karakteristikama sličan virusu hepatitisa A. HEV je endemska bolest u nekim zemljama u razvoju. HEV u pravilu ne uzrokuje kroničnu infekciju (4,9).

Što je novo?

Posljednjih godina sve je više slučajeva HEV infekcije i u bolesnika u razvijenom zemljama, sa sve više slučajeva prijenosa virusa putem nedovoljno termički obra-

đenog svinjskog mesa. Naime, prema podacima nekih zemalja Europske unije, npr Francuske, incidencija anti-HEV IgG antitijela u darivatelja krvi je 16,6 %, a u bolesnika kojima je presađen bubreg 6-16 %. HEV uobičajeno nakon razdoblja akutne infekcije ne prelazi u kroničnu infekciju. No, posljednjih se godina pokazalo da virus HEV-a uzrokuje kronični hepatitis u imunokompromitiranih bolesnika, ponajprije u primatelja solidnih organa (u prvom redu u primatelja bubrežnog i jetrenog transplantata, dok za primatelje srca i pluća za sada još ne postoje podatci) (4,19-22).

Prevenција

Cjepivo za HEV je u razvoju, ali još nije odboreno za sustavnu primjenu. Mjere prevencije infekcije virusom hepatitisa E uključuju opće higijenske mjere uz adekvatnu termičku obradu mesa. Za sada ne postoji sustavni probir na HEV infekciju u darivatelja kako krvi, tako i solidnih organa (4,19).

HEPATOCELULARNI KARCINOM (HCC) U PRIMATELJA SOLIDNIH ORGANA

Povećana incidencija HCC-a u primatelja solidnih organa može se očekivati zbog povećane incidencije virusa hepatitisa B i C u toj populaciji bolesnika kao i zbog primjene imunosupresivne terapije. Naime, prema nedavno objavljenoj studiji koja je uključila 223,660 primatelja solidnih organa u razdoblju od 1987. do 2005., incidencija HCC-a nakon transplantacije je 6,5/100 000 godišnje u bolesnika nositelja bubrežnog, srčanog i plućnog transplantata, te 25/100 000 u bolesnika nositelja jetrenog transplantata. U tih bolesnika HCC brzo progredira zbog već spomenute primjene imunosupresivnih lijekova. S obzirom na navedeno, u bolesnika koji su primatelji solidnih organa i nositelji HBV i/ili HCV virusne infekcije preporuča se rani i redoviti probir za HCC koji uključuje ultrazvučni pregled abdomena i analizu alfa-1-fetoproteina svakih 3 mjeseca u bolesnika koji su razvili cirozu jetre te svakih 6-12 mjeseci u bolesnika koji su nositelji virusa (4,5,16).

LIJEČENJE

Prema sadašnjim preporukama HBV i HCV treba liječiti kako u bolesnika iz opće populacije, tako i onih koji su primatelji solidnih organa. Za utvrđivanje stadija fibroze radi odluke o daljnjoj terapiji potrebna je biopsija jetre i biokemijske ili morfološke ne-invazivne metode (kao ultrazvučna elastografija) (4,5,16).

Infekcija virusom hepatitis B

Najpropisivaniji lijek za liječenje kronične HBV infekcije godinama je bio lamivudin. Ovaj lijek se primarno izlučuje putem bubrega, stoga je nužna prilagodba doze lijeka ovisno o stupnju glomerularne filtracije (GF). Naime, u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni i imaju GF >50 mL/min, preporučena dnevna doza je 100 mg/dan, dok je ispod navedenoga klirensa kreatinina potrebna prilagodba doze ovisno o stupnju bubrežnog zatajenja. Pokazalo se da je učinak ovoga lijeka ograničen, a ponajprije kao posljedica činjenice da dolazi do reaktivacije virusa nakon prestanka njegovog uzimanja, kao i porasta viremije (engl. *viral breakthrough*) unatoč kontinuiranoj primjeni lijeka. U slučaju neuspjeha ili rezistencije na lamivudin, nužna je primjena drugih analoga nukleozida, kao što su adefovir ili tenofovir. Nužna je prilagodba doze svih analoga nukleozida ovisno o stupnju glomerularne filtracije čime se izbjegava oštećenje bubrežnih tubula uz osiguranu učinkovitost lijeka. Prema nedavno objavljenim rezultatima o primjeni adefovira u lamivudin rezistentnih ili lamivudin "naïve" bubrežnih bolesnika (nositelja bubrežnog transplantata i onih liječenih hemodijalizom), primjena adefovira je dovela do -4,5 logaritamske redukcije u broju kopija virusa nakon 52 tjedna terapije. Nisu zabilježeni slučajevi nefrotoksičnosti lijeka, a došlo je do smanjenja proteinurije uz stabilne vrijednosti serumskog kreatinina (4,23-26).

Prema preporukama Europskog udruženja za bolesti jetre (engl. *European Association for the Study of Liver - EASL*), drugi analozi nukleozida, u prvom redu tenofovir i *entakavir* su lijekovi izbora za liječenje kronične HBV infekcije u općoj populaciji. Ovi su lijekovi značajno potentniji u odnosu na lamivudin ili adefovir. Prema rezultatima nedavno publicirane studije o učinkovitosti *entakavira* u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni i koji su razvili rezistenciju na lamivudin ili adefovir, svi bolesnici su imali smanjenje broja kopija virusa uz stabilnu funkciju transplantata i bez razvoja hematoloških nuspojava. Tenofovir je značajno manje nefrotoksičan i trebao bi se primjenjivati u bolesnika kojima je transplantiran bubrežni (4,23-27). Prema preporukama KDIGO sve HbsAg pozitivne nositelje bubrežnog transplantata treba liječiti tenofovirom, *entakavirom* ili lamivudinom; tenofovir i *entakavir* se preporučuju radije nego lamivudin u svrhu prevencije razvoja rezistencije na lamivudin. Lamivudin-rezistentne bolesnike treba liječiti primjenom *entakavira* ili tenofovira (5). Prema preporukama EASL u svih HbsAg pozitivnih bolesnika koji su kandidati za transplantaciju solidnih organa treba primijeniti jedan od analoga nukleozida. U svih Anti-Hbc pozitivnih, a HbsAg negativnih bolesnika uz nedetektabilnu HBV DNA, nužno je praćenje svaka 3 mjeseca (PCR HBV DNA i vrijednosti ALT-a). U tih je bolesnika nužna primjena

analoge nukleozida u slučaju HBV DNA pozitiviteta, a prije porasta serumske vrijednosti ALT-a (4,5,23-27).

Promjene u imunološkom statusu primatelja u ranom razdoblju nakon primjene indukcijskih imunosupresivnih protokola ili za vrijeme modifikacije i smanjenja imunosupresivne terapije tijekom prvih mjeseci nakon transplantacije nose za sobom određeni rizik za razvoj fibrozirajućeg kolestatskog ili fulminantnog hepatitisa. S obzirom na navedeno, u svih HbsAg pozitivnih primatelja bubrežnog transplantata, osobito tijekom prve godine nakon transplantacije, nužno je praćenje replikacije virusa (PCR HBV DNA) i stupnja fibroze jetre (biopsija jetre, ultrazvučna elastografija). Nužna je tzv. pre-emptivna terapija analogima nukleozida u svih HbsAg pozitivnih primatelja neovisno o PCR HBV DNA statusu. Terapiju je potrebno provoditi tijekom cijelog vremena uzimanja imunosupresivnih lijekova (4,27).

Infekcija virusom hepatitis C

Primjena pegiliranog interferona u nositelja bubrežnog transplantata je kontraindicirana zbog velikog rizika (50-60 %) poticanja krize odbacivanja. Ribavirin u monoterapiji može dovesti do normalizacije aminotransferaza, pa čak i do smanjenja virusne replikacije (smanjenja viremije detektirano sa PCR HCV RNA). Potencijalna dobrobit od primjene ribavirina u nositelja bubrežnog transplantata je vjerojatno posljedica njegovog imunomodulatornog djelovanja, te stoga u odsustvu za sada drugih terapijskih opcija u ovoj populaciji bolesnika, primjena ribavirina bi mogla biti korisna u bolesnika s uznapredovalim histološkim promjenama jetre. U bolesnika koji se nalaze na "listi čekanja" za transplantaciju bubrega preporuča se primjena antivirusne terapije (pegilirani interferon) neovisno o histološkom stadiju u cilju postizanja trajnog virološkog odgovora (engl. *Sustained Virological Response - SVR*). Navedeno je važno kako bi se nakon transplantacije poboljšalo preživljenje kako bolesnika tako i njegovog transplantata (4,16).

Infekcija virusom hepatitis E

Podatci o liječenju hepatitis E infekcije u primatelja solidnih organa tek su u istraživanju. Prema dostupnoj literaturi pegilirani interferon bi mogao biti učinkovit, ali nosi rizik razvoja kriza odbacivanja. Nadalje, redukcija imunosupresivne terapije vjerojatno dovodi do smanjenja ili čak nedetektabilne PCR HEV RNA. Manje studije su pokazale da bi primjena ribavirina u liječenju HEV-a u imunokompromitiranih bolesnika, uključujući nositelje bubrežnog transplantata, mogla biti učinkovita. Podaci o optimalnoj dozi i duljini liječenja

ribavirinom za sada su nedostupni te su potrebna daljnja istraživanja (19-22).

EVALUACIJA DARIVATELJA

Prijenos virusnih infekcija putem presađenog organa može dovesti do ozbiljnih posljedica za primatelja organa, uključujući smanjenu kvalitetu života, gubitak transplantata i bolesnikovu smrt. Prema CDC (engl. *The Centers for Disease Control*) preporukama donor organa se klasificira kao visoko rizičan ako pripada nekoj od rizičnih skupina ponašanja:

- Muškarac koji je imao spolni odnos s drugim muškarcem u posljednjih 5 godina
- Osoba koja je u posljednjih 5 godina primjenjivala intravenske, supkutane ili muskularne injekcije u ne-medicinske svrhe
- Osoba s hemofilijom ili sličnim poremećajima koagulacije koja je primala humane pripravke faktora zgrušavanja
- Muškarac ili žena koji su za obavljeni spolni odnos primali određenu naknadu
- Osoba koja je u posljednjih 12 mjeseci imala spolni odnos s osobom koja je zaražena ili se sumnja da je zaražena virusom HIV-a ili osoba za koju se sumnja da je mogla biti izložena virusu HIV-a na neki od parenteralnih puteva prijenosa.
- Osobe koje su štićenici odgojnih ustanova

Unatoč napretku u serološkom probiru potencijalnih darivatelja organa na najučestalije infekcije, upotreba organa od visoko rizičnog donora je i dalje kontraverzna. Organi od visoko rizičnih donora su oko 6,6 % ukupnog broja transplantata, a njihova upotreba varira od 0 % do 30% (28).

U svrhu smanjenja rizika prijenosa infekcija, u svih kadaveričnih darivatelja provodi se probir ELISA (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assays*) testovima za detekciju antitijela za najučestalije virusne infekcije, uključujući virus HIV-a, HBV-a i HCV-a. Serološka evaluacija potencijalnog darivatelja na virus hepatitisa B obuhvaća detekciju HbsAg, anti-Hbs i anti-Hbc antitijela. Unatoč značajnom smanjenju rizika prijenosa infekcija putem zaraženog darivatelja, testovi ELISA ne mogu detektirati nedavnu infekciju. Alternativna metoda je NAT (engl. *Nuclear Acid Testing*). Upotrebom NAT-a moguće je značajno povećati senzitivnost probira u takozvanom "window" razdoblju, odnosno u vremenu od zaražavanja do početka stvaranja antitijela. Upotreba NAT-a je osobito korisna u darivatelja koji su HbsAg negativni, a anti-Hbc pozitivni kako bi se prepoznale one okultne infekcije koje će se vjerojatno prenijeti putem transplantacije solidnog organa.

Razdoblje prozora za testove ELISA u slučaju HBV infekcije je od 38,3 do 49,7 dana, a upotrebom NAT-a to se razdoblje smanjuje na 20,4 do 25,7 dana. U slučaju HCV infekcije i upotrebe ELISA testova razdoblje prozora je između 38 i 94 dana, a upotrebom NAT-a on iznosi oko 58,6 dana (4,29).

Hepatitis B virus

Upotreba HbsAg pozitivnog organa je preporučljiva samo u iznimnim situacijama. Transplantacija organa od HbsAg negativnog, a anti-Hbc pozitivnog darivatelja je i dalje kontraverzno pitanje. Prijenos HBV infekcije od HbsAg+/anti-Hbc+ darivatelja je češća nego u slučaju HbsAg-/antiHbc+ donora. Prema dostupnoj literaturi, profilaksa lamivudinom i cijepjenje značajno smanjuju rizik prijenosa HBV-a. Poseban problem su lamivudin-rezistentni i imunotolerantni bolesnici, u kojih je unatoč provedenim profilaktičnim metodama, prijenos HBV moguć. No, danas su dostupni drugi analozi nukleozida (adefovir, tenofovir, *entakavir*) koji se mogu koristiti u lamivudin-rezistentnih bolesnika profilaktički ili u posttransplantacijskom razdoblju (4,27).

- HbsAg-/anti-Hbc+ organ u *naive* primatelja: prema dostupnoj literaturi u navedenoj konstelaciji darivatelja/primatelja klinički tijek HBV infekcije uglavnom je blag i uglavnom nema negativan učinak na preživljenje. Anti-Hbc (IgM) je antitijelo koje je detektabilno najranije u tijeku akutne HBV infekcije (nakon 10-14 dana od ekspozicije). Anti-Hbc (IgG) može perzistirati doživotno kao biljeg prijašnje infekcije. Iako u općoj populaciji vrijedi pravilo da serološki profil HbsAg - / anti-Hbs + / anti-Hbc + označava preboljelu infekciju i stjecanje imuniteta, HBV i dalje može perzistirati u hepatocitima ili limfnim čvorovima, neovisno o anti-Hbs pozitivitetu. Stoga, iako prisustvo anti-Hbc antitijela u darivatelja označava njegov imunitet na virus HBV-a, detekcija anti-Hbc antitijela ne otklanja mogućnost prenosa virusa od darivatelja koji je anti-Hbc pozitivan. Nakon transplantacije, primijenjena imunosupresivna terapija može, iako rijetko, potaknuti replikaciju hepatitisa B virusa. Nadalje, u slučaju anti-Hbc pozitiviteta bitno je odrediti radi li se o klasi IgM ili IgG antitijela, jer prisustvo IgM anti-Hbc označava akutnu HBV infekciju. Ako je donor HbsAg i anti-Hbc negativan nema rizika za prijenos infekcije (4,5,27).
- Anti-Hbs + darivatelj (HbsAg -, anti-Hbc -): ovakav serološki profil darivatelja može označavati prijašnju infekciju, ali može označavati i imunološki odgovor na primijenjeno cjepivo, primjenu hepatitisa B imunoglobulina (HBIG) ili transfuziju krvi od imuniziranog darivatelja. S obzirom da prisustvo anti-

Hbs antitijela reflektira učinkoviti imunološki odgovor na HBV infekciju, bubrežni transplantat od anti-Hbs pozitivnog darivatelja u pravilu ne nosi rizik (ili je rizik izuzetno mali) za prijenos HBV infekcije. Prisustvo anti-Hbs i anti-Hbc antitijela uz negativan HbsAg obično označava prirodno stečeni imunitet (preboljelu HBV infekciju) (4,5,27). Sero- loški profil darivatelja i relativni rizik za potencijal- nog primatelja organa naveden je u tablici 2.

- HbsAg+ organ u *naive* primatelja: bubrežni trans- plantat od HbsAg + darivatelja nosi visoki rizik za prijenos HBV infekcije osobito u slučaju i HbeAg pozitiviteta, budući da je HbeAg biljeg aktivne vi- rusne replikacije. Za sve solidne organe, osim jetre, primjena profilaktičkih metoda je u najvećem broju slučajeva učinkovita u sprječavanju razvoja klinički manifestne HBV infekcije (4,5,27).
- HbsAg+ organ u HBV pozitivnog primatelja: pre- ma nekoliko manjih studija navedena konstelacija donor/primatelj je prihvatljiva. No, zbog velike mo- gućnosti relapsa HBV infekcije nakon transplantaci- je, takva konstelacija darivatelja/primatelja je i dalje kontraverzno pitanje, osobito u slučaju transplanta- cije jetre. Prisustvo virusne infekcije hepatitisom D (HDV) je apsolutna kontraindikacija za transplan- taciju HbsAg+ organa, jer je liječenje HDV/HBV koinfekcije nakon transplantacije izuzetno teško (4,5,27).

Virus hepatitisa C

Prijenos HCV infekcije putem transplantacije solidnih organa varira od 73 % do 100%. Prema dostupnoj lite- raturi otprilike 5 % svih organa je anti-HCV pozitivno. Prisustvo anti-HCV antitijela je indikativno za HCV infekciju s obzirom da su ova antitijela detektabilna nakon cca 2 mjeseca od ekspozicije. Nadalje, otprilike 50 % darivatelja koji su anti-HCV pozitivni imat će i detektabilnu viremiju metodom PCR-a. Svaki dariva- telj koji ima detektabilnu viremiju prenijet će infekci- ju. Nadalje, nije sasvim jasno koliki je rizik prijenosa HCV infekcije od darivatelja koji je anti-HCV poziti-

van, ali uz negativan PCR HCV RNA. Nažalost, upo- treba PCR-a je ograničena, stoga odbijanje organa od anti-HCV pozitivnog darivatelja otklanja mogućnost prijenosa infekcije (4,16,30).

- HCV + organ u HCV – primatelja: klinički tijek HCV-a u *naive* primatelja može biti različit. Pre- ma studiji Buccia i sur HCV-*naive* primatelji koji su primili HCV + bubrežni transplantat imali su zna- čajno manje preživljenje kao i preživljenje samog transplantata u odnosu na primatelje koji su primi- li HCV-organ. S druge strane, prema nešto starijoj studiji Pereiera i sur. nije bilo razlike u preživljenju kako bolesnika tako i njegovog transplantata u rani- je spomenutoj konstelaciji primatelj HCV + /donor HCV-*naive*, iako su HCV-*naive* primatelji koji su primili HCV+ organ su imali veću incidenciju bo- lesti jetre (14,16,30).
- HCV + organ u HCV + primatelja: povijesna stu- dija provedena između 1994. i 1998. Pokazala je da su HCV + primatelji koji su primili bubrežni trans- plantat od HCV + darivatelja imali značajno niže preživljenje u odnosu na HCV + primatelje koji su primili HCV-organ. Nadalje, studija koja je istraži- vala preživljenje HCV-*naive* primatelja koji su pri- mili HCV + organ u usporedbi sa HCV + primateljima koji su primili HCV + organ u usporedbi s HCV + primateljima koji su primili organ od HCV + da- rivatelja pokazala je da HCV pozitivna pretrans- plantacijska skupina bolesnika imala relativni rizik od smrtnog ishoda od 2,60 (95 % CL 1,15-5,90). Ti- jekom 6-godišnjeg praćenja nije bilo razlike u po- javnosti bolesti jetre, gubitka transplantata ili smrt- nog ishoda (14,16,30).

ZAKLJUČAK

U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize neopho- dan je probir na viruse hepatitisa B i C. Sustavno cije- pljenje je najbolja preventivna metoda i u bolesnika s

Tablica 2.

Seroški profil darivatelja i relativni rizik za potencijalnog primatelja organa

Serologija donora		anti-Hbc		
HbsAg	HbsAb	IgM	IgG	Rizik prijenosa HBV-a putem bubrežnog transplantata
+	-	-	-	Visoki rizik (osobito ako je i HbeAg pozitivan)
-	+	-	-	Nizak rizik ili nema rizika
-/+	-	+	-	Visok rizik
-	-/+	-	+	Nizak rizik
-	-	-	-	Nizak rizik ili nema rizika

*Hepatitis B površinski antigen (HBsAg); antitijela na hepatitis B površinski antigen (HBsAb); antitijela na hepatitis B core antigen (anti-HBc)

kroničnom bubrežnom bolesti treba ga provesti što ranije. Antivirusna terapija za HBV treba se primijeniti u svih bolesnika koji se liječe dijalizom, a koji su kandidati za transplantaciju, obično tenofovir ili entekavir u cilju sprječavanja posttransplantacijskih komplikacija kronične HBV infekcije. U bolesnika koji do sada nisu liječeni antivirusnom terapijom, terapiju je potrebno započeti neposredno prije ili za vrijeme transplantacije. Aktivna HCV infekcija u bolesnika liječenih dijalizom zahtijeva evaluaciju histoloških promjena jetre. Antivirusna terapija je indicirana u bolesnika liječenih dijalizom u svrhu postizanja trajnog virološkog odgovora i sprječavanja posttransplantacijskih komplikacija. U bolesnika nositelja bubrežnog transplantata s kroničnim hepatitisom B i/ili C i sa cirozom jetre nužan je probir za HCC (alfa-1-fetoprotein i UTZ abdomena) svakih 3 mjeseca, a u bolesnika bez ciroze jetre jedanput svakih 6-12 mjeseci.

Posljednjih godina se pokazalo da virus HEV-a uzrokuje kronični hepatitis u imunokompromitiranih bolesnika, ponajprije u primatelja solidnih organa. Potrebna su daljnja istraživanja o ulozi ovoga virusa u primatelja solidnih organa. Unatoč značajnom smanjenju rizika prijenosa infekcija putem zaraženog darivatelja, testovi ELISA ne mogu detektirati skorašnju infekciju. Upotrebom NAT-a moguće je značajno povećati senzitivnost probira u razdoblju "window", odnosno u vremenu od zaražavanja do stvaranja antitijela. Upotreba NAT-a je osobito korisna u darivatelja koji su HbsAg negativni, a anti-Hbc pozitivni kako bi se prepoznale one okultne infekcije koje će se vjerojatno prenijeti putem transplantacije solidnog organa.

L I T E R A T U R A

1. Mikolašević I, Sladoje-Martinović B, Jelić I i sur. Meta-boličke komplikacije u primatelja bubrežnog presatka. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 235-41.
2. Pol S, Samuel D, Cadranel J i sur. Hepatitis and solid organ transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 454-7.
3. Carbone M, Multimer D, Neuberger J. Hepatitis C virus and nonliver solid organ transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 779-86.
4. Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Pol S. Viral hepatitis in solid organ transplantation other than liver. *J Hepatol* 2011; 55: 47482.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl 3): S1-S157.
6. Natov SN, Pereira BJG. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 1: hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 117-23.
7. Tran TT. Clinical update: hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 3: 538-45.
8. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
9. Milić S, Mikolašević I, Marijić B, Jurinčić I, Štimac D. Pristup bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest. *Medicina* 2010; 46: 124-34.
10. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial* 2008; 21: 440-6.
11. Fabrizi F, Marzano A, Messa P, Martin P, Lampertico P. Hepatitis B virus infection in the dialysis population: current perspectives. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 386-94.
12. Ridruejo E, Diaz C, Michel MD i sur. Short and long term outcome of kidney transplanted patients with chronic hepatitis B and C. *Ann Hepatol* 2010; 9: 271-7.
13. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon* 2008; 54: 445-56.
14. Vince A, Iščić-Beš J, Lepej ŽS i sur. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia – a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006; 30: 139-43.
15. Milić S, Mikolašević I. Hepatitis C – klinička slika i komplikacije. *Medicina* 2007; 43: 118-22.
16. Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008; 109: S1-S99.
17. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T i sur. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
18. Kamar N, Rostaing L, Selves J i sur. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1704-12.
19. Scotto G, Bulla F, Campanale F, Tartaglia A, Fazio V. Hepatitis E. *Infez Med* 2013; 21: 175-88.
20. Halleux D, Kanaan N, Kabamba B, Thomas I, Hassoun Z. Hepatitis E virus: an underdiagnosed cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 99-102.
21. Moal V, Legris T, Burtey S i sur. Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France. *J Med Virol* 2013; 85: 462-71.
22. Kamar N, Abravanel F, Mansuy JM, Peron JM, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E infection in dialysis and after transplantation. *Nephrol Ther* 2010; 6: 83-7.
23. Lai HW, Chang CC, Chen TH, Tsai MC, Chen TY, Lin CC. Safety and efficacy of adefovir therapy for lamivudine-resistant hepatitis B virus infection in renal transplant recipients. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 439-44.
24. Lampertico P, Viganò M, Facchetti F i sur. Long-term add-on therapy with adefovir in lamivudine-resistant kidney graft recipients with chronic hepatitis B. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2037-41.
25. Daudé M, Rostaing L, Sauné K i sur. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 916-20.

26. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan TM. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010; 90: 325-30.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
28. Singer AL, Kucirka LM, Namuyinga R, Hanrahan C, Subramanian AK, Segev DL. The high-risk donor: viral infections in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 400-4.
29. Yao F, Seed C, Farrugia A i sur. The risk of HIV, HBV, HCV and HTLV infection among musculoskeletal tissue donors in Australia. *Am J Transplant* 2007; 7: 2723-6.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.

S U M M A R Y

EVALUATION OF VIRAL HEPATITIS IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

I. MIKOLAŠEVIĆ, B. SLADOJE-MARTINOVIĆ, L. ORLIĆ, S. MILIĆ¹, V. LUKENDA², Ž. ŽUPAN³,
D. ŠTIMAC and S. RAČKI¹

Rijeka University Hospital Center, Division of Nephrology and Dialysis, Department of Internal medicine, ¹Department of Gastroenterology, Rijeka, ²Dr. Josip Benčević General Hospital, Department of Internal Medicine, Slavonski Brod and ³Rijeka University Hospital Center, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Rijeka, Croatia

Renal transplantation has significantly improved survival of patients with end-stage renal disease (ESRD). Transplantation is the best treatment in this population of patients. Despite the introduction of various preventive measures, viral hepatitis, i.e. hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections, are still a major problem because they are common in patients on renal replacement therapy as well as in allograft recipients. They are a significant cause of morbidity and mortality in this patient population. In recent years, hepatitis E virus (HEV) infection has been added as an emergent cause of chronic hepatitis in solid organ transplantation, mainly in renal and liver allograft recipients. Most studies show higher mortality in renal transplant recipients (RTRs) infected with HBV, compared with RTRs without HBV infection, although this topic is still under debate. Furthermore, HCV infection in RTRs is associated with a significant reduction in patient and graft survival due to liver disease and septic complications related to cirrhosis and immunosuppressive therapy. The immunosuppressive therapy prescribed after transplantation modifies the natural history of chronic HCV infection. Given the high prevalence of HCV and HBV infections in RTRs, a growing incidence of hepatocellular carcinoma and the possible contribution of immunosuppression might be expected in these patients. Therefore, after renal transplantation, early screening with abdominal ultrasound (every 3 months in cirrhotic patients and every 6-12 months in non-cirrhotic RTRs) is necessary when the risk factors such as HBV and HCV are present. The European Association for the Study of the Liver (EASL) recommends that all HbsAg-positive patients who are candidates for solid organ transplantation should be treated with nucleoside analogs. The KDIGO guidelines recommend that all HbsAg-positive RTRs receive prophylaxis with tenofovir, entecavir or lamivudine; however, tenofovir and entecavir are preferable to lamivudin. Viral suppression by inhibiting necro-inflammation may result in reduced fibrosis, thereby improving transplant survival. Active HCV infection in a dialysis patient requires evaluation of liver fibrosis. Antiviral therapy should be given to all HCV-infected dialysis patients in order to achieve a sustained virologic response (SVR) not only to avoid subsequent hepatic deterioration but also to limit the risks of HCV-related posttransplant *de novo* glomerulonephritis. Systematic vaccination of all HbsAg-negative patients is the best preventive treatment of HBV infection. HbsAg positive donors are only used occasionally, whereas the use of hepatitis B core antibody (HbcAb)+, HbsAg negative donors is more common but remains somewhat controversial. The presence of antibody to HCV is indicative of HCV infection because antibody to HCV appears in peripheral blood within two months of HCV exposure. However, it is important to emphasize that detection of antibody to HCV by serologic screening of the donor is not predictive of HCV transmission. Approximately 50% of patients positive for antibody to HCV have detectable hepatitis C viremia by PCR analysis of peripheral blood. Therefore, all organ donors with PCR analysis positive for HCV will transmit HCV to RTRs. On the other hand, the risk of transmission from an organ donor with negative PCR analysis is unclear. Another problem in the evaluation of the potential donors of solid organs is the fact that antibody testing by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) will not detect recent infections. The use of nucleic acid testing (NAT) could be useful because it involves amplification of viral gene products and thus is not dependent on antibody formation. Therefore, by using this method the period between the infection and detectability, which is known as the window period, could be reduced. However, this method is expensive and time consuming.

Key words: transplantation, viral hepatitis, renal transplant recipients

KARDIORENALNI SINDROM TIP 2 - PREGLED LITERATURE

DRAGAN NOVOSEL, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹, ZORIN MAKAROVIĆ i SANDRA MAKAROVIĆ

Klinička bolnica Osijek, Klinika za internu medicinu, Odjel za kardiovaskularne bolesti, Osijek i

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska

U srpnju 2013. godine proveli smo pretraživanje literature u bazi podataka Pubmed. Ključna riječ je bila kardiorrenalni sindrom tip 2, a pretraživanje ograničeno na radove koji su napisani na engleskom jeziku i koje se odnose na ljude. U ovaj pregled literature nismo uključili reference u postupku objave i sažetke. Iako je u posljednjem desetljeću postignut velik napredak u shvaćanju kardiorrenalnog sindroma (KRS) točan patogenetski slijed njegova postanka i razvoja još nije do kraja razjašnjen. Samim time niti do sada poznata terapija ne može u potpunosti anulirati konektore u KRS. Uz standardnu terapiju koja je za sada nedovoljnog učinka u sprječavanju progresije KRS, obećavajući učinak imaju novi lijekovi poput levosimendana, antagonista adenozin A1 receptora i tezosentana.

Ključne riječi: kardiorrenalni sindrom tip 2, bubrežno zatajenje, kardijalna dekompenzacija

Adresa za dopisivanje: Dragan Novosel, dr. med.
Retfala Nova 3
31000 Osijek, Hrvatska
E-pošta: dragan.novosel01@gmail.com

UVOD

Kardiorrenalni sindrom tip I uzrokovan je bilo kojim akutnim popuštanjem srca koje tada dovodi do akutnog oštećenja bubrega (1). Kardiorrenalni sindrom tip II odnosi se na kronično bubrežno zatajenje koje je uzrokovano kroničnim popuštanjem srca (KD). Prevalencija KRS tip II je oko 25 % (2). Kardiorrenalni sindrom tip III podrazumijeva kao početni mehanizam akutno oštećenje bubrega koje dovodi do popuštanja srca. Najčešće je ishodište patofiziološkog slijeda volumno opterećenje srca koje nastaje zbog hipervolemije kao posljedica oligurije ili anurije, ali oštećenje također može nastupiti nakupljanjem metabolita u uremiji i hiperkalijemiji koji dodatno potenciraju slabljenje srčane funkcije (3,4). Kardiorrenalni sindrom tip IV podrazumijeva primarno kronično bubrežno zatajenje koje dovodi do razvoja i progresije kroničnog popuštanja srca u obliku sistoličke ili dijastoličke disfunkcije te povećanog rizika za srčanožilno poboljšavanje i smrtnosti (5). Akutni ili kronični sistemski patofiziološki proces koji dovodi do istodobnog oštećenja bubrežne i srčane funkcije poput sepse, amiloidoze, sarkoidoze ili dijabetesa, svrstava se kao KRS tip V.

Definicija kardiorrenalnog sindroma tip II još nije jednoznačna. Najčešće se opisuje kao umjereno ili zna-

čajno bubrežno zatajenje u bolesnika s kroničnim popuštanjem srca s glomerularnom filtracijom ispod 60 mL/min/m² (6,7). Nikitin i sur. navode da samo 7 % bolesnika s KD ima očuvanu bubrežnu funkciju, dok je u najvećem dijelu bolesnika ona blago ili umjereno snižena (8). Od 100.000 bolesnika s KD uključenih u studiju ADHERE, prosječna GF u muškaraca bila je 48,9 mL/min/m² i 35,0 mL/min/m² za žene, što je upućivalo na kronično bubrežno zatajenje stadija III (9). Na blisku spregu srca i bubrega ukazuje i podatak da oporavak bubrežne funkcije može uzrokovati i oporavak srčane funkcije (10). Kardijalna dekompenzacija je kompleksan sindrom karakteriziran subjektivnim osjećajem nedostatka zraka, zamorom i znacima zadržavanja tekućine poput plućne kongestije i oticanja ekstremiteta te dokazanim oštećenjem strukture i/ili funkcije srca (11). KD je uzrok 5 % prijмова u bolnice akutnog tipa, prisutna je u 10 % svih hospitaliziranih bolesnika i kao takva je značajan trošak za zdravstveni proračun (12), a polovica bolesnika umire unutar četiri godine od postavljanja dijagnoze (13). U posljednjem su desetljeću objavljene brojne studije u kojima se razmatra o uskoj povezanosti srca i bubrega. Dokazano je da shvaćanje KD kao multisistemске bolesti može popraviti ishod i terapiju, smanjiti komplikacije i osigurati bolju suradljivost pacijenata u provođenju terapije (14). Takav se holistički pristup u liječenju KD poka-

zao korisnim u smanjenju broja ponovnih hospitalizacija, ublažavanju simptoma i u oporavku kvalitete života (15).

Bolesnici sa zatajenjem bubrega imaju značajno viši rizik razvoja srčano-žilnih bolesti primjerice infarkta miokarda, srčanog zatajenja sa sistoličkom disfunkcijom ili bez nje, te posljedično povišen rizik nagle srčane smrti u odnosu na bolesnike s očuvanom bubrežnom funkcijom (16). Hillege i sur. su u studiji PRIME II dokazali da su dva najvažnija i jednako značajna prediktora smrtnosti u kardiorenalnom sindromu tip 2 istisna frakcija lijeve klijetke i sniženje glomerularne filtracije, a slične spoznaje je pokazala i studija SOLVD (17,18). Snižena glomerularna filtracija i proteinurija su neovisni čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (19). Istodobno postojanje bubrežnog i srčanog zatajenja ima jako lošu prognozu (20-23).

OSOVINA SRCE-BUBREG

Srce i bubrežni su bogato opskrbljeni krvlju i zajedničkim djelovanjem održavaju sistemski arterijski tlak u složenom imuno-endokrinom sustavu. Promjene u sintezi NO, neravnoteža u sustavu RAAS i pojačano lučenje proinflammatoryh citokina uzrokuje nastanak kardiorenalnog sindroma tip II (24). Točan uzrok nastanka zatajenja bubrega u KD još nije posve razjašnjen. Srce i bubrežni međusobno djeluju u sinergiji u regulaciji sistemskog arterijskog tlaka, natrijureze, vaskularnog tonusa i volumena tjelesnih tekućina. Bongartz i suradnici su kasnije predložili model koji se naziva kardiorenalna veza i nadogradnja je klasičnog Guytonovog modela (25) pri čemu loša funkcija srca ili bubrega započinje začarani krug pozitivne povratne sprege s poticanjem daljnjih patofizioloških zbivanja (24). Početni događaj u kardiorenalnom sindromu tip 2 je bolest srca koja uzrokuje sistemsku hipoperfuziju pa tako i hipoperfuziju bubrega. To dovodi do aktivacije RAAS-a koji potencira renalnu vazokonstrikciju i posljedičnu ishemijsku bubrega. Potiče se sinteza reaktivnih spojeva kisika (ROS) odnosno medijatora oksidativnog stresa i nesrazmjernost u osjetljivoj ravnoteži ROS-a i dušičnog oksida (NO) čime se dodatno potencira vazokonstrikcija i ishemijska bubrega, a daljnju hipoperfuziju bubrega i lučenje RAAS-a (26). Pojačano lučenje ROS-a dovodi do oksidativnog oštećenja i posljedičnog pokretanja upalnog odgovora putem NF- κ B mehanizma i aktivacije simpatikusa koji doprinosi daljnjoj vazokonstrikciji (27,28). Stimulacija simpatikusa ima za posljedicu aktivaciju neuropeptida γ koji potencira daljnju upalnu reakciju (29-31). Međusobnim djelovanjem navedenih čimbenika koji čine začarani krug pozitivne povratne sprege zatvorena je kardiorenalna veza. Svi navedeni patofiziološki mehanizmi

smanjuju osjetljivost na eritropoetin i uzrokuju nastanak anemije koja dodatno pogoršava srčano zatajenje (32-36).

TERAPIJSKI IZAZOVI

U značajnom je porastu bubrežno zatajenje u dekompenziranih bolesnika koji su na standardnoj terapiji za KD koja uključuje beta blokatore, ACE inhibitore i diuretike (37). U bolesnika s kardiorenalnim sindromom tip 2 diuretici mogu dodatno pogoršati bubrežnu funkciju. Forsiranjem diureze uzrokuje se deplecija intravaskularnog volumena što ima za posljedicu pojačanu aktivaciju RAAS-a i simpatikusa. Pojačana aktivnost simpatikusa potencira progresiju kardiomiopatije (38). Upotreba inotropa je rezervirana samo za bolesnike s izrazito niskom EF koji su hipotenzivni, jer se dugotrajno korištenje inotropa povezuje s povećanim rizikom nagle srčane smrti zbog njihova simpatikomimetičkog djelovanja i mogućeg precipitiranja malignih srčanih aritmija (39). Upotreba ACE inhibitora preporuča se zbog inhibicije RAAS-a. Dokazano je da ACE inhibitori smanjuju rizik nagle srčane smrti, smanjuju proteinuriju i progresiju kardiomiopatije. Kontraindicirani su kod GF ispod 20 mL/min, teže hiperkalijemije i proteinurije iznad 6 mg/dl kao i kod hipotenzivnih bolesnika (40-42). Primjena vazodilatatora je poželjna, jer uzrokuje sekvencijalno smanjenje volumena u venski bazen i time smanjuje opterećenje srca te podiže udarni volumen bez simpatikomimetičkog djelovanja koje može precipitirati maligne aritmije. Povišenje udarnog volumena uzrokuje smanjenje aktivnosti RAAS-a i povećanje GF (43,44). Čimbenici koji dovode do smanjenog punjenja glomerula kao što su srčane aritmije, akutna ishemijska miokarda, snižen minutni volumen srca, perkutane koronarne intervencije i primjena fibrinolitika mogu uzrokovati akutno oštećenje bubrega putem razvoja renalne ishemijske (45-47). Standardna terapija za KD koja uključuje ACE inhibitore, beta blokatore i diuretike može povećati vjerojatnost razvoja zatajenja bubrega jer može uzrokovati hipotenziju (48).

Levosimendan pripada skupini lijekova koji podižu osjetljivost glatke muskulature na kalcij te na taj način postiže svoj inotropni učinak. U bolesnika s KRS upotreba levosimendana je pokazala umjeren uspjeh (49). Jedan od obećavajućih lijekova je i tezosentan koji svoj učinak ostvaruje putem blokade receptora za endotelin (50). Adenozin je također jedan od obećavajućih lijekova koji svoj učinak ostvaruje putem antagoniziranja A1 receptora i tako dovodi do pojačane diureze u pacijenata s KRS (51). Eritropoetin se pokazao korisnim u bolesnika s KRS, jer odgađa daljnju progresiju bubrežnog zatajenja i popravlja funkcionalni status

pacijenta s KD (52,53). Međutim, još uvijek nije jasno ima li eritropoetin izravni učinak na upalu, ravnotežu NO-ROS na simpatikus i RAAS (54). Ultrafiltracija je korisna samo za pacijente s kroničnim volumnim opterećenjem refraktornim na primjenu diuretika. Iako ultrafiltracija trenutno popravlja bubrežnu funkciju i djeluje pozitivno na kardijalnu hemodinamiku, ona nije trajno rješenje i obično se koristi kao palijacija u terminalnom stadiju KRS (55,56).

ZAKLJUČAK

Iako je u posljednjem desetljeću postignut velik napredak u shvaćanju kardiorenalnog sindroma točan patogenetski slijed njegova postanka i razvoja još nije do kraja razjašnjen. Samim time niti do sada poznata terapija ne može u potpunosti anulirati konektore u KRS. Uz standardnu terapiju koja je za sada nedovoljnog učinka u sprječavanju progresije KRS, obećavajući učinak imaju novi lijekovi poput levosimendana, antagonista adenozin A1 receptora i tezosentana.

LITERATURA

1. Rosmond W, Flegal K, Furie K i sur. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: 25-146.
2. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA i sur. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
3. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Satura N, Paganini EP. Isolation of 'myocardial depressant factor(s)' from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1996; 42: 911-15.
4. Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 252-5.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-19.
6. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 195-201.
7. Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 8-13.
8. Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS i sur. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006; 27: 569-81.
9. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 195-201.
10. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS i sur. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1051-60.
11. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).
12. Gure ER, Kabeto MU, Blaum CS, Lange KM. Degree of disability and patterns of caregiving among older Americans with congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 70-6.
13. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
14. Coats AJS. Advances in the non-drug, non-surgical, non-device management of chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100: 1-4.
15. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G i sur. A long-term prospective randomized controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure patients: the REMADHE study. *Circulation* 2008; 1: 115-24.
16. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 16-23.
17. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-9.
18. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ i sur. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-10.
19. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC i sur. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a report from the American Heart Association Council on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
20. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76-84.
21. Stevenson LW, Nohria A, Mielniczuk L. Torment or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2004-7.
22. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Baggish AL i sur. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1621-7.
23. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *USRDS 1997 Annual Data Report*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1997.

24. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-7.
25. Himanshu Sekhar Mahapatra, Robert Lalmalsawma, Narendra Pal Singh, Mahender Kumar, Suresh Chandra Tiwari. Cardiorenal syndrome. *Iranian J Kidney Dis* 2009; 2: 1.
26. Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J i sur. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: 117-24.
27. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JE, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 645-51.
28. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int* 2000; 57: 2285-98.
29. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD i sur. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-8.
30. Liao J, Keiser JA, Scales WE, Kunkel SL, Kluger MJ. Role of epinephrine in TNF and IL-6 production from isolated perfused rat liver. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1995; 268: R896-901.
31. Katoh M, Egashira K, Usui M i sur. Cardiac angiotensin II receptors are upregulated by long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circ Res* 1998; 83: 743-51.
32. Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S i sur. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9450-5.
33. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79: 1987-94.
34. Felker GM, Adams KF, Jr., Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
35. Putten KV, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 47-57.
36. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72: 49-61.
37. Nohria A, Tsang SW, Fang JC i sur. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
38. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22.
39. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001; 142: 393-401.
40. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
41. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.
42. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, i sur. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-40.
43. Mehta R, Feldman D. Acute decompensated heart failure: best evidence and current practice. *Minerva Cardioangiolog* 2005; 53: 537-47.
44. Witteles RM, Kao D, Christopherson D i sur. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1835-40.
45. Best PJ, Lennon R, Ting HH i sur. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1113-9.
46. Rao V, Weisel RD, Buth KJ i sur. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation*. 1997; 96: II-38-43; discussion II-4-5.
47. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA i sur. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1535-43.
48. Nohria A, Tsang SW, Fang JC i sur. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
49. Lehtonen L. Levosimendan: a calcium-sensitizing agent for the treatment of patients with decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2004; 1: 136-44.
50. Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS i sur. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 140-7.
51. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I i sur. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348-53.
52. Collins AJ. Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 2: 2-6.
53. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
54. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ i sur. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F932-44.
55. Geisberg C, Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 485-91.
56. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT i sur. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83.

S U M M A R Y

CARDIORENAL SYNDROME TYPE 2 – LITERATURE REVIEW

D. NOVOSEL, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, Z. MAKAROVIĆ, S. MAKAROVIĆ and P. KES¹

Osijek University Hospital Center, Department of Cardiology, Osijek and ¹Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

We performed literature search in the Pubmed database in July 2013. The key word used for search was cardiorenal syndrome type 2, limited to English language and humans. Over the last decade, a significant advance in the understanding of the cardiorenal syndrome has been achieved. However, precise pathogenesis remains to be clarified. Current treatment in postponing progression of cardiorenal syndrome type 2 is not efficient, although novel drugs like levosimendan and tezosentan seem promising. Future research is necessary to determine their role in the treatment of cardiorenal syndrome type 2.

Key words: cardiorenal syndrome type 2, chronic renal failure, chronic heart failure

PRIMJENA TRAJNIH I PRIVREMENIH CENTRALNIH VENSKIH KATETERA ZA HEMODIJALIZU

VEDRAN PREMUŽIĆ, BORIS TOMAŠEVIĆ¹, GORANKA ERŽEN, KSENIJA MAKAR²,
BRUNA BRUNETTA-GAVRANIĆ, IGOR FRANCETIĆ², NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, PETAR KES
i BOJAN JELAKOVIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Referalni centar za bubrežno nadomjesno liječenje Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, ¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i ²Zavod za kliničku farmakologiju, Zagreb, Hrvatska

Iako se arteriovenska fistula smatra optimalnim pristupom krvožilju, uporaba trajnih i privremenih dijaliznih katetera za hemodijalizu je u stalnom porastu. Razlog tomu je sve starija populacija kod koje se započinje postupak trajnog bubrežnog nadomjesnog liječenja i kao posljedica toga starija i neprikladna vaskulatura za izradu arterio-venskih fistula. Komplikacije su moguće prilikom postavljanja katetera, ali i kod postavljenih katetera što prije svega uključuje tromboze i infekcije. Na ozbiljnost komplikacija utječe iskustvo osobe koja postavlja kateter, ali i kvaliteta te lokalizacija krvne žile na kojoj se zahvat izvodi. U ovom preglednom članku opisano je praćenje kvalitete rada dijaliznih katetera, mjesto izbora postavljanja te metode rješavanja tromboziranih katetera i lokalnih i sistemnih infekcija. Preporučuju se svakodnevna procjena funkcije, pravilna njega i higijena dijaliznih katetera.

Cljučne riječi: centralni venski kateteri, hemodijaliza, tromboza, infekcije

Adresa za dopisivanje: Vedran Premužić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: vpremuzic@gmail.com

UVOD

Od pedesetih godina prošlog stoljeća postavljanje centralnih venskih katetera (CVK) je postalo uobičajeni postupak kojim se omogućuje sigurna primjena intravenske terapije, hemodinamsko praćenje bolesnika te uzimanje uzoraka krvi posebno u bolesnika s neadekvatnim pristupom perifernim krvnim žilama (1). Transvenski srčani elektrostimulator, mjerenje tlaka u plućnoj arteriji te hemodijaliza također zahtijevaju pristup centralnim venama i postavljanje katetera. Kontraindikacije za postavljanje katetera uključuju anatomske varijacije odabranih krvnih žila, prisutnost elektrostimulatora u blizini odabrane krvne žile ili filtera u šupljijoj veni. Među relativne kontraindikacije spada koagulopatija, dok nizak broj trombocita (ispod 50) predstavlja mogućnost za produženo krvarenje te se postupak preporučuje iskusnijim operaterima. Postavljanje indikacije za postavljanje CVK mora biti u nadležnosti liječnika koji prati i liječi bolesnika, a na-

čin postavljanja i praćenje treba dogovoriti s liječnikom koji postavlja CVK, a u skladu s trenutno važećim smjernicama (2). Cilj ovog članka je prikazati način postavljanja, praćenje i moguće komplikacije CVK.

IZBOR MJESTA POSTAVLJANJA CENTRALNOG VENSKOG KATETERA KAO UZROK KOMPLIKACIJA

U nestabilnih bolesnika u kojih je potrebna hemodijaliza ponekad je potrebno brzo osigurati venski pristup, no i tada je potrebno pravilno procijeniti mogućnosti i rizike izabranog mjesta postavljanja katetera.

Prema smjernicama Američkog nefrološkog društva kao izbor mjesta postavljanja katetera navodi se prvo desnu, potom lijevu jugularnu venu, nakon njih desnu i lijevu femoralnu venu, a tek tada subklavijalni pristup

(2). Izbor mjesta ovisi o mogućim komplikacijama, ali i iskustvu operatera. Češće komplikacije s obzirom na samo mjesto postavljanja su rupture arterija i pneumotoraks. Kako se ruptura karotidne arterije češće događa kod postavljanja katetera u jugularnu venu, kontrola krvarenja i kompresija je puno lakša na tom mjestu nego kod CVK u subklaviji gdje se ponekad krvarenje pravodobno ne prepoznaje, a i sama kompresija krvarenja katkad je nemoguća. Pneumotoraks je sljedeća moguća komplikacija čija je učestalost puno češća kod postavljanja katetera u subklavijalnu venu, iako se i kod donjeg (supraklavikularnog) pristupa postavljanja u jugularnu venu bilježi viša učestalost pneumotoraksa (1-3).

Može se zaključiti da pristup u subklavijalnu venu treba izbjegavati zbog sljedećih razloga: ranije navedene moguće ozbiljne komplikacije; često presavijanje katetera ispod ključne kosti; češće tromboze katetera i rizik nastanka venske stenoze na strani na kojoj planiramo postavljanje arterio-venske (A-V) fistule (u 30 % slučajeva). Desna u odnosu na lijevu jugularnu venu se smatra boljim mjestom pristupa zbog šireg lumena, izravnog nastavljanja u gornju šuplju venu, odsutnost duktusa toracikusa te lakšeg postavljanja za desnoročke operatore. Preporuča se korištenje ultrazvuka barem pri orijentaciji o anatomskom položaju, veličini lumena i protoku u krvnoj žili. Privremeni kateter se može postaviti na bilo kojem mjestu pristupa jugularnoj veni (gornji, stražnji, donji), no kod trajnih katetera, mjesto pristupa je najčešće donji (supraklavikularni) pristup (2,3). Kateteri se mogu postaviti i u desnu vanjsku jugularnu venu koja se nastavlja u desnu subklavijalnu venu gdje katkad može nastati ruptura žile zbog oštrog kuta, napose kada su privremeni dijalizni kateteri kruti. Femoralni pristup je nužan kod bilateralne okluzije centralnih torakalnih vena. Femoralni kateteri su duži u odnosu na ostale katetere. Dužina femoralnih katetera od 15 cm dovodi do izraženije recirkulacije kada je položaj vrha katetera u ilijačnoj veni. Dužina katetera veća od 20 cm smanjuje recirkulaciju. Kod okluzije svih ranije navedenih vena moguć je translumbalni pristup u donju šuplju venu kao i otvoreni kirurški pristup postavljanja katetera u desni atrij, gornju i donju šuplju venu te venu azigos.

Na ozbiljnost komplikacija utječe iskustvo operatera kao i kvaliteta te lokalizacija krvne žile na kojoj se zahvat radi.

PRIMJENA CENTRALNIH VENSKIH KATETERA KOD DIJALIZE

Uporaba trajnih i privremenih dijaliznih katetera kao pristup za hemodijalizu je u stalnom porastu. Razlog

tomu je sve starija populacija kod koje se započinje postupak trajnog bubrežnog nadomjesnog liječenja i posljedično tome starija i neprikladna vaskulatura za kreiranje A-V fistula. Porastu broja pridonosi i prerano odustajanje od postojećih, sumnjivo tromboziranih A-V fistula ili kreiranja novih. I dalje kao prvi izbor kod dijaliznog pristupa ostaje A-V fistula i presadak zbog recirkulacije, postignutih boljih protoka i adekvatnijeg Kt/V. Ako ne postoji osiguran krvožilni pristup, primjenjuju se CVK. U odnosu na A-V fistule i presatke kod bolesnika s trajnim dijaliznim kateterima dvostruko je veća učestalost smrtnosti, sedmerostruko veća učestalost nastanka bakterijemije, povećana učestalost hospitalizacija, smanjena kvaliteta dijalize i veća učestalost ponovljenih postupaka kreiranja novog vaskularnog pristupa (2). Kada se osigura vaskularni pristup preko A-V fistule ili presatka, dijalizni kateter se može izvaditi.

Postoje opravdane situacije kada su kateteri prvi odabir vaskularnog pristupa za hemodijalizu. Koristimo ih kao premoštenje u bolesnika koji čekaju transplantaciju bubrega, sazrijevanje A-V fistule ili presatka, kada peritonejska dijaliza nije opcija, te u bolesnika s lošom perifernom vaskulaturom gdje su iscrpljene ostale mogućnosti ili kada kreacija A-V fistule i presatka nije moguća zbog povećanog rizika komplikacija. Kateteri se obično sastoje od dva lumena koji se nastavljaju na dva vanjska vidljiva kraka. Plavi (proksimalni) krak se koristi za aspiraciju krvi dok se crveni (distalni) krak koristi za povratak krvi iz dijalizatora u bolesnika. Vrhovi proksimalnog i distalnog kraka u lumen krvne žile najčešće su udaljeni najmanje 2 cm kako bi se između njih smanjio direktni protok tijekom dijalize (recirkulacija). Postoje dva tipa katetera: privremeni i trajni (tunelirani, "cuff") kateteri. Privremeni kateteri služe kod akutnih dijaliza i prosječnog su trajanja između 2-3 tjedna, iako mogu trajati i duže ako su pravilno održavani. Prosječne su dužine između 9-20 cm koja osigurava postavljanje katetera ne dublje od desnog atrija s obzirom na nešto krući materijal u odnosu na trajne dijalizne katetere i veću učestalost perforacija krvnih žila i atrija kod postavljanja. Infekcijske komplikacije su glavni razlog njihovog vađenja.

Trajni dijalizni kateteri prosječno traju između 6 i 12 mjeseci, iako svjetska iskustva ukazuju kako ti kateteri mogu trajati i nekoliko godina. Little i sur. su na 623 postavljena Tesio katetera registrirali ukupno preživljenje katetera u 78 % i 44 % bolesnika nakon jednogodišnjeg i trogodišnjeg praćenja (3). Druge studije s trajnim dijaliznim kateterima dobile su slične rezultate. Gotovo su svi "gubici" katetera povezani s pojavom infekcija. Oni zbog širine lumena, u odnosu na privremene, osiguravaju brže protoke na dijalizi (samim time i višu dozu dijalize) te zbog svog sastava duže trajanje, rjeđu pojavu ruptura, tromboza i infekcija. Sam

materijal od kojeg su napravljeni čini ih mekšim i elastičnijim u odnosu na privremene katetere. Manžeta katetera koji je najčešće napravljen od poliestera čini ih trajnim zbog toga što je najčešće postavljena blizu izlazišta na koži, a tkivo vremenom (najčešće 2 tjedna nakon postavljanja) urasta i fibrozira i tako fiksira katetere. Trajni se dijalizni kateteri postavljaju pod direktnom kontrolom ultrazvuka i fluoroskopije uz lokalnu anesteziju i sedaciju.

KOMPLIKACIJE TRAJNIH I PRIVREMENIH DIJALIZNIH KATETERA

TROMBOZA KATETERA

Najčešća komplikacija trajnih i privremenih dijaliznih katetera je disfunkcija ili slabi protok (3,4). U svijetu se kao granična vrijednost za disfunkciju koristi protok manji od 400 mL/min. Međutim, poštujući tu graničnu vrijednost, 87 % katetera će biti barem jednom tijekom njihovog trajanja disfunkcionalno (6). Mehanička disfunkcija katetera opisuje se kao nemogućnost aspiriranja krvi iz katetera ili nemogućnost propiranja katetera fiziološkom otopinom. Mehanizam opstrukcije može biti mehanički (savijanje katetera, pretijesni šav ili prijanjanje katetera uz rub žile/atrija) i trombotski. Razlika između navedenih dvaju tipova opstrukcije često se ne može uočiti klinički nego je potrebna radiografska obrada.

Disfunkcija katetera se može klasificirati kao rana i kasna. Rana se primjećuje odmah nakon postavljanja katetera kao nemogućnost aspiracije krvi iz krakova katetera (kateter nije ni počeo pravilno funkcionirati). Kasna disfunkcija je najčešće rezultat parcijalne ili potpune tromboze što dovodi do prečestog i preranog "gubitka" katetera. Tromboza se dijeli na vanjsku i unutarnju (intraluminalnu). Vanjska nastaje kao posljedica dugotrajnog kontakta vrha katetera s lumenom susjednih žila ili stijenke atrijske. Unutarnja je kompliciranija za liječenje i dovodi do najčešćeg "gubitka" katetera. Postoje tri tipa tromboze koji dovode do razvoja intraluminalnog začepljenja: klasična intraluminalna, tromboza vrha katetera i fibrinski omotač (koji prijeći protok u lumenu katetera).

Klasična intraluminalna tromboza nastaje kao posljedica neadekvatnog punjenja krakova katetera antikoagulantima. Primjer adekvatnog punjenja kod Tesio katetera je 2,3 mL heparina kod katetera dužine 1,7 cm, te dodavanje 0,6 mL heparina na ukupnu dužinu katetera. Isto pravilo vrijedi za punjenje katetera citratom (3,4). Sljedeći uzrok su greške pri zatvaranju kvačica na vrhu katetera prije nego što se izvadi šprica s heparinom, istjecanja antikoagulansa iz krakova katetera

između dviju hemodijaliza te prisutnosti krvi u kateteru koja nije propisno isprana. Tromb u kateteru dovodi do okluzije. Određeni postupci omogućuju nam pravilno održavanje katetera. Sastoje se od ispiranja obih lumena katetera fiziološkom otopinom kako bi ih se potpuno očistilo od zaostale krvi, pažljivog praćenja punjenja obih krakova adekvatnim volumenom heparina te opreznim zatvaranjem kvačica prije izvlačenja šprica s heparinom. Ovom se metodom ipak ne može u potpunosti isprati sva zaostala krv iz lumena pa se ne smatra u potpunosti učinkovitom.

S druge strane, kako se krakovi katetera pune samo pri vrhu, postoji mogućnost nastanka tromba pri vrhu katetera. Pravilnim i redovitim ispiranjem taj problem je uglavnom moguće prevenirati.

Tromboza fibrinskog omotača je najčešći uzrok nastajanja tromboze u dijaliznim kateterima. Mnoge studije na životinjama su pokazale da iako se kateter naziva fibrinskim, on nije u cijelosti građen od fibrina (5,6). U kateterima koji duže traju on se organizira u fibroepitelno tkivo. Međutim, nisu svi fibrinski omotači simptomatski. U literaturi postoje izvještaji o incidenciji pojave omotača koji dovode do začepljenja katetera između 13 % i 57 % (7).

Postupak s tromboziranim kateterima

Kasna disfunkcija dijaliznih katetera nastala zbog tromboze opisuje se kao nemogućnost postizanja i održanja ekstrakorporalnog protoka krvi dovoljnog za kvalitetnu hemodijalizu bez značajnog produživanja trajanja dijalize u kateteru koji je prije radio zadovoljavajuće.

Dovoljan protok krvi za kvalitetnu dijalizu smatra se preko 300 mL/min, ali prema smjernicama K/DOQI optimalni bi protok trebao biti 400 mL/min (2). Kada se uoči disfunkciju katetera, treba je odmah riješiti. Nažalost, zakašnjela reakcija dovodi ne samo do nepotrebne manipulacije kateterom nego i do neadekvatne dijalize i posljedične bakterijemije. Liječenje tromboze katetera dijeli se na primarnu i sekundarnu.

A. *Primarni postupak* uključuje neinvazivne metode rješavanja tromboze u bolesnika koji su na programu kronične hemodijalize omogućujući time normalan i redovit nastavak dijaliznog liječenja u ranije predviđenim terminima. Sadržaj primarnog postupka je sljedeći:

a) *Forsirano propiranje krakova katetera fiziološkim otopinama*, što je prvi pokušaj u rješavanju začepljenog katetera. Sila propiranja ovisi o veličini šprice. Preporučuje se veličina šprice od 10 mL. Napunje-

nom špricom se uz što jaču silu pokuša proprati lumen, nakon čega se aspirira sadržaj iz lumena i ponavlja nekoliko puta sve dok se ne uspije aspirirati krv. Nakon aspiracije krvi, postupak se nastavlja sve dok nismo zadovoljni protokom krvi pri aspiriranju. Ta tehnika je jeftina, lako se izvodi i uglavnom je sigurna. Iako uspješno propiranje znači da su mogući postojeći trombi sada postali embolusi, nisu klinički problem s obzirom da su vrlo maleni. Ta je pojava uostalom vrlo česta u dijaliziranih bolesnika s trajnim kateterima i uglavnom prolazi nezapaženo. Nedostatak ove metode je mogućnost rupture katetera što zahtijeva njegovo vađenje. Treba naglasiti kako ova metoda nije uvijek trajno rješenje jer kateter ostaje često i dalje afunkcionalan.

- b) *Postavljanje intraluminalnog litičkog enzima* u kateter se za nefrologe pokazalo krajnje uspješnim u sprječavanju disfunkcije katetera te provođenju uredne dijalize (7,8). U prošlosti je urokinaza bila lijek izbora uz razmjernu učinkovitost. No aktivator tkivnog plazminogena-alteplaza (tPA), koji je zamijenio urokinazu, pokazao se još uspješnijim (8-11,13). Studije su pokazale kako je punjenje krakova sa 1-2 mg alteplaze kod sumnje na trombozu katetera postiglo kratkotrajan uspjeh u 83 % do 98 % slučajeva (11,14). U studiji sa 995 ispitanika dijalizni kateteri su punjeni s tPA te je 30 i 120 minuta nakon prve doze postignut uspješan protok u 52 % i 78 % katetera, a u 84 % i 87 % katetera, nakon druge doze (13). Registrirano 30-dnevno preživljenje katetera u tom istraživanju bilo je prisutno u 74 % bolesnika. Tenekteplaza je sljedeći trombolitik koji također pospješuje funkciju katetera nakon intraluminalnog punjenja (12).

Općenito učinak postignut punjenjem krakova s tPA je kratkotrajan s obzirom da je enzim učinkovit samo u lumenu i vrhu, ne djeluje na fibrinski omotač koji je i najčešći razlog nastanka disfunkcije katetera. Ako takva terapija nije dovela do poboljšanja protoka krvi na razinu koja je potrebna za adekvatnu dijalizu, kateter treba mijenjati.

- c) *Infuzija litičkog enzima*. Liječenje tromboziranih katetera se u prošlosti uspješno provodilo pomoću infuzije urokinaze bilo kao infuzije tijekom ili nakon dijalize (9,10). tPA se koristila u istoj namjeni. U literaturi postoji izvještaj prema kojem je 55 bolesnika s disfunkcionalnim dijaliznim kateterima zbog mogućeg fibrinskog omotača kao razloga disfunkcije, liječeno infuzijom 2,5 mg tPA u 50 mL fiziološke otopine tijekom 3 sata u oba kraka (15). Učinak (ocjenjivan barem jednom uspješnom dijalizom) bio je postignut u 91 % bolesnika. Nisu zabilježeni sustavni učinci ni komplikacije zbog niske doze primijenjenog enzima. Rezultati ove metode liječenja nisu bolji od intraluminalne primjene enzima.

Osim toga, to je i skuplja i kompliciranija metoda, te se još uvijek službeno ne preporučuje. Komplikacije primjene tPA se prije svega odnose na krvarenje na bilo kojem mjestu. Rizik ovisi o brojnim čimbenicima uključujući veličinu primjenjene doze, istodobnu primjenu više lijekova koji mijenjaju hemostazu te predispoziciji pojedinog bolesnika. U svim istraživanjima se posebno napominje kako doza tPA koja se primjenjuje u trombolizi katetera ima najnižu učestalost pojave nuspojave.

Nuspojave tPA su brojne, ali se uglavnom odnose na sustavnu primjenu (16). One uključuju kardiovaskularne (disritmija, bradikardija), gastrointestinalne (disfagija, gastrointestinalna hemoragija) i hematološke. Najčešće je riječ o krvarenjima (intrakranijsko, retroperitonejsko, gastrointestinalno, genitourinarno). Od krvarenja potrebno je navesti krvarenje na mjestu kateterizacije (u 15,3 % pri ubrzanom davanju lijeka). Opisuju se i imunološke reakcije (anafilaksija i anafilaktoidne reakcije) s angioedemom, urtikarijskim osipom, tahikardijom i hipotenzijom.

Manje česte nuspojave su cerebrovaskularni događaji s učestalošću od 1,6 %, te intrakranijsko krvarenje (0,4 % do 1,3 %).

Kontraindikacije se poglavito odnose na sustavnu primjenu tPA u liječenju ishemijskog moždanog udara, plućne embolije i infarkta miokarda. Iako se nuspojave i komplikacije kod primjene malih količina tPA pri trombolizi dijaliznih katetera rijetko opisuju, kontraindikacije su iste: preosjetljivost na tPA ili bilo koju komponentu lijeka, aktivno krvarenje, preboljeli hemoragijski moždani udar, primjena druge trombolitičke terapije, nedavni kirurški zahvat (unazad 2 mjeseca), aneurizma velikih krvnih žila, poznata koagulopatija, arterijski tlak viši od 175/110 mm Hg.

Primjena tPA je relativno kontraindicirana u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (INR >1,7), te u bolesnika liječenih inhibitorom faktora IIa (dabigatranom) i klirensom kreatinina <50 mL/min. Bolesnicima se ne preporuča primjeniti antiagregacijsku terapiju najmanje 24 sata nakon primjene tPA jer može doći do aditivnog učinka i povećanog rizika za krvarenje.

Postupak u slučaju predoziranja je isti kao i kod svih značajnijih gubitaka krvi s padom u krvnoj slici transfuzija koncentrata eritrocita, a u slučaju klinički značajnog pada vrijednosti fibrinogena, transfuzija svježe smrznute plazme ili krioprecipitata. Ostalo simptomatsko liječenje ovisno je o drugim simptomima.

- B. *Sekundarni postupak* je liječenje tromboze zamjenom katetera preko žice vodilice a prednost je sigurnost postupka, manja cijena, očuvanje mjesta

ulaza u žilu te izlaznog mjesta na koži uz visoku stopu uspješnosti.

Prevenција nastanka tromboze u dijaliznim kateterima

Prevenција tromboze sastoji se od postupaka koji se provode odmah nakon završetka dijalize i sastoje od pravilnog ispiranja i punjenja katetera s odgovarajućim volumenom heparina. Čim je sistem isključen s krakova katetera, treba ga isprati s fiziološkom otopinom ispirući svu zaostalu krv sa 10 mL fiziološke otopine i forsiranim propiranjem krakova. Kvačice na kateteru treba potom zatvoriti prije nego se izvadi šprica iz krakova.

Sistemska antikoagulantna terapija

Studije su potvrdile kako doza od 1 mg varfarina dovodi do boljih protoka kroz centralne venske katetere dok istodobno ne mijenja značajno vrijednosti INR (17,18). No u randomiziranim placebom kontroliranim studijama taj subterapijski pristup se nije pokazao učinkovitim u prevenciji stvaranja tromboze u kateterima (19). S druge strane, održavanje INR u terapijskim vrijednostima dovelo je do značajnog poboljšanja protoka u kateterima uz smanjenu učestalost razvoja tromboze katetera te njihovog produženog trajanja (20). Isti učinak nije opažen u bolesnika na antiagregacijskoj terapiji (20,21). Stoga u bolesnika u kojih se češće javljaju tromboze centralnih katetera treba razmisliti o uvođenju varfarina, uz napomenu da varfarin može potaknuti ili ubrzati razvoj vaskularnih kalcifikacija (22,23).

INFEKCIJE CENTRALNIH VENSKIH KATETERA

Infekcija povezana s centralnim venskim kateterima uključuje infekciju mjesta izlazišta katetera, tunela katetera i sistemsku bakterijemiju. Infekcija mjesta izlazišta katetera se definira mikrobiološki kao sekrecija s izoliranim mikroorganizmom s prisutnim sistemskim bakterijemijama ili bez njih i klinički kao eritem, induracija i/ili osjetljivost na palpaciju do 2 cm udaljeno od mjesta izlazišta katetera, a može biti udružena s drugim znakovima i simptomima infekcije kao što su febrilitet ili gnojna sekrecija sa sistemskom bakterijemijom ili bez nje (24). Infekcija tunela se definira kao osjetljivost na palpaciju, eritem i/ili induraciju udaljeno više od 2 cm od mjesta izlazišta katetera sa ili bez sistemske bakterijemije (24). Bakterijemija nastaje zbog kontaminacije lumena katetera ili migracije bakterija s kože kroz mjesto izlazišta niz kateter do sistemske cirkulacije. Kod sumnje na sistemsku bakterijemiju potrebno je izvaditi CVK te poslati vrh katetera na

mikrobiološku analizu. Vade se najmanje dva seta hemokultura, s time da jedan treba uzorkovati s periferije. U slučaju pozitivnih hemokultura potrebna je daljnja klinička interpretacija u skladu s laboratorijskim upalnim parametrima i kliničkom slikom, dok negativne hemokulture pomažu kod isključenja sumnje na sistemsku bakterijemiju (24). Vrlo senzitivna (91 %) i specifična (94 %) metoda za dokazivanje kateter-sepse sastoji se od vađenja nekoliko setova hemokultura iz katetera i periferije, a potvrđuje sumnju na bakterijemiju pozitivnim nalazom hemokulture vađene iz CVK najmanje 2 sata prije pozitivne hemokulture vađene s periferije (25). Isto tako, nestanak kliničke slike sistemske bakterijemije 48 sati nakon vađenja katetera potvrđuje dijagnozu. Koagulaza negativni *Staphylococcus aureus* i aerobni gram-negativni bacili su glavni uzročnici infekcija. Prema literaturi se razvoj infekcije a time i "trajanje" katetera veže s mjestom odnosno položajem katetera (26,27). Tako je najveća učestalost infekcija kod femoralnih katetera, a slijede jugularni i potom subklavijalni. Unatoč tome, kao izbor mjesta postavljanja katetera navodi se jugularna vena u odnosu na subklavijsku venu.

Rizik bakterijemije u trajnih (tuneliranih) dijaliznih katetera iznosi prosječno 2,3 na 1000 dana "trajanja" katetera, što iznosi rizik od nastanka infekcije od 20 % do 25 % u normalnom trajanju tih katetera. Rizik infekcije kod tuneliranih katetera je niži u odnosu na netunelirane zbog manžete koja je najčešće položena blizu mjesta izlazišta katetera te služi kao barijera u migraciji bakterija od kože.

Liječenje infekcija

U slučajevima pozitivnih hemokultura iz CVK i periferije potrebno je odmah izvaditi kateter i primijeniti sistemsku antimikrobnu terapiju. Isto je potrebno učiniti i u slučaju negativnih kultura bez jasnog sijela infekta. Novi kateter se postavlja nakon vađenja inficiranog i nakon započinjanja antimikrobne terapije te se postavlja na drugo mjesto.

Kod *infekcije mjesta izlazišta katetera* potrebno je uzeti bris na mjestu izlazišta te hemokulture i započeti liječenje lokalno antibiotskim mastima (bacitracin, mupirocin, neomicin, polimiksin), a ovisno o kliničkoj slici dodati sistemsku antimikrobnu terapiju (intravenski vankomicin). U slučaju negativnih hemokultura kateter nije potrebno vaditi već nastaviti antibiotsku terapiju nakon dobivanja antibiograma u trajanju 5-10 dana. Ako se simptomi ne smanjuju tijekom 72 sata, kateter je potrebno izvaditi. U slučaju pozitivnih hemokultura potrebno je započeti sistemsko liječenje antibioticima (intravenski vankomicin uz moguće dodavanje tobramicina ili ceftazidima) te izvaditi kateter.

Kod *infekcije tunela* potrebno je uzeti bris na mjestu izlazišta katetera, izvaditi hemokulture, osigurati periferni krvožilni pristup te u roku od 24 sata izvaditi CVK i započeti intravenskom primjenom antibiotika. U slučaju negativnih hemokultura nastavlja se antibiotska terapija nakon dobivanja antibiograma u trajanju 5-10 dana. Novi CVK se postavlja 48 sati nakon započinjanja antibiotskog liječenja i hemokultura koje su negativne najmanje 48 sati. U slučaju pozitivnih hemokultura potrebno je započeti sistemsko liječenje antibioticima (24).

Kod *sistemske bakterijemije* potrebno je izvaditi hemokulture iz CVK i periferije, izvaditi CVK, primijeniti periferni krvožilni pristup uz empirijsko sistemsko antibiotsko liječenje (intravenski vankomicin i gentamicin) (24). Uvijek treba isključiti ostale uzroke bakterijemije te eventualne metastatske infekcije (endokarditis, osteomijelitis). Kateter treba postaviti na drugo mjesto, po mogućnosti nekoliko dana nakon vađenja inficiranog katetera. Nakon dobivanja mikrobiološkog nalaza započinje se ciljano antibiotsko liječenje različitog trajanja i doze, ovisno o uzročniku. Kod potvrđene gram-pozitivne bakterijemije započinje se udarnom dozom vankomicina intravenski od 20 mg/kg te potom 500 mg nakon svake hemodijalize u trajanju od 4 tjedna. U slučaju preosjetljivosti bolesnika na vankomicin u terapiju se uvodi daptomicin od 9 mg/kg kod bolesnika na visoko propusnim dijalizatorima, a kod bolesnika na slabije propusnim dijalizatorima od 7 mg/kg tijekom posljednjih 30 minuta svake dijalize u trajanju od 4 tjedna. Kod potvrđene gram-negativne bakterijemije u terapiju se uvodi gentamicin 1-2 mg/kg ili ceftazidim 2 mg/kg nakon svake hemodijalize u trajanju od 7 do 14 dana (28-30).

Prevenција infekcija

Svi invazivni postupci pa tako i postavljanje centralnih venskih katetera zahtijevaju aseptičke uvjete. Primarna prevencija uz to uključuje pravilnu tehniku postavljanja i pravilnu njegu mjesta izlazišta katetera. Profilaktička primjena antibiotskih masti nije dokazala smanjeni rizik za razvoj bakterijemija povezanih sa CVK te bi njihovu primjenu trebalo izbjegavati s obzirom da može dovesti do razvoja rezistencije mikroorganizama (28,29). To uključuje i profilaktičku ili periproceduralnu sustavnu primjenu antibiotika. Također napominjemo kako se kod sumnje na infekciju uvijek nakon vađenja šalje vršak katetera na mikrobiološku kulturu. Ako se kateter vadi jer više ne postoji indikacija za njegovu postavljanje, vršak nije potrebno slati na mikrobiološku analizu.

Studije s kateterima namazanim antisepticima i antibioticima (minociklin+rifampicin, u Hrvatskoj nema

odobrenog pripravka) pokazale su manju učestalost infekcija nego u onih koji nisu namazani antibiotskim mastima (31,32). Isto je tako uočeno kako je sterilno previjanje mjesta izlazišta bez okluzije bolje nego previjanje s okluzijom (33,34).

U Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC-a Zagreb, unazad dvije godine smo postavili 100 trajnih dijaliznih katetera (92 Tesio i 8 Hickman katetera) u 93 bolesnika (srednje dobi 63 godine). Indikacija za postavljanje katetera je u 62 bolesnika bila neuspjela kreacija A-V fistule, u 29 tromboza fistule te po jedna stenoza presatka i native fistule. U ostalih bolesnika se odustalo od kreiranja A-V fistule zbog lošeg krvožilnog statusa. Sedamdeset katetera je postavljeno u desnu, 23 u lijevu jugularnu venu, 5 katetera je postavljeno u desnu i dva u lijevu femoralnu venu. Trećina bolesnika (34 %) je od ranije imala trajni dijalizni kateter. Protoci na hemodijalizi nisu značajno padali godinu dana od postavljanja (270-260 mL/min) što je u skladu s rezultatima drugih autora (3,4,24). U našoj skupini registrirali smo sljedeće komplikacije: 3 disfunkcionalna katetera zbog tromboze a u 4 slučaja infekcija tunela katetera, jedan pneumotoraks te jedan zaostali potkožni hematoma s produženim krvarenjem na mjestu uboda kože. Od početka postavljanja trajnih dijaliznih katetera u našem Zavodu mogli smo bolje pratiti i rješavati komplikacije nakon postavljanja uz trajno podizanje svijesti o njezi katetera.

Sve veći broj bolesnika ima postavljeni trajni ili privremeni centralni venski kateter. Preporuča se svakodnevna procjena, pravilna njega i higijena CVK, te praćenje znakova infekcije.

L I T E R A T U R A

1. Higgs ZC, Macafee DA, Braithwaite BD, Maxwell-Armstrong CA. The Seldinger technique: 50 years on. *Lancet* 2005; 366: 1407-9.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S1.
3. Little MA, O'Riordan A, Lucey B i sur. A prospective study of complications associated with cuffed, tunneled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2194-2200.
4. Beathard GA. Catheter thrombosis. *Semin Dial* 2001; 14: 441-5.
5. Xiang DZ, Verbeken EK, Van Lommel AT i sur. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg* 1998; 28: 260-71.
6. Hoshal VL Jr, Ause RG, Hoskins PA. Fibrin sleeve formation on indwelling subclavian central venous catheters. *Arch Surg* 1971; 102: 353-8.

7. Suhocki PV, Conlon PJ Jr, Knelson MH i sur. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 379-86.
8. Little MA, Walshe JJ. A longitudinal study of the repeated use of alteplase as therapy for tunneled hemodialysis catheter dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 86-91.
9. Eyrich H, Walton T, Macon EJ, Howe A. Alteplase versus urokinase in restoring blood flow in hemodialysis-catheter thrombosis. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1437-40.
10. Zacharias JM, Weatherston CP, Spewak CR, Vercaigne LM. Alteplase versus urokinase for occluded hemodialysis catheters. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 27-33.
11. Clase CM, Crowther MA, Ingram AJ, Cinà CS. Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 127-36.
12. Hilleman DE, Dunlay RW, Packard KA. Reteplase for dysfunctional hemodialysis catheter clearance. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 137-41.
13. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM i sur. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 317-24.
14. Twardowski, ZJ. Stepwise anticoagulation with warfarin for prevention of intravenous catheter thrombosis. *Hemodial Int* 2000; 4: 37-41.
15. Savader SJ, Ehrman KO, Porter DJ i sur. Treatment of hemodialysis catheter-associated fibrin sheaths by rt-PA infusion: critical analysis of 124 procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 711-5.
16. Micromedex(R) Healthcare Series, Thompson MICROMEDEX, 2013; 155: 3.
17. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR i sur. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8.
18. Boraks P, Seale J, Price J i sur. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1998; 101: 483-6.
19. Mokrzycki MH, Jean-Jerome K, Rush H i sur. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Int* 2001; 59: 1935-42.
20. Lee O, Raque JD, Lee LJ i sur. Retrospective assessment of risk factors to predict tunneled hemodialysis catheter outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 457-61.
21. Zellweger M, Bouchard J, Raymond-Carrier S i sur. Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J* 2005; 51: 360-5.
22. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1504-10.
23. Palaniswamy C, Sekhri A, Aronow WS i sur. Association of warfarin use with valvular and vascular calcification: a review. *Clin Cardiol* 2011; 34: 74-81.
24. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, *et al.* Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
25. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G i sur. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol*. 1998 ;36:105-9.
26. Weijmer MC, Vervloet MG, Wee PM. Prospective follow-up of a novel design haemodialysis catheter; lower infection rates and improved survival. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 977-83.
27. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE i sur. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 2000; 58: 2543-5.
28. Taylor ME, Allon M. Practical vancomycin dosing in hemodialysis patients in the era of emerging vancomycin resistance: a single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1163-5.
29. Salama, NN, Segal, JH, Churchwell, MD i sur. Intradialytic administration of daptomycin in end stage renal disease patients on hemodialysis. *CJASN* 2009; 4: 1190.
30. Allon M. Treatment guidelines for dialysis catheter-related bacteremia: an update. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1176-84.
31. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP i sur. Center for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-29.
32. Chatzinikolaou I, Finkel K, Hanna H i sur. Antibiotic-coated hemodialysis catheters for the prevention of vascular catheter-related infections: a prospective, randomized study. *Am J Med* 2003; 115: 352-7.
33. George A, Tokars JI, Clutterbuck EJ i sur. Reducing dialysis associated bacteraemia, and recommendations for surveillance in the United Kingdom: prospective study. *BMJ* 2006; 332: 1435.
34. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA, Foley RN. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. *Kidney Int* 2005; 68: 311-8.

S U M M A R Y

**TEMPORARY AND PERMANENT CENTRAL VENOUS CATHETERS FOR
HEMODIALYSIS**

**V. PREMUŽIĆ, B. TOMAŠEVIĆ¹, G. ERŽEN, K. MAKAR², B. BRUNETTA-GAVRANIĆ, I. FRANČETIĆ²,
N. BAŠIĆ-JUKIĆ, P. KES and B. JELAKOVIĆ**

*Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, Department for Nephrology,
Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, ¹Department of Anesthesiology,
Resuscitation and Intensive Care, and ²Department of Clinical Pharmacology, Zagreb, Croatia*

The usage of temporary and permanent dialysis catheters for hemodialysis vascular access has been on continual increase. The reason for this increase is aging population on hemodialysis with blood vessels inappropriate for arteriovenous fistula creation. Complications may occur during catheter insertion as well as in the already inserted catheters, e.g., thrombosis and infections. The severity of complications is determined by experience of the operator as well as the quality and localization of blood vessels. Monitoring of dialysis catheter function, choice of the site of catheter insertion and methods of salvaging catheters from thrombosis and treating catheter-related local and systemic infections are described in this paper. Constant evaluation, proper care and hygiene of dialysis catheters are highly recommended.

Key words: central venous catheters, hemodialysis, thrombosis, infection

OŠTEĆENJE JETRE UZROKOVANO ATORVASTATINOM I CIKLOSPORINOM U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

EMA IVANDIĆ i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju,
arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska*

Transplantacija bubrega jedna je od metoda izbora u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti koja uvelike poboljšava kvalitetu života bolesnika, a u usporedbi s dijalizom produžava i preživljenje. Da bi se spriječilo akutno ili kronično odbacivanje presatka potrebno je liječenje imunosupresivnom terapijom koje zahtijeva održavanje koncentracije lijeka u optimalnim vrijednostima čime će se spriječiti odbacivanje transplantata, a ujedno potencijalne nuspojave svesti na najmanju moguću mjeru. Nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, srčano-žilne bolesti, post-transplantacijski dijabetes, kronična disfunkcija presatka, dislipidemija samo su neke od komplikacija koje mogu nastati zbog djelovanja imunosupresivne terapije. Dislipidemija je veliki problem zbog činjenice da povećava rizik od srčano-žilne smrtnosti kod bolesnika u kojih je taj rizik već u startu veći nego u općoj populaciji. Osim toga vrlo često dolazi do interakcije između imunosupresivne terapije, pogotovo ciklosporina te lijekova koji se koriste u liječenju dislipidemije. Prikazujemo slučaj teške hepatotoksičnosti uzrokovane primjenom atorvastatina u bolesnika liječenog ciklosporinom. Ukidanjem atorvastatina i zamjenom ciklosporina everolimusom postignuta je normalizacija jetrene funkcije uz stabilnu funkciju presađenog bubrega.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, ciklosporin, atorvastatin, everolimus, oštećenje jetre

Adresa za dopisivanje: Ema Ivandić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ema_ivandic@yahoo.com

UVOD

Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti koja uvelike poboljšava kvalitetu života bolesnika, a smanjuje i poboljšavanje i smrtnost u usporedbi s nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom (1). Održavanje funkcije presatka zahtijeva trajnu uporabu imunosupresije kako bi se spriječilo akutno odbacivanje presatka, ali i čitavog niza drugih lijekova kojima se sprječavaju ili ublažavaju neželjeni sporedni učinci imunosupresije ili posljedice dugotrajne uremije.

Uporaba velikog broja različitih lijekova povećava rizik razvoja neželjenih pojava lijeka. Prikazujemo bole-

snika s transplantiranim bubregom koji je razvio teško akutno oštećenje jetre uz terapiju atorvastatinom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Šezdesetjednogodišnji bolesnik s kroničnom bolesti bubrega nepoznate etiologije, započeo je od 2004. godine nadomještanjem bubrežne funkcije metodom peritonejske dijalize, a 2005. prelazi na hemodijalizu putem arteriovenske fistule. Godine 2008. bolesniku je učinjena transplantacija bubrega s umrle osobe, uz trojnu imunosupresivnu terapiju mikofenolat mofetilom, ciklosporinom i prednizonom. Nakon transplan-

tacije bolesnik se redovito kontrolirao, doza imunosupresivne terapije korigirana je ovisno o koncentraciji lijeka u krvi, a funkcija presatka bila je stabilna uz uredne parametre jetrene funkcije. U 11. mjesecu 2011. godine na redovitoj su kontroli u bolesnika primijećene povišene vrijednosti lipidograma (kolesterol 5,8 mmol/L, trigliceridi 0,80 mmol/L, LDL 3,40 mmol/L, HDL 1,99 mmol/L) zbog čega je u terapiju uveden atorvastatin u dozi od 10 mg, uz preporuku kontrole vrijednosti transaminaza. Tri mjeseca od započinjanja terapije statinima u bolesnika su primijećene visoke vrijednosti transaminaza zbog čega je hospitaliziran, a liječenje atorvastatinom prekinuto. Tada se učinkovitim obradom pronađe koledoholitijaza bez znakova bilijarne opstrukcije uz porast transaminaza (ALP 261 U/L, AST 226 U/L, ALT 424 U/L, GGT 835 U/L), a ultrazvučno se verificira blaga difuzna lezija jetre. Učini se biopsija jetre čiji je nalaz bio u prilog toksičnog uzroka, dok je dodatnom obradom isključena virusna, autoimuna i metabolička etiologija oštećenja jetre. Budući da kao mogući uzročnici oštećenja jetre diferencijalno dijagnostički u obzir mogu doći i statini i ciklosporin, ciklosporin je zamijenjen everolimusom te je bolesnik otpušten na kućnu njegu. Već je na sljedećoj redovnoj kontroli nastupila potpuna normalizacija jetrenih enzima, uz tek blago povišene vrijednosti GGT od 135 U/L, dok su vrijednosti lipida i dalje visoke (kolesterol 6,1 mmol/L, trigliceridi 1,19 mmol/L, LDL 3,31 mmol/L, HDL 2,21 mmol/L). Nastavljena je imunosupresivna terapija everolimusom, mikofenolat mofetilom i prednisonom, uz urednu funkciju presatka i uredne parametre jetrene funkcije.

RASPRAVA

Transplantacija bubrega je metoda liječenja završnog stadija kronične bubrežne bolesti koja zahtijeva intenzivno dugoročno praćenje bolesnika. Unatoč napretku liječenja ranih postoperativnih komplikacija kao i boljoj prevenciji akutnog odbacivanja bubrega i dalje nema značajnog poboljšanja u dugoročnoj prognozi bolesnika (2). Iznimno uska terapijska širina imunosupresivne terapije koja treba uvijek biti u optimalnim granicama tako da se spriječi akutno ili kronično odbacivanje presatka, a da pritom štetni učinci budu svedeni na minimum, te brojne druge potencijalno opasne interakcije između lijekova koje bolesnici uzimaju, čine liječenje iznimno složenim i teškim.

Brojne su moguće nuspojave imunosupresivne terapije, a kao najčešće navode se: nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, srčano-žilne bolesti, posttransplantacijski dijabetes melitus, kronična disfunkcija presatka i dislipidemija (3). Među navedenim je nuspojavama najozbiljnija nefrotoksičnost koja je povezana s dugoroč-

nom uporabom imunosupresivne terapije (4), dok su srčano-žilne bolesti najčešći uzrok smrtnosti u bolesnika s transplantiranim bubregom (3). Imunosupresivna terapija dovodi do dislipidemije čime još više povećava rizik od srčano-žilne smrtnosti, a osim toga, vrlo često dovodi i do kronične disfunkcije presatka (5-7). Dislipidemija se javlja u čak 60 % do 80 % bolesnika (8), a uz rizike za njen nastanak koji su prisutni i u općoj populaciji, kao što su pozitivna obiteljska anamneza, pretilost, proteinurija i dijabetes, veliku ulogu u nastanku ima imunosupresivno liječenje uključivši liječenje ciklosporinom i kortikosteroidima. NKF K/DOQI smjernice kao ciljne vrijednosti preporučuju vrijednosti LDL <100 mg/dL, trigliceride manje od 150, a HDL kolesterola <40 mg/dL, dok se u liječenju preporuča modifikacija imunosupresivne terapije, uz, gdje je to moguće i modifikacija načina života te korištenja lijekova, npr. statina (8).

Statini su selektivni inhibitori HMG-CoA reduktaze koji se koriste u liječenju hiperkolesterolemije pri čemu smanjujući vrijednosti kolesterola ujedno smanjuju i poboljšavaju i smrtnost od srčano-žilnih bolesti u bolesnika koji mogu, ali i ne moraju imati rizik za koronarnu bolest. Neželjeni sporedni učinci statina su obično blagi i prolazni, te uglavnom uključuju gastrointestinalne tegobe, glavobolju i osip, dok je u svakodnevnoj kliničkoj praksi najvažnija nuspojava povišenje jetrenih transaminaza koje se najčešće javljaju unutar prva tri mjeseca od započinjanja terapije, zbog čega je potreban pojačani nadzor (9). Druga nuspojava koja je povezana s uporabom statina je miopatija koja predstavlja široki klinički spektar uključivši nespecifične bolove u mišićima, ograničenost pokreta te povišenje serumskih vrijednosti kreatin kinaze, a ako bolesnik nastavi uzimati statine simptomi mogu progredirati sve do nastanka rhabdomiolize (10). Dob bolesnika, muški spol, bolesti jetre ili bubrega, dijabetes, trauma ili pretjerano vježbanje samo su neki od rizičnih čimbenika koji pridonose nastanku miopatije (11), a nastanak miopatije povezuje se s kompleksnom interakcijom između lijekova, pogotovo korištenjem lijekova koji povećavaju koncentraciju statina, potom dugotrajnost uzimanja terapije, ali i genetske predispozicije, iako sam mehanizam nastanka još nije u potpunosti razjašnjen (12). Statini se biotransformiraju u jetri, a osim pravostatina koji se enzimski transformira u citosolu jetre, svi se ostali statini metaboliziraju uz pomoć izoenzimskog sustava - citokrom P450, koji se sastoji od nekoliko varijanti. Upravo ta raznolikost utječe na moguće interakcije uzrokovane lijekovima koje mogu dovesti do povećanja ili smanjenja koncentracije statina čime se povećava rizik od štetnih nuspojava (13). Još je jedan problem činjenica da koncentracija statina u krvi te nastanak štetnih nuspojava nisu linearno povezani (14). Brojni lijekovi, uključivši i imunosupresivnu terapiju, pogotovo ciklosporin i takrolimus koji

su temelj u imunosupresivnoj terapiji, inhibicijom ili indukcijom citokrom P450 izoenzimskog sustava povećavaju rizik od nastanka štetnih nuspojava (14). Postoje razlike u nuspojavama i interakcijama koje se javljaju između lijekova, primjerice između takrolimusa i ciklosporina. Uporaba takrolimusa se povezuje s manje izraženom nefrotoksičnošću, boljim preživljenjem presatka, manje učestalom hipertenzijom, a ima i povoljniji učinak na lipide od ciklosporina (15,16).

Everolimus pripada skupini mTOR inhibitora zajedno sa sirolimusom. Osim u bolesnika s transplantiranim bubregom koji imaju zloćudnu bolest, mTOR inhibitori se sve više koriste u bolesnika koji imaju neželjene učinke liječenja inhibitorima kalcijneurina. I slučaj našeg bolesnika može se smatrati potvrdom uspješne individualizacije imunosupresije u bolesnika koji je uz ciklosporin i atorvastatin razvio teško oštećenje jetre koje se nije popravljalo nakon ukidanja statina, sve dok iz imunosupresijskog protokola nije izostavljen i ciklosporin i nadomješten everolimusom.

ZAKLJUČAK

Kombinacija ciklosporina i statina može izazvati teško oštećenje jetre. Uvođenje statina u bolesnika s transplantiranim bubregom zahtijeva učestalo praćenje jetrenih transaminaza i kreatin-kinaze radi pravodobnog otkrivanja neželjenih posljedica lijeka. U bolesnika s oštećenjem jetre izazvanim inhibitorom kalcijneurina treba razmotriti prevođenje na mTOR inhibitor.

LITERATURA

1. Post TW, Vella J. Patient survival after renal transplantation. 08.2012. www.uptodate.com
2. Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B: Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-83.
3. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 6): 25-35.
4. Myer BD, Sibley R, Newton L i sur: The long-term course of cyclosporine associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.
5. Kobashigawa JA; Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1977; 63: 331-8.
6. Kasiske BL, Gurijamo CI, Massy ZA, Weiderkehr MR. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 60: 451-7.
7. Dimeny E, Fellstow B, Larsson E, Tufneson G, Lithell H. Chronic vascular rejection and proteinemia in renal transplant patient. *Clin Transplant* 1993; 7: 482-90.
8. 8 K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl 7): S7-S53.
9. Mahley RW, Berstot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. U: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: McGrawHill, 2001, 971-1002.
10. Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *MJA* 2001; 175: 486-9.
11. Shek A, Ferill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.
12. Ballantzyne CM, Corsini A, Davidson MI i sur. Risk for myopathy with statin therapy in high risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 553-64.
13. Corsini A, Bellosta S, Baethe R i sur. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacotherapy* 1999; 84: 413-18.
14. Martin J, Krum H. Cytochrome P450 drug interactions within the HMG-CoA reductase inhibitor class: are they clinically relevant. *Drug Saf* 2003; 26: 13-21.
15. Lightenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 366-73.
16. Copley JB, Staffeld C, Lindberg J i sur. Cyclosporine to tacrolimus: effect of hypertension and lipid profile sin renal allografts. *Transplant Proc* 1998; 30: 1254-6.

S U M M A R Y

LIVER DAMAGE CAUSED BY ATORVASTATIN AND CYCLOSPORINE IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANT

E. IVANDIĆ and N. BAŠIĆ-JUKIĆ

Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine, Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

Kidney transplantation is the preferred method of treatment of end-stage renal disease, which significantly improves the quality of life, but also increases survival when compared to dialysis. Prevention of acute or chronic rejection demands the use of immunosuppression. However, nephrotoxicity, hepatotoxicity, cardiovascular disease, post-transplantation diabetes mellitus, chronic graft dysfunction and dyslipidemia may all occur as complications of immunosuppressive therapy. Dyslipidemia is a significant problem in renal transplant recipients due to the fact that it increases the risk of cardiovascular mortality in patients in whom the risk is already higher than in the general population. Very often, there is an interaction between immunosuppressive drugs, especially cyclosporine, and drugs that are used in the treatment of dyslipidemia. We present a case of a patient who developed severe hepatotoxicity after the introduction of atorvastatin in a cyclosporine-based immunosuppressive regimen. After discontinuation of atorvastatin and replacement of cyclosporine with everolimus, liver chemistries returned to normal values.

Key words: kidney transplantation, cyclosporine, atorvastatin, everolimus, liver damage

DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA I AKUTNO ZATAJENJE BUBREGA NAKON AMNIOCENTEZE

MARINA RATKOVIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹, BRANKA GLEDOVIĆ i DANILO RADUNOVIĆ

Klinički centar Crne Gore, Klinika za nefrologiju i urologiju, Podgorica, Crna Gora i

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je vrlo rijetka komplikacija amniocenteze. Opisujemo slučaj 33-godišnje bolesnice koja je nakon dijagnostičke amniocenteze razvila DIK s posljedičnom akutnom ozljedom bubrega. Bubrežna funkcija je nadomješćena kontinuiranom veno-venskom hemodijafiltracijom tijekom osam dana, a nakon toga intermitentnom hemodijalizom. Stanje je bilo dodatno komplicirano razvojem intracerebralnog hematoma i akutnim respiratornim distres sindromom. Nakon 67 dana hospitalizacije bolesnica je otpuštena na kućnu njegu sa serumskim kreatininom 337 umol/L. Bolesnica se uspješno oporavila i ostvarila uspješnu trudnoću koja je u tijeku.

Ključne riječi: amniocenteza, trudnoća, diseminirana intravaskularna koagulacija, akutni respiratorni distres sindrom, kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija, akutna ozljeda bubrega

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marina Ratković, dr. med.
Klinika za nefrologiju i urologiju
Klinički centar Crne Gore
Ljubljanska bb
Podgorica, Crna Gora
E-pošta: omarinaratkovic@gmail.com

Diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) razvija se kao posljedica generalizirane aktivacije koagulacijskog sustava s posljedičnim krvarenjima zbog potrošne koagulopatije (potrošnja trombocita i čimbenika zgrušavanja), ali i opsežnim trombotičkim komplikacijama zbog intravaskularnog formiranja fibrina (1). Nerijetko se javlja u bolesnika sa zloćudnim bolestima, ali može komplicirati bilo koje septičko stanje ili drugi poremećaj s oštećenjem tkiva i otpuštanjem čimbenika koji potiču poremećaj koagulacijske kaskade (2,3).

Amniocenteza je izuzetno značajna metoda koja se rabi u prenatalnoj dijagnostici u svrhu ranog otkrivanja različitih fetalnih poremećaja. Donosimo prikaz bolesnice koja je nakon dijagnostičke amniocenteze razvila teški DIK s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) i akutnom ozljedom bubrega (AOB).

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica u dobi od 33 godine s ostvarenom prvom trudnoćom koja je protekla bez komplikacija je na osnovi rezultata triple testa urađenog u 14. tjednu druge trudnoće koji su upućivali na visok rizik od trisomije kromosoma 21, upućena je na dijagnostičku amniocentezu. U 16. tjednu trudnoće je ultrazvučnim pregledom ploda nađena uredna anatomija. Posteljica je bila urednih ehogenih karakteristika.

Dva dana nakon izvedene procedure bolesnica je hitno hospitalizirana na odjelu ginekologije zbog obilnog krvarenja sa znacima spontanog pobačaja. Učinjena je instrumentalna revizija kavuma uterusa nakon čega dolazi do naglog pogoršanja općeg stanja bolesnice uz febrilitet, difuzna petehijska krvarenja i izraženu cijanozu. Tretirana je trojnom antimikrobnom terapijom

(ceftriakson, amikacin i metronidazol za i.v. primjenu). U nalazu krvne slike nakon intervencije nađena trombocitopenija (Trc 85 G/L) zbog čega je dobila transfuziju koncentrata trombocita. Bolesnica ubrzo postaje anurična i pored uključene rehidrationske terapije. U biokemijskim je nalazima serumska vrijednost kreatinina bila 118 $\mu\text{mol/L}$, ureja 4,8 mmol/L, CRP povišen 83,3 mg/L, uz normalne vrijednosti ukupnih serumskih proteina i jetrenih transaminaza. Pri prijmu u JIL (jedinica intenzivnog liječenja) bolesnica je bila agitirana, cirkulacijski nestabilna, respiratorno insuficijentna. Poslije prijma intubirana, stavljena na mehaničku potporu ventilacije. U laboratorijskim nalazima CRP je bio 153 mg/L, INR 1,74, D dimeri 5702, aPTT 63, ureja 8,2 mmol/L, kreatinin 216 $\mu\text{mol/L}$, uz leukocitozu koja je dominirala u krvnoj slici (Le 24,0), trombocitopeniju (Trc 40) i anemiju (Hgb 89,4, hematokrit HCT 0,206). Nalaz acidobaznog statusa (ABB) odgovarao je metaboličkoj acidozi. Na rendgenogramu pluća i srca registriran je parenhimno-intersticijski infiltrat koji se uklapa u sliku ARDS-a. Bubrezi su bili edematoznog parenhima, s naglašenim hipoeogenim izgledom piramida, što odgovara UZV slici akutnog zatajenja bubrega. Intraperitonejski, perihepatično, u Morisonovom i Douglasovom prostoru bila je prisutna veća količina slobodne tekućine. Na CT-u prsnog koša obostrano su nađeni znaci hipoperfuzije s pratećim edemom pluća, suženim i kompromitiranim glavnim bronhima i obostranim pleuralnim izljevom. Po preporuci hematologa bolesnica je dobila ukupno 6 transfuzija SSP (svježa smrznuta plazma) i 3 transfuzije krioprecipitatom tijekom prvih 24 h nakon prijma u JIL. Bolesnica je u dva navrata dobila po 10 jedinica oksitocina, a zatim je donijeta odluka o liječenju heparinom. Nakon bolusa od 5000 i.j, heparin je nastavljen u kontinuiranoj infuziji 40.000 i.j. u trajanju od 24h. Unatoč stimulaciji fursemidom ostvarena je diureza iznosila svega 140 mL. Trećeg dana poslije hospitalizacije dolazi do porasta vrijednosti dušičnih tvari u serumu, uz serumski kreatinin 505 $\mu\text{mol/L}$, ureju 27,7 mmol/L; leukocitozu od 41,0 g/L, trombocitopeniju (Trc 19,3 g/L) i anemiju (Er 2,9 T/l, Hgb 83 g/L). Vrijednosti D dimera bile su 2154. Započeto je nadomještanje metodom CVVHDF (kontinuiranom-veno venskom hemodijafiltracijom).

Na razmazu periferne krvi oko 50 % stanica eritrocitne loze činili su akantociti; trombociti su bili rijetki, a uočeni su i megakariocitni oblici. Stanice bijele loze bile su s predominacijom zrelih segmentiranih granulocita uz toksične granulacije. Sedmog dana hospitalizacije dolazi do progresivnog pogoršanja respiratorne funkcije, nakupljanja CO_2 , progresivne hipoksemije, te povećanja centralnog venskog tlaka. Bronhoskopijom se nađu ugrušci u oba glavna bronha i u nižim granama,

koji su čvrsto prilegli za dišne puteve i nisu se mogli ukloniti lavažom. Od desetog dana hospitalizacije započeto je liječenje metodom hemodijalize svaki drugi dan u trajanju po 5 h. Mikrobiološkom obradom sadržaja dobijenog prilikom reintubacije izoliran je *Acinetobacter baumannii*, osjetljiv na meropenem i tobramicin. U hemokulturi je izolirana gljivica *Stephanoascus ciferii*. U terapiju su uvedeni meropenem i vankomicin, te flukonazol.

Jedanaestog dana hospitalizacije učinjen je CT glave na kojem je desno fronto-parijetalno uočena hipodenzna zona veličine 37x23 mm s manjim okolnim edemom, koja je odgovarala intracerebralnom hematomu. Ventrikulski sistem je bio medioponiran, a desna lateralna komora spastičnija. Neurološkim i neurokirurškim pregledom bolesnica je bila bez motornog odgovora na grubu podražaj.

Od 18. dana bolesnica se počinje neurološki oporavljati. Počela je otvarati oči na poziv, 25. dana hospitalizacije kontrolni CT glave i CT prsnog koša pokazuju da je intracerebralni hematom desno frontalno u potpunosti resorbiran, a supraventrikularno frontalno perzistirala je diskretna hipodenzna zona, te znakovi regresije ARDS-a. Od 28. dana spontano diše bez potpore.

Trideset i sedmog dana hospitalizacije bolesnica je premještena iz JIL-a na odjel nefrologije radi nastavka liječenja. Posljedni postupak hemodijalize učinjen je 59. dan hospitalizacije. Bolesnica je otpuštena 67. dana na kućno liječenje uz preporuku za kontinuirano nefrološko praćenje. Nalazi na otpustu: kreatinin 337 $\mu\text{mol/L}$, ureja 10,9 mmol/L, urati 466,3 $\mu\text{mol/L}$, TP 63 g/L, alb. 33,9 g/L, Er 3,05 T/L, Hgb 85,5 g/L, Leu 7,86 g/L, Trc 303 g/L, uredan hepatogram, uredni elektroлити. U nalazu sedimenta urina proteinurija +. Cystatin C 4,66 mg/L.

U međuvremenu je bio gotov citogenetički nalaz plodne vode dobivene amniocentezom. Analizom metafaznih kromosoma, dobivenih iz stanica plodne vode, u svim analiziranim metafazama utvrđeno je prisustvo normalnog kromosomskog seta za ženski spol 46, XX. Time su isključene numeričke i strukturne aberacije kromosoma.

Bolesnica je nakon tri godine trenutno opet u drugom stanju. Posljednja menstruacija bila je 17. 03.2013. god. Dosadašnjim pregledom se prati normalan razvoj ploda. Prema posljednjim nalazima njezin je serumski kreatinin 102 $\mu\text{mol/L}$, ureja 5,8 mmol/L, klirens kreatinina 66,78 mL/min pri diurezi od 2230 mL, a proteinurija 0,11 g/24 sata.

RASPRAVA

Diseminirana intravaskularna koagulacija je vrlo rijetka komplikacija opstetričkih zahvata, koja se javlja u 3 od 10.000 poroda, što je zabilježeno u velikoj studiji koja je pratila 151.678 poroda tijekom 30 godina (4). Prethodili su joj različiti poremećaji koji mogu uključivati abrupciju placente (47 %), postpartalnu hemoragiju ili hipovolemiju (29 %), preeklampsiju (14 %), akutno zatajenje jetre (8 %), sepsu (6 %) i emboliju plodnom vodom (29 %). Šest posto bolesnica s DIK-om je zahtijevalo nadomještanje bubrežne funkcije zbog razvoja akutnog zatajenja bubrega (4).

U radu Manta i Kinga pokazano je da većina bolesnika s DIK-om ima poremećeno protrombinsko vrijeme i parcijalno tromboplastinsko vrijeme, uz trombocitopeniju i nizak fibrinogen (2). Međunarodno društvo za trombozu i hemostazu (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) je donijelo smjernice za dijagnozu DIK-a koje uključuju kliničko-dijagnostičke kriterije uz pomoć laboratorijskih testova. Na razvoj DIK-a treba posumnjati u bolesnika s krvarenjem, trombozama ili s oba stanja uz progresivno pogoršanje funkcije organa. Od laboratorijskih testova koji su korisni u dijagnostici DIK-a treba spomenuti trombinsko vrijeme, protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme, razgradne proizvode fibrinogena, D-dimere i broj trombocita. Odnos između parametara se može mijenjati s promjenama kliničkog stanja (5-7).

Terapija DIK-a ostaje predmet brojnih rasprava. Uporaba heparina se smatra kontroverznom zbog mogućeg krvarenja kao uzroka smrti bolesnika, što je naglašeno i u studiji Manta i Kinga (2). Ipak, u slučajevima DIK-a s dominantnim trombotičkim poremećajima treba razmotriti uporabu heparina i to nefrakcioniranog zbog kratkog poluvijeka i mogućnosti praćenja terapije. Britansko društvo preporučuje profilaktičku uporabu nefrakcioniranog heparina (ili niskomolekularnog oblika) u bolesnika koji ne krvare (8). I naša je bolesnica razvila intrakranijsko krvarenje nakon primjene heparina.

U studijama na ljudima nije dokazano da uporaba antitrombina III ima učinak u liječenju DIK-a, iako se takav pristup čini logičnim zbog prisutnosti inhibitora antitrombina III u cirkulaciji (8).

Potrebno je nadoknaditi trombocite tako da se vrijednosti drže oko 50.000/ul, a fibrinogen oko 50 do 100 mg/dl, i samo u bolesnika s manifestnim krvarenjem ili u bolesnika u kojih se planira invazivni postupak (8). Svježe smrznuta plazma se ne primjenjuje prema laboratorijskim nalazima nego prema riziku krvarenja, a ne postoje dokazi da stimulira pokrenutu aktivaciju ko-

gulacijskog sustava. U bolesnika koji zbog prekomjernog volumnog opterećenja ne mogu primiti SSP, može se dati krioprecipitat pri čemu 1 jedinica krioprecipitata sadrži oko 20 mg fibrinogena. Naša je bolesnica liječena primjenom svježe smrznute plazme i krioprecipitata. Rekombinantni humani aktivirani protein C preporučuju u bolesnika s teškom sepsom koji nemaju visok rizik krvarenja i imaju trombocite iznad $10 \times 10^9/L$ (8). Najvažnija terapijska mjera ostaje liječenje osnovnog poremećaja koji je doveo do sloma koagulacijskog sustava s razvojem DIK-a (9).

Amniocenteza je izuzetno važna dijagnostička metoda koja se rutinski primjenjuje radi dijagnostike različitih poremećaja ploda. Budući da se radi o invazivnoj metodi, može se javiti čitav niz različitih komplikacija. U meta-analizi komplikacija povezanih s amniocentezom u 1,9 % slučajeva došlo je do prekida trudnoće (10). Opisani su slučajevi sepse nakon invazivne prenatalne dijagnostike (11), ali i akutnog infarkta miokarda zbog septičkog šoka i DIK-a nakon amniocenteze (12). Smrtnost od DIK-a u opstetričkih bolesnica je iznosila 24 % (13). Navedene komplikacije nameću potrebu potrage za neinvazivnim metodama prenatalne dijagnoze poremećaja ploda (14), poput kvantitativne fluorescentne lančane reakcije polimeraze (QF-PCR, od engl. *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction*) (15).

ZAKLJUČAK

Amniocenteza može uzrokovati razvoj čitavog niza komplikacija koje mogu ugroziti plod, ali i majčin život. Potraga za neinvazivnim metodama prenatalnih dijagnostičkih metoda koje će osigurati precizan nalaz bez ugrožavanja majke ili ploda jedan je od značajnijih ciljeva suvremene medicine.

Samo pravodobno prepoznavanje i odgovarajuće liječenje DIK-a može omogućiti preživljenje bolesnika u tom visoko smrtonosnom stanju, a naš primjer pokazuje da je moguće očuvati i bubrežnu funkciju.

LITERATURA

1. LaBelle C, Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation. U: Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007, 183-98.
2. Mant MJ, King EG. Severe acute DIC. *Am J Med* 1979; 67: 557-63.
3. Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in

patients with neoplasms: clinical pathologic and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 1-37.

4. Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary care population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynecol Can* 2012; 34: 341-7.

5. Toh C-H, Hoots WK, on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the scientific and standardization committee on disseminated intravascular coagulation of the Internal Society of Thrombosis and Haemostasis. A 5-year review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 640-6.

6. Reddy NM, Hall SW, MacIntosh EF. Partial thromboplastin time. Prediction of adverse events and poor prognosis by low abnormal values. *Arch Intern Med* 1999;159: 2706-10.

7. Taylor FB Jr, Toh C-H, Hoots WK i sur. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1327-1330.

8. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British committee for standards in haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.

9. Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi GC. Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 404-18.

10. Mujezinović F, Alfirević Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 687-94.

11. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamus N, Paraskevaidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1244-7.

12. Kim KH, Myung HJ, Chung IJ i sur. A case of septic shock and disseminated intravascular coagulation complicated by acute myocardial infarction following amniocentesis. *Kor J Intern Med* 2005; 20: 325-9.

13. Kor-amamtakul O, Lekhakula A. Overt disseminated intravascular coagulation in obstetric patients. *J Med Assoc Thai* 2007; 90:857-64.

14. Vaiopolous AG, Athanasoula KC, Papanтониou N, Koli-alexi A. Review: advances in non-invasive prenatal diagnosis. *In Vivo* 2013; 27: 167-70.

15. Langlois S, Duncan A. Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 955-60.

SUMMARY

DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION AND ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING RENAL REPLACEMENT THERAPY AFTER DIAGNOSTIC AMNIOCENTESIS

M. RATKOVIĆ, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, B. GLEDOVIĆ and D. RADUNOVIĆ

Montenegro Clinical Center, Department of Nephrology, Podgorica, Montenegro and ¹Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a very rare complication of amniocentesis. We present a case of a 33-year-old patient who developed DIC with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury after diagnostic amniocentesis. The patient required replacement of renal function for 59 days with continuous venovenous hemodiafiltration and later with hemodialysis. She was treated with heparin, fresh frozen plasma, platelets and cryoprecipitate. Her condition was further complicated with the development of intracranial hematoma. After 67 days of hospitalization, she was discharged from the hospital with serum creatinine 337 $\mu\text{mol/L}$. Three years later, her serum creatinine was 102 $\mu\text{mol/L}$, and she is currently in the 7th month of pregnancy.

Key words: amniocentesis, pregnancy, disseminated intravascular coagulation, acute respiratory distress syndrome, continuous venovenous hemodiafiltration, acute kidney injury

BUBREŽNA FUNKCIJA BOLESNIKA S TROMBOTIČKOM TROMBOCITOPENIČNOM PURPUROM

MARINA RATKOVIĆ, DANILO RADUNOVIĆ i BRANKA GLEDOVIĆ

Klinički bolnički centar Crne Gore, Odjel za nefrologiju, Podgorica, Crna Gora

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) je multisistemska bolest koja neliječena ima visoku stopu smrtnosti. Prikazujemo slučaj bolesnice od TTP dijagnosticiranog i liječenog u Kliničkom centru Crne Gore, uz prikaz dijagnostike i metodologije liječenja. Opisano je i praćenje bubrežne funkcije bolesnika nakon završenog liječenja i postizanja remisije TTP.

Ključne riječi: trombotska trombocitopenična purpura, plazmafereza

Adresa za dopisivanje: Prof. Marina Ratković, dr. med.
Ljubljanska bb
Podgorica, Crna Gora
E-pošta: omarinaratkovic@gmail.com

UVOD

Trombotička trombocitopenična purpura (TTP) je multisistemska bolest koja predstavlja diseminirani oblik trombotičke mikroangiopatije (1). Bolest je prvi put opisao Moschowitz u šesnaestogodišnje djevojčice s febrilitetom, anemijom, neurološkim poremećajima, poremećenom bubrežnom funkcijom i zatajavanjem srca. Bolesnica je umrla nakon dva tjedna, a na obdukcijском nalazu nađeni su hijalini trombi u terminalnim arteriolama većine organa (2).

TTP je originalno bila definirana pentadom simptoma koja je uključivala: trombocitopeniju, mikroangiopatsku hemolitičku anemiju, fluktuirajuće neurološke poremećaje, poremećaj bubrežne funkcije i febrilitet. Međutim, TTP se ne mora prezentirati potpunom pentadom simptoma; neke studije pokazuju da 35 % bolesnika ima od početka pojave bolesti različite neurološke poremećaje, dok se poremećaj renalne funkcije i febrilnost javljaju tek u kasnijem toku bolesti (3). Prema revidiranim kriterijima na TTP treba sumnjati u svih bolesnika s trombocitopenijom i hemolitičkom anemijom (4).

Učestalost bolesti je 3,7 oboljelih na 100 000 stanovnika. Bolest se javlja u dobi od 18. do 71. godine s najvećom učestalosti između 35. i 41. godine. Odnos oboljelih muškaraca i žena je 3:2 (1). Smrtnost neliječenih bolesnika doseže 90 %, dok je kod bolesnika liječenih

terapijskom izmjenom plazme znatno niža i iznosi 15 % (5).

Klinički tok se može manifestirati u obliku jedne epizode, kronične recidivirajuće bolesti i/ili obiteljske bolesti. Danas je poznato da je hereditarni i akutni stečeni oblik ove bolesti posljedica nedostatka ili deficijencije proteaze von Willebrandovog faktora (vWF), poznatog kao ADAMTS13 (dezintegrin i metaloproteinaza s trombospondin tip 13 motivima, protein koji cijepa i dijeli von Willebrandov faktor) (6). U odsustvu ADAMTS13 ultra veliki multimeri von Willebrandovog faktora (ULVWF – *Ultra Large Multimers of vWF*) oslobođeni iz stanica endotel, nisu odgovarajuće razgrađeni i izazivaju spontano stvaranje intravaskularnih trombocitnih agregata, najčešće u mikrovaskulaturi mozga i bubrega, kao i ostalih organa, što ima za posljedicu tkivnu hipoksiju i ishemiju i oštećenja zahvaćenih organa (7). Kongenitalni TTP je posljedica naslijeđenog nedostatka ADAMTS13, dok je stečena imuna TTP posljedica redukcije aktivnosti ADAMTS13 izazvane formiranjem autoantitijela koja djeluju direktno na ADAMTS13 (8).

Najčešća klinička prezentacija i klinički znaci akutne TTP prikazane su u tablici 1 (4).

Dijagnoza TTP se postavlja kliničkim pregledom bolesnika, na osnovi anamneze i laboratorijskih parametara. Trombocitopenija u krvnoj slici obično iznosi 10-30

Tablica 1.

Klinička prezentacija i znakovi akutne TTP

Trombocitopenija	epistaksa, petehije, modrice, gingivalno krvarenje, hematurija, menoragija, gastrointestinalno krvarenje, retinalna hemoragija, hemoptize
Neuroški poremećaji	konfuzija, glavobolja, pareze, afazija, dizartrija, poremećaji vida, encefalopatija, koma (10 %)
Febrilnost	
Poremećaj renalne funkcije	proteinurija, mikrohematurija, azotemija
Kardijalni poremećaji	stenokardija, hipotenzija, kardijalna insuficijencija
Gastrointestinalni trakt	abdominalna bol
Ikterus	rezultat mikroangiopatske hemolitičke anemije
Nespecifični simptomi	bljedilo, umor, artralgija, mialgija

Tablica 2.

Diferencijalna dijagnoza trombocitopenije i mikroangiopatske hemolitičke anemije

Autoimuna hemoliza/ Evansov sindrom DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija Stanja povezana s trudnoćom (HELLP sindrom – hemoliza, povećana serumska aktivnost jetrinih enzima, trombocitopenija), eklampsija, HUS – hemolitičko uremijski sindrom Neželjena djelovanja lijekova – kinin, simvastatin, interferon, kalcineurinski inhibitori Maligna hipertenzija Infekcije, tipično virusne (CMV – citomegalovirus, adenovirus, HSV – virus <i>Herpes simplex</i>) ili ozbiljne bakterijske (meningokokne, pneumokokne) ili gljivične infekcije Autoimune bolesti (SLE, sclerodermia) Sistemski vaskulitisi HUS – hemolitičko uremijski sindrom (dijareja pozitivan ili negativan) Maligniteti Katastrofični antifosfolipidni sindrom
--

$\times 10^9/L$ pri prezentaciji bolesnika s TTP-om (9). Mehanička fragmentacija eritrocita pri protoku kroz parcijalno okludirane krvne žile izaziva mikroangiopatsku hemolitičku anemiju. Prosječne vrijednosti hemoglobina bolesnika s TTP-om pri prijmu iznose 80-100 g/L, s tipičnom pojavom shizocita u razmazu periferne krvi (10). Niske serumske vrijednosti haptoglobina i povećan udio retikulocita su također posljedica hemolize eritrocita. Direktni Coombsov test je negativan. Kombinacija hemolize i tkivne ishemije ima za posljedicu povećanu proizvodnju laktat dehidrogenaze (LDH) i njenu povećanu serumsku aktivnost. Parametri koagulacije (PV – protrombinsko vrijeme, aPTT- aktivirano parcijalno trombotičko vrijeme i fibrinogen) uglavnom su uredni (11).

Obvezni dio pretraga uključuje i virusološku dijagnostiku biljega virusa hepatitisa B i C, HIV-a, kao i ostalih virusa koji se klinički manifestiraju na sličan način, kako bi se isključila virusološka etiologija i bolesnik odgovarajuće pripremio za liječenje metodom plazmafereze. Koncentracija troponina T je povećana u 50 % bolesnika s idiopatskim TTP-om, što ukazuje i na pridružene srčane manifestacije (12). Smatra se da je u bolesnika u kojih nastupi rana smrt od TTP-a mehanizam smrti zapravo okluzija koronarnih arterija (13). Dokazivanje izrazito smanjene aktivnosti ADAMTS13 aktivnosti (<5 %), ili prisustvo inhibitora ili antitijela na ADAMTS 13 klase IgG potvrđuje dijagnozu TTP, ali je takvo testiranje dostupno malom broju centara (4).

Podskupine TTP-a su: kongenitalna TTP, akutna idiopatska TTP, TTP povezan s HIV infekcijom, TTP po-

vezan s trudnoćom, TTP povezan s upotrebom različitih lijekova, TTP povezan s transplantacijom kostne srži, TTP povezan sa zloćudnim bolestima i TTP povezan s pankreatitisom (4).

Postavljanje dijagnoze TTP može biti veoma komplicirano zbog kliničkog preklapanja s HUS (hemolitičko uremijskim sindromom), autoimunim bolestima i stanjima povezanim s trudnoćom. Diferencijalna dijagnostika prikazana je u tablici broj 2 (4).

Obvezni dio pretraga pacijenata s TTP-om uključuje CT (kompjuteriziranu tomografiju) i/ili MRI (magnetnu rezonanciju) mozga zbog udružene neurološke simptomatologije, kao i CT abdomena, male zdjelice i prsnog koša, neophodnih u isključivanju eventualnog prisustva maligniteta i paraneoplastičkog sindroma. Sve bolesnice generativne dobi obvezno treba ispitati na potencijalnu trudnoću, a u isključivanju sistemskih bolesti kao mogućih pokretača TTP-a treba odraditi cjelokupnu imunoserološku dijagnostiku u potrazi za autoantitijelima (4).

U bolesnika s kongenitalnim TTP-om u čijoj osnovi stoji nedostatak aktivnosti ADAMTS13, u zavisnosti od fenotipa, bolest se ne mora ispoljiti poslije rođenja ili u djetinjstvu. Oni mogu biti asimptomatski nosioci sve do precipitirajućeg događaja koji će rezultirati i očitovati se TTP-om. Precipitirajući događaji uključuju: epizode febriliteta, infekcije, vakcinacije, prekomjerni unos alkohola u organizam, trudnoću (14).

Najčešći oblik TTP-a koji se susreće u kliničkoj praksi je akutni idiopatski TTP. On je posljedica stvaranja

anti ADAMTS 13 autoantitijela klase IgG koja blokiraju aktivnost ADAMTS13 i izazivaju ispoljavanje bolesti (15).

Glavni oblik liječenja TTP-a je terapijska izmjena plazme – plazmafereza, posljedica čijom se upotrebom stopa smrtnosti bolesnika s TTP-om smanjila sa 90 % na 10-20 %. Plazmafereza omogućava uklanjanje antitijela iz krvi, kao i kompleksa antitijelo –ADAMTS 13. Tretman s PF (plazmaferezama) treba započeti što ranije, i to u prvih 4-8 h poslije prijma bolesnika, bez obzira na vrijeme pojave simptoma. Odgađanje započinjanja liječenja PF značajno povećava stopu smrtnosti (16). Optimalni režim i protokol PF nisu definirani. Prema nekim protokolima preporučuje se PF sa 1,5 × PV (volumen plazme) prva tri dana liječenja, a zatim nastaviti sa izmjenama 1,0 PV (4). Intenzivnije PF, primjerice dva puta/dan preporučuju se kod rezistentnih slučajeva, kao i kod onih slučajeva gdje se nova, pridružena simptomatologija poput neurološke i kardiogene razvija tijekom liječenja (4,17). Dnevne PF treba nastaviti barem 2 dana poslije potpune remisije simptoma s postizanjem normalnog broja trombocita u perifernoj krvi ($> 150 \times 10^9/L$) (4,18). Odmah nakon započinjanja liječenja s PF, u terapiju treba uključiti kortikosteroide (metilprednizolon i.v., a nakon toga nastavak s peroralnom terapijom), dok se kod bolesnika s recidivirajućim epizodama TTP-a i onih koju su rezistentni na terapiju s PF u terapiju uvodi rituksimab (Mabthera) (4,19). Od momenta kada se u liječenju postigne povećanje broja trombocita u perifernoj krvi $> 50 \times 10^9/L$, u terapiju se zbog prevencije tromboze uvode LMWH (niskomolekularni heparini) i aspirin (4,20).

Relaps TTP-a definiran je kao epizoda akutnog TTP-a poslije više od 30 dana remisije i događa se u 20-50 % slučajeva. Upotreba rituksimaba u liječenju akutnih epizoda relapsa smanjuje i odgađa epizode relapsa (21,22).

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica u dobi od 29 godina primljena je na Odjel hematologije KCCG-a zbog izrazite trombocitopenije i anemije utvrđene inicijalnom obradom u hitnoj prijamoj ambulanti. Simptomi bolesti su se javili devet dana prije prijma u smislu sindroma sličnog gripi. Bolesnica se žalila na opću malaksalost, slabost, neprecifne bolove u mišićima, generaliziranu mialgiju, artralgiju, osjećaj bola i grebanja u grlu praćen povišenom tjelesnom temperaturom do 37,5° C. U regionalnoj zdravstvenoj ustanovi gdje je bila inicijalno pregledana ordinirana je antibiotska terapija amoxicilinom koju je bolesnica uzimala. Dan prije prijma dolazi do pojave žutice. Od ranije je bolesnica liječena od kardi-

ologa zbog tahikardije i bila na terapiji bisoprololom u dozi od 2,5 mg/dan. Ostatak anamneze o ranijim bolestima bez osobitosti.

Bolesnica je pri prijmu bila tahikardna, 130/min, bez promjena ST spojnice u EKG-u. Imala je hipertenziju, uz vrijednost krvnog tlaka od 160/90 mm Hg. U laboratorijskim nalazima potvrđena je anemija s vrijednostima hemoglobina od 79 g/L, eritrociti Er 2,65 G/L, hiperbilirubinemija 88,3 $\mu\text{mol/L}$, i trombocitopenija (Trc 45 G/L) praćena blagom leukocitozom (Le 14,6 G/L).

Nađe se hiperbilirubinemija 146,4 $\mu\text{mol/l}$, povećana serumska aktivnost LDH 1322 U/l, povišene vrijednosti CRP-a (C-reaktivni protein) 15,9 mg/L, ubrzana sedimentacija SE 36, uz uredan hepatogram, vrijednosti ukupnih proteina, albumina, dušičnih tvari (ureja, kreatinin) i bez ispada u koncentraciji elektrolita. Aktivnost alfa amilaze bila je uredna. U koagulacijskom statusu PV je bio 12,5 s, INR 1,18, aPTT blago produženo 33,9 s, uz vrijednosti D-dimera 404 $\mu\text{g/L}$ (referentni opseg 64-246 $\mu\text{g/L}$). U nalazu sedimenta urina nađena je proteinurija (+), pozitivan hemoglobin, uz izrazitu eritrocituriju (broj Er 529).

U perifernom razmazu krvi uočen je veliki broj fragmentiranih eritrocita (shizocita). U mijelogramu nađena je hipercelularna koštana srž; megakariociti u većem broju, uočena je eozinofilija. Nije bilo prekida u sazrijevanju stanica mijeloidne i limfoidne loze. Imunoelektroforezom proteina nađena je imunodeficijencija IgA. Koncentracija IgA bila je manja od 0,25 g/L (referentni opseg 0,65-4,21g/L) uz urednu koncentraciju IgM i IgG. Direktni i indirektni Coombsovi testovi bili su negativni. Haptoglobin je bio snižen $< 0,07$ g/L (referentni opseg 0,30-2,0 g/L).

Ispitivani biljezi virusa hepatitisa B, C i HIV-a bili su negativni. EBV (VCA) antitijela IgM negativna, IgG pozitivna, anti CMV antitijela IgM negativna, IgG pozitivna, anti Parvo virus B19 IgM negativna, IgG negativna, antitijela IgM na *Toxoplasma gondii* IgM negativna, IgG pozitivna, anti *Influenza virus A* antitijela IgM negativna, IgG pozitivna, anti *Influenza virus B* antitijela IgM negativna, IgG pozitivna. Bris ždrijela i nosa na bakterije bio je sterilan, kao i sputum. U urinokulturi izolirana je bakterija *Enterococcus spp.* $> 100\,000$ /1 mL urina, rezistentna na eritromicin, kloramfenikol, norfloksacin, osjetljiva na ampicillin, gentamicin i vankomicin.

Hormonski status štitne žlijezde bio je uredan, a ispitivani tumorski biljezi (CEA – karcinoembrionalni antigen, AFP – alfa feto protein, Ca 19-9, Ca 15-3) u referentnim granicama. Koncentracija β -hCG bila je

manja od 1,20 IU/L, čime je uz UZV pregled isključena trudnoća.

Imunoserološkim ispitivanjem potvrđena snižena serumska vrijednost C₄ komponente komplemента (0,3 g/L) uz urednu koncentraciju C₃ komponentne komplemента. Rendgenogram pluća i srca, kao i UZV abdomena, bili su uredni. U terapiju su uvedeni kortikosteroidi, ali bez poboljšanja stanja. Zbog anemije dobila je jednu transfuziju koncentrata eritrocita na koju je došlo do pojave alergijske reakcije. Trećeg dana hospitalizacije dolazi do pogoršanja općeg stanja. Bolesnica je i dalje bila febrilna uz pojavu neuroloških ispada i pogoršanja stanja svijesti sve do sopora. Neurološkim pregledom utvrđena je tetrapareza. Na urađenom CT glave nisu nađene patološke promjene u moždanom parenhimu.

Očitovanjem karakteristične pentade simptoma: trombocitopenija, febrilitet, Coombs negativna hemolitička anemija sa shizocitima u perifernom razmazu, neurološki poremećaji – tetrapareza i poremećaj bubrežne funkcije – proteinurija, utvrđeno je da se radi o TTP-u. Bolesnica je prebačena u jedinicu intenzivnog liječenja gdje je započeto liječenje PF (plazmaferezama). Ukupno je tretirana sa 5 plazmafereza sa svježe smrznutom plazmom i izmjenom 1,5 volumena plazme. Tretirana je i antibioticima, inhibitorima protonske pumpe, antiedematoznom terapijom, kortikosteroidima, insulinom, preparatima kalcija, antihistaminicima. Diureza se tokom čitavog boravka u jedinici intenzivnog liječenja održavala oko 3000 mL/24h, dok su vrijednosti dušičnih tvari u serumu bile uredne. Od trećeg dana boravka u jedinici intenzivnog liječenja bolesnica postaje svjestna i orijentirana, kardiopulmonalno stabilna i prelazi na peroralnu ishranu. Od tada ulazi u poliuričnu fazu s diurezom 5-7 L/24h.

Nakon stabilizacije stanja bolesnica je prevedena iz jedinice intenzivnog liječenja na odjel nefrologije radi procjene bubrežne funkcije. Prije otpusta izmjereni klirens kreatinina iznosio je 1,30 mL/s, a proteinurija 321 mg/24h pri diurezi od 2400 mL, cistatin C 1,14 mg/mL (referentni opseg 0,53 do 0,95 mg/mL) uz vrijednosti β₂ mikroglobulina 1768 ng/mL (referentni opseg 604 – 2286 ng/mL). Vrijednosti hemoglobina na otpustu bile su 107 g/L.

Nastavljena je terapija kortikosteroidima uz postupno smanjivanje doze uz redovite kontrole hematologa i nefrologa. Dvadesetpet mjeseci nakon prve hospitalizacije bolesnica je hitno hospitalizirana na Odjelu hematologije KCCG-a zbog febriliteta (39° C), mialgija i artralgija koje su dominirale simptomima, subkterusa, bez limfadenopatije i znakova akutnog hemoragijskog sindroma. U inicijalnoj laboratorijskoj obradi nađena je trombocitopenija (Trc 20,1 G/L) uz povišene



Sl. 1. Izgled filtrata nakon prve plazmafereze

vrijednosti jetrenih transaminaza (AST, ALT), LDH i CRP-a. Koagulogram je bio uredan. Bila je prisutna hiperbilirubinemija (68,8 μmol/L, referentni opseg 3,4-20,5 μmol/L). Vrijednosti dušičnih tvari u serumu su bile uredne. Direktni i indirektni Coombsovi testovi bili su negativni. U nalazu sedimenta urina potvrđena je proteinurija (+). Na perifernom razmazu krvi potvrđeni su shizociti. Nije bilo neuroloških ispada. PCR dijagnostikom potvrđen *Influenza A* virus, subtip H3, dok je PCR na *Influenza* virus tip A, subtip H1 i *Influenza* tip B virus bio negativan. Ustanovljeno da se radi o relapsu TTP-a, koji je najvjerojatnije bio izazvan i pokrenut virusnom infekcijom. Pacijentica je tretirana transfuzijama SSP. Ukupno je dobila 6 transfuzija SSP. Tretirana je i antivirusnom terapijom (oseltamivrom – Tamiflu), kortikosteroidima, antibiotikom (ceftriakson za i.v. primjenu), inhibitorima protonske pumpe i simptomatskom terapijom. Šestog dana hospitalizacije došlo do normalizacije broja trombocita i progresivnog porasta ukupnog broja trombocita s normalizacijom serumske koncentracije ukupnog bilirubina i LDH. Otpuštena je na kućno liječenje uz preporuku za terapiju prednizonom (Pronison) u dozi od 20 mg uz sukcesivno smanjivanje doze i praćenje od hematologa.

Nakon stabilizacije stanja serum bolesnice je poslan u inozemni centar radi ispitivanja aktivnosti ADAMTS13. Rezultat testiranja je pokazao normalnu aktivnost ADAMTS13.

Drugi relaps TTP-a potvrđen je šest mjeseci nakon prvog relapsa, nakon pojave sindroma nalik na influencu. I dalje je perzistirala imunodeficijencija IgA. Zbog ponovljenih relapsa odlučeno je da se bolesnici u terapiju uvede rituksimab (Mabthera). Ukupno je tretirana sa četiri ciklusa rituksimabom, bez komplikacija. Nakon završene terapije do sada više nije bilo relapsa bolesti.

RASPRAVA

U opisanom je slučaju dijagnoza TTP-a postavljena očitovanjem pentade simptoma karakterističnih za TTP. Treba naglasiti da se TTP često ne manifestira kompletnom pentadom simptoma, 35 % bolesnika nema neurološke ispade u kliničkoj slici, a febrilitet i poremećaj bubrežne funkcije pri postavljanju dijagnoze nisu stalno prisutni simptomi (3). Neurološki ispadi obuhvaćaju različite poremećaje kao što su: glavobolja, poremećaji kognitivnog statusa, tranzitorne ishemijske atake, fluktuacija razine svijesti uključujući potpuni gubitak svijesti – komu, koja je loš prognostički faktor izlječenja i preživljavanja bolesnika (5,23). U naše je bolesnice neurološka simptomatologija uključivala diskretnu tetraparezu, koja se nakon tretmana povukla. Akutna renalna insuficijencija u okviru TTP-a koja bi zahtijevala liječenje metodom zamjene renalne funkcije dijaliznim metodama je rijetka (5,23). Ako se javi renalna insuficijencija, ona je diferencijalno-dijagnostički više indikativna na HUS (hemolitičko-uremijski sindrom). Ako je u kliničkoj slici prisutna dijareja, može se diferencijalno-dijagnostički sumnjati na dijareja-pozitivni HUS, koji je tipično povezan s verotoksinom izazvanom dijarejom s tragovima krvi (24). Dijareja-negativni HUS nije povezan s pojavom dijareje u kliničkoj slici, ali može biti povezan s multisistemskom simptomatologijom koja bi ukazivala na TTP (25). Primarni faktor za diferenciranje HUS-a i TTP-a je prisustvo oligurije ili anurije karakteristično i tipično za HUS (26). Diferencijalno-dijagnostički isključen je TTP povezan s trudnoćom, TTP povezan s malignitetima i pankreatitisom, TTP povezan s HIV infekcijom. Isključene su autoimune i sistemske bolesti koje kliničkom slikom mogu imitirati simptome TTP-a. Dokazana je uredna aktivnost ADAMTS13, čime je isključen kongenitalni TTP. Najvjerojatnije se radilo o akutnom idiopatskom TTP-u koji je bio posljedica stvaranja antitijela koja su blokirala aktivnost ADAMTS13, mada zbog nedostatka adekvatnih dijagnostičkih postupaka nisu dokazana. U sve tri epizode proizvodnja anti ADAMTS13 IgG antitijela mogla je biti potaknuta virusnim infekcijama (u sve tri epizode bolest je počela sindromom nalik na influencu, ali je samo u drugoj epizodi dokazana infekcija virusom influence). Bolesnica je imala dva relapsa. Prema studijama o TTP-u u desetogodišnjem praćenju bolesnika s TTP-om re-

laps se bilježi u 36 % oboljelih (27). Prospektivne studije su pokazale da je upotreba rituksimaba učinkovita i sigurna kod bolesnika s imunim TTP-om, u kojih nije postignut terapijski odgovor na primjenu plazmafereze i kortikosteroida, kao i u bolesnika s relapsom akutnog idiopatskog TTP-a. Kod pacijenata koji su liječeni od TTP-a rituksimabom dokazana je redukcija razine anti ADAMTS13 IgG antitijela i povećanje aktivnosti ADAMTS13. Upotreba rituksimaba u liječenju također smanjuje rizik relapsa (22). Prema preporukama rituksimab treba primijeniti u liječenju bolesnika s TTP-om uz plazmaferezu i kortikosteroide, ako postoji kardiološka i neuroška simptomatologija i patologija koja je udružena s većim rizikom od pobolijevanja i smrtnosti (28). Kod bolesnika s relapsom prema preporukama većeg broja protokola za TTP treba obvezno u liječenju primijeniti rituksimab (4,22,28).

U literaturi se navode različiti lijekovi u vezi s nastankom TTP-a. Među njima se najčešće spominje kinin, tiklodipin, klopidogrel, simvastatin, trimetoprim sulfametoksazol, pegilirani interferon, hormonski preparati s visokom koncentracijom estrogena i kontraceptivne pilule (29,30). Preporučuje se da žene koje su ranije imale epizode TTP-a izbjegavaju kontraceptivne pilule, a ako se ipak odluče za njihovu upotrebu, treba im savjetovati upotrebu kontraceptiva koji ne sadrže estrogen (4). Iako je kratkotrajna prognoza bolesnika s TTP-om liječenim plazmaferezama odlična, dugotrajno praćenje pokazuje da bolest ostavlja posljedice na organima i organskim sustavima značajno povećavajući pobolijevanje i smrtnost bolesnika (31,32).

ZAKLJUČAK

TTP je hitno stanje kod kojeg izlječenje i preživljavanje bolesnika ovisi o brzini postavljanja dijagnoze, kao i o razdoblju potrebnom za postavljanje dijagnoze i za započinjanje aktivnog liječenja terapijskim izmjenama plazme (plazmaferezama) i ostalom terapijom (kortikosteroidi, rituksimab, simptomatska terapija). U slučaju naše bolesnice dijagnoza TTP-a je postavljena na osnovi anamnestičkih podataka, kliničke slike i kliničkog toka i razvoja simptoma i dodatnih pretraga kojima su dobijeni rezultati koji su se uklopili u dijagnozu TTP-a. Odmah nakon postavljanja dijagnoze primijenjeno je liječenje terapijskim izmjenama plazme uz terapiju kortikosteroidima. Do sada su zabilježene dvije epizode relapsa, zbog čega je bolesnica tretirana imunološkom terapijom rituksimabom na čiju je primjenu došlo do postizanja remisije. Primijenjenim metodama liječenja postignut je i potpuni oporavak bubrežne funkcije, ali uz arterijsku hipertenziju koja je zaostala i nakon primijenjenog liječenja i postizanja remisije.

L I T E R A T U R A

1. Levine SP. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other forms of nonimmunologic platelet destruction. U: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, vol 1. 10th ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1999, 1612-22.
2. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med* 1985; 36:294-7.
3. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura – then and now. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2006; 36: 81-9.
4. Scully M, Hunt B, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F i sur. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158: 323-35.
5. Scully M, Yarranton H, Liesner R i sur. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS13 analysis and clinical features. *British Journal of Haematology* 2008; 142: 819-26.
6. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor – cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood* 2001; 98: 1662-6.
7. Levy GG, Nicholas WC, Lian EC i sur. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413: 488-94.
8. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammler B. Acquired deficiency of von Willebrand factor- cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 2839-46.
9. Devenlouas J, Tsirigotis P, Bolla G i sur. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. *Annals of Haematology* 2000; 79: 66-72.
10. Vesely SK, George JN, Lammler B i sur. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura – presenting features and clinical outcomes in prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102: 60-8.
11. Tuncer HH, Oster RA, Huang ST, Marques MB. Predictions of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome: a single center experience. *Transfusion* 2007; 47: 107-14.
12. Hughes C, McEwan JR, Longair I i sur. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with troponin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thrombosis Haemostasis* 2009; 7: 529-36.
13. Gami AS, Hayman SR, Grande JP, Garovic VD. Incidence and prognosis of acute heart failure in thrombotic microangiopathies. *Am J Med* 2005; 118: 544-7.
14. Schneppenheim R, Budde U, Oyen F i sur. Von Willebrand factor cleaving protease and ADAMTS13 mutations in childhood. *Blood* 2003; 101: 1845-50.
15. Terrel DR, Williams LA, Vesely SK, Lammler B, Hovington JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS13 deficiency. *J Thrombosis Haemostasis* 2005; 3: 1432-6.
16. Pereira A, Mazzara R, Montegudo J, Sanz C, Puig I, Martinez A. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Annals of Haematology* 1995; 127: 433-9.
17. Ngyen L, Li X, Duvall D, Terrel DR, Vesely SK, George NJ. Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion* 2008; 48: 349-57.
18. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1998; 13: 133-41.
19. Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M i sur. High versus standard dose methylprednisolone in acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a randomized study. *Ann Hematol* 2010; 89: 591-6.
20. Scully M, Longair I, Flynn M, Berryman J, Machin SJ. Cryosupernatant and solvent fresh frozen plasma usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis* 2007; 93: 154-8.
21. Heidele F, Lipka DB, von Auer C, Huber C, Scharrer I, Hess G. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed and refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anemia. *Thrombosis and Haemostasis* 2007; 97: 228-33.
22. Scully M, McDonald V, Cavenagh J i sur. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab and plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2011; 118: 1746-53.
23. Coppo P, Wolf M, Veyraider A i sur. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology* 2006; 132: 66-74.
24. Lapeyraque AI, Malina M, Fremaux-Bacchi V i sur. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *New Engl J Med* 2011; 364: 2561-3.
25. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Current Opin Hematol* 2010; 17: 432-8.
26. Kim JJ, Goodship TH, Tizard J, Inward C. Plasma therapy for atypical haemolytic uremic syndrome associated with heterozygous factor H mutations. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2073-6.
27. Shumak K.H., Rock G.A., Nair R.C. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 569-72.
28. Bresin E, Gastoldi S, Diana E i sur. Rituximab as pre-emptive treatment in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and evidence of anti-ADAMTS13 autoantibodies. *Thrombosis and Haemostasis* 2009; 101: 233-8.
29. Zakarija XL, Moake JL, Bandarenko N i sur. Ticlopidine and clopidogrel associated thrombotic thrombocytopenic

purpura (TTP): review on clinical, laboratory, epidemiological and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl* 2009; 2: 0-24.

30. Martin MG, Whitlatch NL, Shah B, Arepaly GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Hematol* 2007; 82: 679-81.

31. Basic-Jukic N, Kes P, Bubic-Filipi L, Brunetta B. Treatment of thrombotic microangiopathies with plasma exchange. *Hematology* 2007; 12: 63-7.

32. Basic-Jukic N, Kes P, Brunetta B. Fatal relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura after cardiac surgery in patient with congenital absence of vWF-cleaving protease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1734-5.

S U M M A R Y

KIDNEY FUNCTION IN A PATIENT WITH THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

M. RATKOVIĆ, D. RADUNOVIĆ and B. GLEDOVIĆ

Montenegro Clinical Center, Department of Nephrology, Podgorica, Montenegro

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a systemic disorder with high mortality rate if not treated with plasma exchange. We present a case of severe thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed and treated at Montenegro Clinical Center, with special reference to the follow-up of renal function.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange

KAKO PREVENIRATI I LIJEČITI PROTEINSKO-ENERGETSKU POTHNANJENOST U BOLESNIKA S KRONIČNOM BOLEŠĆU BUBREGA – OSVRT HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU NA PREPORUKE MEĐUNARODNOG DRUŠTVA ZA PREHRANU BUBREŽNIH BOLESNIKA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, SANJIN RAČKI¹, PETAR KES, DRAGAN LJUTIĆ², BOŽIDAR VUJIČIĆ¹, VESNA LOVČIĆ³, LIDIJA ORLIĆ¹, INGRID PRKAČIN⁴, JOSIPA RADIĆ², MARKO JAKIĆ⁵, DRAGAN KLARIĆ⁶ i MARIJANA GULIN⁷

Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; ¹Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka; ²Klinički bolnički centar Split, Zavod za nefrologiju, Split; ³Opća bolnica Bjelovar, Odjel za neurologiju, Bjelovar; ⁴Klinička bolnica Merkur, Zavod za hitnu medicinu, Zagreb; ⁵Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za nefrologiju, Osijek; ⁶Opća bolnica Zadar, Odjel za nefrologiju, Zadar i ⁷Opća bolnica Šibenik, Odjel za nefrologiju, Šibenik, Hrvatska

Proteinsko-energetska pothranjenost (PEP) se često nalazi u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) i povezana je s lošim kliničkim ishodom u osoba na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji. Čitav niz različitih čimbenika utječe na nutritivski i metabolički status bolesnika s KBB uključujući anoreksiju, gadljivost prema hrani, značajna ograničenja u prehrani zbog problema s metabolizmom fosfora ili kalija. Održavanje odgovarajućeg statusa uhranjenosti bolesnika s KBB zahtijeva različite terapijske mjere s ciljem ispravljanja poremećaja te sprječavanje gubitka proteina i energije. Potrebno je individualno pristupiti svakom bolesniku, optimizirati unos prehrambenih tvari hranom, ispraviti metaboličke poremećaje poput acidoze i sistemske upale. Izuzetno je važno osigurati odgovarajuću dozu dijalize. Nadomjesna primjena prehrambenih tvari oralno, enteralno ili parenteralno daje se u slučaju nemogućnosti održavanja nutritivnog statusa peroralnim unosom standardnih obroka. Primjena anaboličkih steroida, hormona rasta i fizičke aktivnosti u kombinaciji s nadomjesnim prehrambenim pripravcima ili bez njih mogu poboljšati proteinske zalihe i predstavljaju mogući dodatni pristup liječenju PEP. Stimulatori apetita, protuupalne intervencije i noviji anabolički pripravci pojavljuju se kao novi oblici liječenja. Njihov učinak još treba potvrditi u daljnjim istraživanjima.

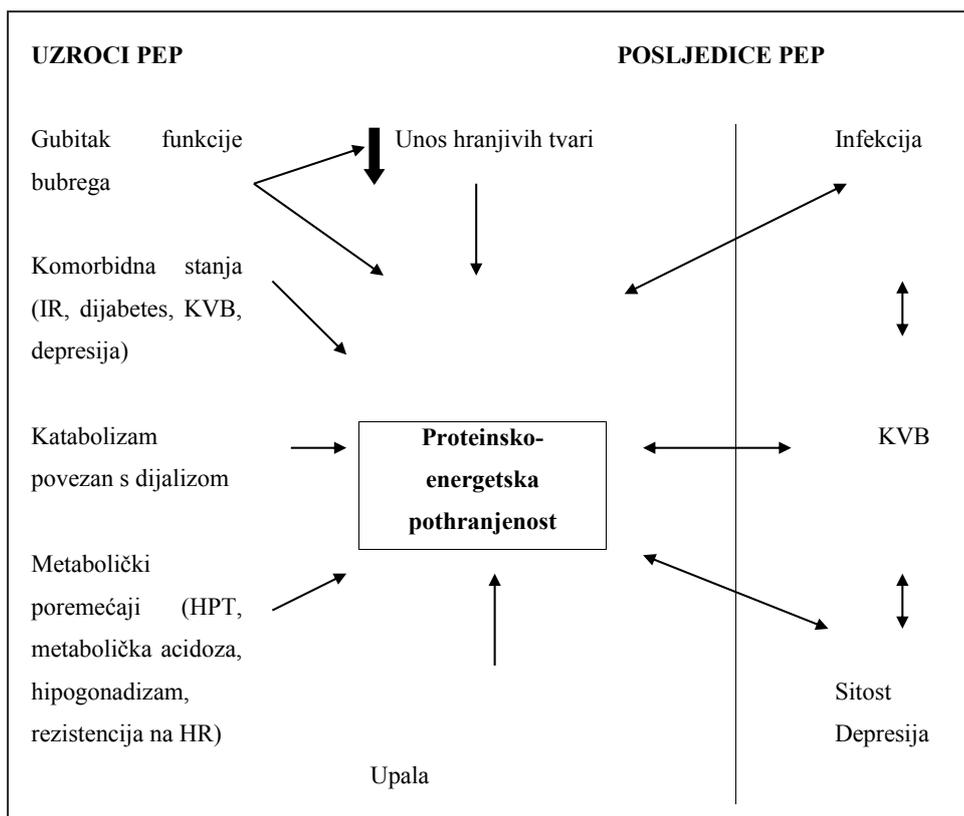
Ključne riječi: prehrana, dijaliza, proteinsko-energetski gubitak, oralna nadomjesna terapija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Bolesnici sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (KBB) imaju značajno povišenu stopu poboljšavanja i smrtnosti u odnosu na opću populaciju čemu u značajnoj mjeri doprinosi i proteinsko-energetska pothranjenost (PEP). Brojne studije upućuju na to da je PEP tijesno povezan s lošim kliničkim ishodom i da

dovodi do povećane stope hospitalizacija i smrtnosti bubrežnih bolesnika (1-3). Dobar opći status bolesnika koji je u velikoj mjeri uvjetovan i nutritivnim statusom omogućava pravodobno planiranje daljnje skrbi, eventualnih promjena metode nadomjesne bubrežne terapije i osigurava najpovoljniji ishod za bolesnika. Primjerice, bolesnik koji je odgovarajuće pripremljen za transplantaciju može očekivati povoljan ishod i brži



Sl. 1. Konceptualni model etiologije i posljedica proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (modificirano prema Ikizler i sur. uz dozvolu). PEP, proteinsko-energetska pothranjenost; IR, rezistencija na inzulin; HPT, hiperparatireoidizam; HR, hormon rasta

oporavak od bolesnika koji u takav postupak ulazi neodgovarajućeg nutritivnog statusa.

Zbog složenosti etiologije PEP u prevenciji i liječenju treba koristiti integrirani pristup, kojim će se ograničiti gubitak proteina i energije, povrh terapija kojima će se izbjegavati daljnji gubici i popuniti već smanjene rezerve (4). Jedan od najznačajnijih radova iz ovog područja za bolesnike na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji je članak Ikizlera i sur. koji prikazuje algoritam za prevenciju i liječenje PEP u bolesnika s KBB (5).

KAKO PREVENIRATI PROTEINSKO ENERGETSKU POTHRANJENOST?

Bolesnici s KBB, osobito oni na nadomjesnom liječenju dijalizom, imaju nedostatan unos proteina i energije hranom (6-8). Neprimjereni unos hranjivih tvari može biti posljedica anoreksije, različitih komorbiditeta koji utječu na funkciju probavnog sustava, depresije, socijalno-ekonomske situacije i izoliranosti bolesnika, no jednako tako i preranog osjećaja sitosti zbog unosa infuzijske tekućine i apsorpcije glukoze pri peritonejskoj dijalizi (PD). Osim neodgovarajućeg unosa proteina i energije, bolesnici su izloženi dodatnom gubitku nutritivnih tvari tijekom postupka dijalize (9,10). Na sl. 1 je prikazan model etiologije i posljedica prote-

insko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (5).

Preporuke za unos hranjivih tvari i minerala iznesene su u tablici 1, prilagođenoj prema radu Ikizlera i sur. (5). U klinički stabilnih bolesnika s KBB stadija 3-5, koji se ne podvrgavaju dijalizi, unosom proteina od 0,6 do 0,8 g/kg idealne tjelesne težine na dan i energije od 30 do 35 kcal/kg idealne tjelesne težine na dan u hrani, mogu se sačuvati njihove rezerve proteina (11,12). Najmanje 50 % unesenih proteina mora biti onih visoke biološke vrijednosti. U starijih bolesnika s KBB i i načinom života koji podrazumijeva manje kretanja prihvatljiv je i unos energije od 30 kcal/kg tjelesne težine/dan.

Nadomjesno liječenje dijalizom

Iako je dobro poznato koliko je važna kvalitetna i odgovarajuća doza dijalize na ishode kod bolesnika s KBB, tek su rijetke studije procjenjivale učinak doze dijalize na pokazatelje uhranjenosti. Rezultati studije NCDS (engl. *National Cooperative Dialysis Study*) pokazali su povezanost između manjeg unosa proteina i većih srednjih koncentracija ureje prije i nakon dijalize, što upućuje na povezanost između nedostatne doze dijalize i anoreksije (13). U anuričnih bolesnika na PD također se pokazalo da povećanje doze dijalize poboljša-

Tablica 1.

Preporučeni minimalni unos proteina, energije i minerala u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću i onih na liječenju dijalizom. U starijih te manje pokretnih odraslih osoba preporučeni unos energije je 30 kcal/kg/dan. Sve se preporuke odnose na idealnu tjelesnu težinu.

	KBB stadij 3-5	KBB 5D (HD)	KBB 5D (PD)
Proteini	0,6 - 0,8 g/kg/dan	>1,2 g/kg/dan	>1,2 g/kg/dan Peritonitis: 1,5 g/kg
Energija	30 - 35* kcal/kg/dan	30 - 35* kcal/kg/dan	30 - 35* kcal/kg/dan uključujući kcal iz dijalizata
Natrij	80 - 100 mmol/dan	80 - 100 mmol/dan	80 - 100 mmol/dan
Kalij	<1 mmol/kg ako je povišen	<1 mmol/kg ako je povišen	Obično nije problem
Fosfor	800 - 1000 mg uz sredstva za vezanje ako je povišen	800 - 1000 mg uz sredstva za vezanje ako je povišen	800 - 1000 mg uz sredstva za vezanje ako je povišen

*Temelji se na razini tjelesne aktivnosti.

va unos hranjivih tvari i nutritivni status (14). Studija HEMO (engl. *Hemodialysis study*) nije uspjela pokazati učinak veća doze dijalize na nutritivni status bolesnika na hemodijalizi u usporedbi sa standardnom dozom dijalize. Studija ADEMEX (engl. *Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico*) provedena na bolesnicima koji se liječe PD također nije pokazala značajnu razliku u biljezima nutritivnog statusa između kontrolnih ispitanika i onih s visokim klirensom (15). Trenutno nemamo dokaza da se povećavanjem doze dijalize iznad tih ciljnih vrijednosti nutritivni status može dalje poboljšati. Ipak, treba naglasiti da veliki broj bolesnika ne doseže ciljne vrijednosti doze dijalize, što se osobito odnosi na pothranjene bolesnike koji nerijetko imaju probleme i od strane vaskularnog pristupa za dijalizu. Uporaba visokoprotčnih membrana pokazala se korisnom u bolesnika s dijabetesom i onih sa serumskim albuminima < 40 g/l u studiji MPO (engl. *Membrane Permeability Outcome Study*), ali ne i u studiji HEMO (16,17).

Kliničko iskustvo nam pokazuje da dobro dijalizirani bolesnici imaju bolji apetit, optimalno održavanje tjelesne težine, te bolju kvalitetu života. Prilikom određivanja doze dijalize, osim brojčanih pokazatelja, treba voditi računa o individualnoj prilagodbi svakom bolesniku s obzirom na životni stil, prehrambene navike i aktualne kliničke probleme.

ISPRAVLJANJE METABOLIČKIH POREMEĆAJA

Metabolička acidoza je jedan od kardinalnih znakova KBB koji pospješuje razvoj PEP pojačavajući katabolizam proteina u mišićima putem supresije signalnog puta inzulin/IGF-1 i aktivacijom sustava ubikvitin-proteasom (18), kao i stimuliranja oksidacije esencijalnih aminokiselina (19). Porast serumskog bikarbonata poboljšava unos proteina i energije hranom, povećava opseg mišića srednjeg dijela nadlaktice i povisuje razinu serumskog albumina te usporava progresiju

KBB tijekom dvije godine u usporedbi s ispitanicima u kojih se razina serumskog bikarbonata održavala na 20 mmol/L. Slijedom toga, razina serumskog bikarbonata u ravnotežnom stanju mora u bolesnika na PD biti veća od 22 mmol/L (20,21). Kako bi se izbjegla alkalozna nakon hemodijalize, koja je u epidemiološkim istraživanjima bila povezana s nepovoljnim ishodima, za takve se bolesnike s PEP preporučuje da ciljna vrijednost bikarbonata prije dijalize bude 22-24 mmol/L (22). I u ovom broju *Acta Medica Croatica* naglašavamo koliko je važno voditi računa o acidobaznom statusu bolesnika, što se u praksi nerijetko zanemaruje.

Sistemna upala i drugi komorbiditeti

Glavni korak u liječenju ustrajne upale je uklanjanje etioloških čimbenika (centralni venski kateteri, neprepoznate infekcije, neodgovarajuća kvaliteta vode za hemodijalizu, imunološka reakcija transplantiranog bubrega čija je funkcija zakazala, ali nije učinjena graftektomija) (23).

Bolesnici s KBB često imaju druge komorbidne bolesti koje mogu nepovoljno utjecati na njihov nutritivni status. Primjerice, bolesnici s dijabetičkom nefropatiom imaju veću incidenciju PEP od onih bez dijabetesa (24).

U bolesnika s KBB su česti gastrointestinalni poremećaji, a uključuju simptome poput dijabetičke gastropareze, insuficijencije gušterače, mučnine i povraćanja, pretjeranog rasta bakterija u crijevu te osjećaja rane sitosti. Nerijetko se susreću i poremećaji rada štitne žlijezde, kao i kardijalna kaheksija, a oba su stanja povezana sa sistemnom upalom i povećanom potrošnjom energije te je njihovo zbrinjavanje nužno za prevenciju PEP (25,26). Začarani krug kardio-renalne kaheksije teško je prekinuti pri čemu je od ključnog značenja rano prepoznavanje problema i brza terapijska intervencija. Socijalna izolacija, depresija i drugi psihički poremećaji također doprinose razvoju PEP (27,28).

LIJEČENJE PROTEINSKO-ENERGETSKOG GUBITKA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU

Oralna i enteralna nadomjesna prehrana

Nadomjesni prehrambeni pripravci su logična sljedeća stepenica u liječenju bolesnika kojima se standardnim pristupom problemu uhranjenosti ne uspijevaju postići zadani ciljevi. Učinkovitost davanja oralnih nadomjesnih pripravaka ispitivala se u brojnim studijama. U metaboličkim je studijama parenteralna (IDPN - od engl. *IntraDialytic Parenteral Nutrition*) i oralna dopunska prehrana (ODP) tijekom dijalize rezultirala usporedivom visokopozitivnom neto ravnotežom na razini cijelog tijela, za razliku od neutralne ili negativne ravnoteže u bolesnika koji nisu dobivali prehranu tijekom dijalize. Anabolički učinci parenteralne primjene prehrambenih tvari izgubili su se u razdoblju nakon dijalize, dok su oralnom primjenom suplemenata postignuti održivi anabolički učinci (29,30).

Izvanredno je važno da se primjenom oralnih nadomjesnih pripravaka osigura dodatnih 7-10 kcal/kg energije na dan i 0,3-0,4 g/kg proteina na dan. Postizanje navedene razine proteina i energije zahtijeva primjenu oralne nadomjesne prehrane dva do tri puta na dan, po mogućnosti jedan sat nakon glavnih obroka.

Studije dizajnirane za ocjenu koristi od oralne primjene nadomjesnih pripravaka za dugoročno poboljšanje ukupnog nutritivnog statusa bolesnika na dijalitičkom liječenju s PEP također su dale ohrabrujuće rezultate. Vrste oralne dopune prehrani uključuju uzimanje redovitih obroka i suplemenata kod kuće ili u jedinici za hemodijalizu te uzimanje aminokiselina u tabletama.

U bolesnika koji ne mogu podnijeti primjenu oralnih nadomjesnih prehrambenih pripravaka oralnim putem može se razmotriti korištenje nazogastričnih sondi, perkutane endoskopske gastrostome ili sondi za jejunostomiju (11,31). Hranjenje na sondu najčešće se koristi pri stanjima poput teške anoreksije ili otežanog gutanja kao posljedice neuroloških bolesti ili bolesti glave i vrata, te u perioperacijskim razdobljima i pri stresu. Specifičnost prehrane kod bubrežnih bolesnika koja u rijetkim teškim slučajevima zahtijeva prehranu putem sonde kako bi se zaobišao opstruirani dio crijeva je sklerozirajući peritonitis. Naša vlastita iskustva s prehranom putem sonde u toj skupini bolesnika su pozitivna.

Meta-analiza učinkovitosti oralne i enteralne primjene suplemenata na kliničke (kvaliteta života, komplikacije, smrtnost), biokemijske (razine serumskog albumina i elektrolita) i nutritivne (unos hrane i antropometrija) ishode koja je uključila 18 studija pokazala je da

dopuna prehrani statistički značajno povećava ukupni unos energije i proteina, a koncentraciju serumskog albumina podiže za prosječno 0,23 g/dL bez štetnih učinaka na status elektrolita (serumski fosfat i kalij) (32).

Parenteralna prehrana za vrijeme dijalize

Parenteralna primjena hranjivih tvari, osobito tijekom postupka hemodijalize, pokazala se sigurnim i prikladnim pristupom za osobe koje ne mogu podnijeti oralnu ili enteralnu prehranu. Više je studija pružilo dokaze o poboljšanju statusa uhranjenosti pri primjeni IDPN (33,34). U situaciji kada je cijena dijalize takva da jedva pokriva osnovne troškove, kao što je u našoj zemlji, glavna zapreka primjeni takvog načina liječenja su visoki troškovi IDPN. Ipak, u svakom većem centru za dijalizu bi se našao tek po koji bolesnik s potrebom za parenteralnom prehranom za vrijeme dijalize, te takve bolesnike treba na odgovarajući način i zbrinuti.

Studija FineS (engl. *French Intradialytic Nutrition Evaluation Study*) je trajala dvije godine i uključivala je 186 ispitanika s PEP koji su primali IDPN tijekom prve godine dana uz ODP ili samo ODP (35). Kontrolne skupine nije bilo zbog etičkih razloga. Primjena IDPN *per se* nije dovela do poboljšanja dvogodišnjeg preživljenja. S druge strane, u obje je skupine uočen porast indeksa tjelesne mase, serumskog albumina i prealbumina te 54 %-tno poboljšanje dvogodišnjeg preživljenja uz smanjenje broja hospitalizacija. To je prvo prospektivno istraživanje koje je pokazalo da povećanje serumskog prealbumina tijekom nadomjesnog oralnog nutritivnog liječenja pozitivno utječe na preživljenje pothranjenih bolesnika na liječenju redovitim hemodijalizom.

Primjena oralnih nadomjesnih pripravaka ili parenteralne prehrane tijekom dijalitičkog liječenja bolesnika s PEP ukazuju na sljedeće:

- Nutritivni odgovor na terapiju u izravnoj je korelaciji s početnom težinom PEP.
- Nutritivni odgovor na terapiju u izravnoj je korelaciji s količinom primijenjenih nutrijenata.
- Sistemni upalni odgovor u podlozi ne ometa povoljne učinke dopune prehrani.
- Dijabetičari se razlikuju po odgovoru na nutritivnu terapiju te je stoga potrebno primijeniti individualizirani pristup.
- Način primjene nutritivnih suplemenata (oralno ili parenteralno) ne utječe značajno na odgovor na terapiju sve dok se osiguravaju jednake i primjerene količine proteina i kalorija.
- Optimalne ciljne vrijednosti unosa proteina i energije hranom iznose, redom, >1,2 g/kg/dan i >35 kcal/kg/dan.

- Rutinski pokazatelji nutritivnog statusa, poput serumskog albumina i prealbumina mogu se koristiti kao surogatni biljezi ne samo za nutritivni status već i za broj hospitalizacija, kardiovaskularne ishode te preživljenje.

Davanje aminokiselina u dijalizatu bolesnicima na PD dalo je proturječne rezultate (36-38). Značajnije poboljšanje uočeno je u bolesnika s hipoalbuminemijom (37). Potencijalne komplikacije pri primjeni aminokiselina u dijalizatu ostaju porast koncentracija ureje s posljedičnim pogoršanjem uremijskih simptoma te metabolička acidoza.

Anabolički steroidi i hormoni

Anabolički steroidi stimuliraju sintezu mišićnih proteina poticanjem izraženosti mRNA za androgenske receptore skeletnih mišića i povećavanjem unutarstaničnog sadržaja aminokiselina nastalih razgradnjom proteina (39). Primjenom suprafizioloških doza testosterona, napose u kombinaciji s treningom za jačanje snage, povećavaju se masa tijela bez masti i veličina i snaga mišića (40). Treba naglasiti da su u studijama u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom zabilježene brojne komplikacije, uključujući kardiomiopatiju, hepatocelularni karcinom, hiperkoagulabilnost, neredovite menstruacije, virilizaciju i hirzutizam u žena, atrofiju testisa i neplodnost u muškaraca te slučajeve iznenadne smrti (41). Zbog toga se ne preporučuje primjena anaboličkih steroida duža od šest mjeseci i to uz oprez.

Korištenje hormona rasta je moguće, ali se prije svega preporučuje u djece u kojih je prisutna stečena rezistencija na hormon rasta.

Fizička aktivnost

Tjelovježba u bolesnika s KBB povećava sadržaj mRNA za IGF-I i IGF-II u mišićima, te povećava oksidacijski kapacitet mišića i broj satelitskih stanica potrebnih za regeneraciju mišićnih vlakana (42). Unatoč dokazanoj učinkovitosti tjelovježbe u zdravih osoba starije životne dobi i onih s pojedinim kroničnim bolestima, studije u bolesnika s KBB nisu pokazale konzistentno poboljšanje biljege mišićne mase (43-45).

Učinci tjelovježbe, poput poboljšanja kvalitete, kvantitete i snage mišića te fizičkog funkcioniranja u bolesnika s KBB se ne opažaju konzistentno, što može biti granična metoda za procjenu sastava tijela, ali i neprikladnog intenziteta i/ili trajanja vježbi.

Prema iskustvu liječnika koji vode centre s dostupnim programom tjelovježbe, atmosfera u centru je značajno bolja, a bolesnici zadovoljniji nakon što je uveden program vježbanja. Pokazana je važnost ispravljanja depresije nakon tjelovježbe, a to se može primijeniti i na bolesnike s KBB u kojih je ovaj psihički entitet često prisutan, poglavito u terminalnom stadiju.

Stimulatori apetita i protuupalni lijekovi

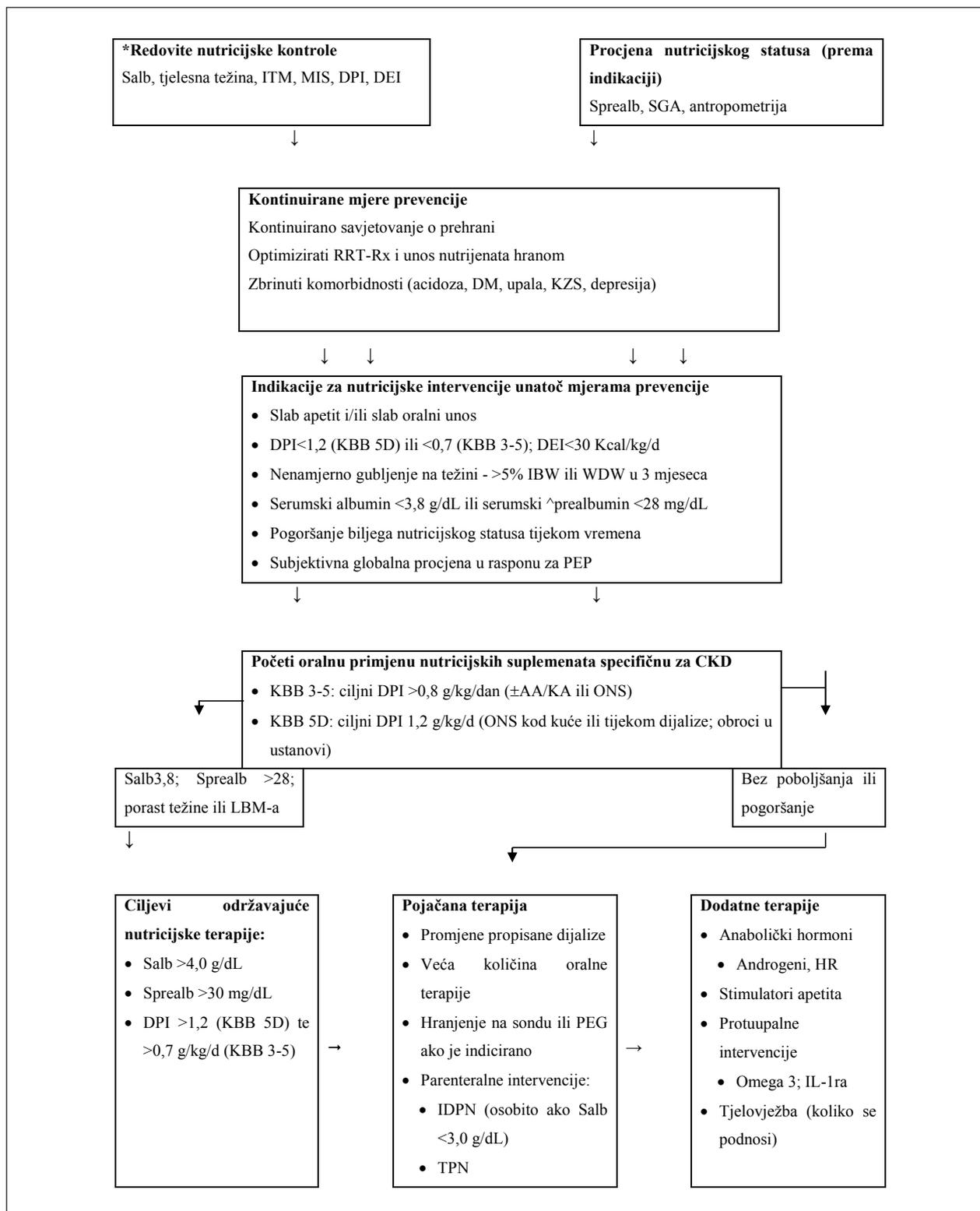
Apetit se može stimulirati različitim pripravcima kao što su grelin, ciproheptadin, megesterol acetat, dronabinol i melatonin. Koriste se u drugim bolestima s izraženim kataboličkim procesima, ali tek su u bolesnika s KBB djelomično ispitani (46). U bolesnika na dijalizi megesterol acetat može stimulirati apetit i inducirati mali porast serumskog albumina, no to nije pokazano u velikim randomiziranim prospektivnim pokusima. Grelin je ispitivao oreksigeni peptid koji se oslobađa ponajviše iz želuca, a povećava apetit i ispravlja energetske ravnoteže. Iako su u bolesnika s KBB nađene povišene razine grelina, pokazalo se da njegova supkutana primjena dovodi do višestrukog povećanja koncentracije u plazmi i poboljšava kratkoročni unos energije u bolesnika na redovitoj hemodijalizi s blagim do umjerenim PEP (47). To ukazuje na mogućnost postojanja rezistencije na grelin u toj skupini bolesnika.

Životinjski modeli pokazuju učinkovitost čitavog niza protuupalnih lijekova (primjerice pentamidina) na poboljšanje nutritivnog statusa, no za sada nema dokaza o učinkovitosti navedenog oblika liječenja u ljudi. Traže se za novim terapijskim pristupima koji bi uključivali suzbijanje upale kao važnog čimbenika za razvoj PEP.

Na sl. 2. je prikazan algoritam pristupa bolesniku s pothranjenosti prilagođen prema radu Ikizlera i sur. (5).

Cjeloviti pristup liječenju proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

Odgovarajuće liječenje PEP započinje onim što je uvijek najbolje za bolesnika – prevencijom. Prevencija PEP treba započeti još u predzavršnom stadiju KBB, zbog čega je naše Društvo protivnik dijete s vrlo niskim unosom bjelancevina, a to se osobito odnosi na potencijalne kandidate za transplantaciju bubrega. Naime, takve se bolesnike, čak ako se i uspije postići odgoda početka liječenja dijalizom, dovodi u nepovoljan položaj zbog razvoja pothranjenosti, lošeg općeg stanja i imunološkog deficita. To zahtijeva dugotrajni oporavak nakon početka dijalitičkog liječenja, a u svr-



Sl. 2. Predloženi algoritam nutritivskog zbrinjavanja i potpore bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolešću (modificirano prema Ikizler i sur, uz dozvolu). *Najmanje svaka tri mjeseca, preporučuje se kontrola jednom mjesečno. Samo za bolesnike s terminalnom bubrežnom bolešću bez rezidualne bubrežne funkcije. Kratice: Salb, serumski albumin (mjeren bromokrezol zelenilom); ITM, indeks tjelesne mase; MIS, malnutricija-upala skor; DPI, unos proteina hranom; DEI, unos energije hranom; Sprealb, serumski prealbumin; SGA, subjektivna globalna procjena; RRT-Rx, propisivanje bubrežne nadomjesne terapije; DM, dijabetes; KZS, kronično zatajivanje srca; KBB, kronična bubrežna bolest; PEP, proteinsko-energetska pothranjenost; LBM, masa tijela bez masti; ONS, oralni nutritivski suplement; PEG, perkutana endoskopska gastrostoma; IDPN, parenteralna prehrana tijekom dijalize; TPN, totalna parenteralna prehrana; HR, hormon rasta; IL-1ra, antagonist receptora za interleukin-1.

hu postizanja boljeg općeg i stanja uhranjenosti prije transplantacije bubrega te primjenu imunosupresijske terapije. Dobro pripremljen bolesnik koji je na odgovarajući način praćen prije dijalize i adekvatno obrađen za stavljanje na Listu čekanja za transplantaciju bubrega ne treba "oporavak" tijekom liječenja dijalizom, nego odmah može u postupak transplantacije.

Naizgled je kontradiktorna prehrana s povećanim unosom proteina u bolesnika na dijalizi zbog problema visokog fosfora. Navedeni se problem može jednostavno riješiti u velikog dijela bolesnika povećanjem doze vezača fosfora i individualiziranjem propisane terapije prema vrsti obroka koju bolesnik uzima.

Ispravljanje anemije poboljšava i apetit, a dobra uhranjenost i izostanak sistemske upale poboljšavaju odgovor na terapiju eritropoetinom.

Svi navedeni čimbenici pokazuju koliko je izražena međuovisnost ispravljanja različitih poremećaja koji se javljaju u sklopu KBB zbog postizanja primarnog cilja – poboljšanja kvalitete života i preživljenja bolesnika.

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju je stava da svakom bolesniku treba pristupiti individualno, omogućiti mu najbolju trenutno dostupnu skrb i djelovati cjelovito u prevenciji i liječenju PEP.

TRENTAČNO STANJE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Broj bolesnika na nadomjesnoj bubrežnoj terapiji u Republici Hrvatskoj tijekom posljednjih nekoliko godina stagnira (48). Nakon eksponencijalnog porasta broja bolesnika koji se pratio tijekom proteklog desetljeća, sada se broj novopridošlih bolesnika na dijalizi smanjuje. To je u velikoj mjeri posljedica sve boljeg zbrinjavanja bolesnika sa šećernom bolesti, ali i hipertoničara. Ono što nas treba brinuti je status bolesnika u času kada kreću s nadomjesnom bubrežnom terapijom. Nemamo podatke o njihovoj uhranjenosti, vremenu potrebnom da uspostave nutritivnu ravnotežu nakon dugotrajne niskoproteinske dijeta te podataka o utjecaju statusa uhranjenosti na ishod liječenja (učestalost hospitalizacija, transplantacija, preživljenje). Nedovoljno se bavimo nutritivnim statusom i upravo u tom području postoji najveća potreba za izobrazbom nefrologa te ostalih struka koje se bave liječenjem bolesnika s KBB. Održavanje tečajeva trajne izobrazbe je dobar put prema ostvarenju toga cilja. U pripremi je priručnik o prehrani za bolesnike, ali i smjernice Društva koje će olakšati rad liječnicima koji sudjeluju u liječenju ove skupine bolesnika.

ZAKLJUČAK

Bolesnici s KBB izloženi su nizu kataboličkih procesa zbog čega je od kritične važnosti održati unos proteina i energije hranom u skladu s trenutnim potrebama bolesnika. Neophodno je voditi računa o svim nenutritivnim oblicima liječenja koji mogu poboljšati status uhranjenosti. Integrirani pristup treba obuhvatiti modulaciju prehrane, tjelovježbu, uz eventualnu primjenu anaboličkih hormona i ostalih specifičnih prehrambenih tvari.

Održavanjem optimalnog nutritivnog statusa možemo postići bolje preživljenje i manji broj hospitalizacija što je prepoznao i zakonodavac omogućivši našim bolesnicima peroralnu nadomjesnu terapiju na račun nacionalnog zavoda za zdravstveno osiguranje.

LITERATURA

1. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J i sur. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 391-8.
2. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299-307.
3. K/DOQI- NKFDOQIN. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S1-140.
4. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2307-14.
5. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H i sur. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; doi: 10.1038/ki.2013.147, u tisku.
6. Rocco MV, Parandi L, Burrows JD i sur. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am J Kidney Dis* 2002; 39: 245-56.
7. Kloppenburg WD, de Jong PE, Huisman RM. Low calorie intake in dialysis patients: an alternative explanation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1202-4.
8. Wang AY, Sanderson J, Sea MM i sur. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 834-41.
9. Wright M, Woodrow G, O'Brien S i sur. Disturbed appetite patterns and nutrient intake in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23: 550-6.

10. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 830-7.
11. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G i sur. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28: 401-14.
12. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S66-70.
13. Schoenfeld PY, Henry RR, Laird NM, Rixe DM. Assessment of nutritional status of the national cooperative dialysis study population. *Kidney Int* 1983; 23: 80-8.
14. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Naish PF, Russell GI. Analysis of the effects of increasing delivered dialysis treatment to malnourished peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1743-54.
15. Paniagua R, Amato D, Vonesh E i sur. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-20.
16. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK i sur. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 2010-9.
17. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T i sur. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 645-54.
18. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97: 1447-53.
19. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Goodship THJ. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 632-7.
20. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 9: 2075-84.
21. Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H i sur. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1089-95.
22. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 70-8.
23. Goldstein SL, Ikizler TA, Zappitelli M, Silverstein DM, Ayus JC. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney Int* 2009; 76: 1063-9.
24. Cano NJ, Roth H, Aparicio M i sur. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int* 2002; 62: 593-601.
25. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 227-52.
26. Cuppari L, de Carvalho AB, Avesani CM, Kamimura MA, Dos Santos Lobao RR, Draibe SA. Increased resting energy expenditure in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2933-9.
27. Jhamb M, Argyropoulos C, Steel JL i sur. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1779-86.
28. Riezebos RK, Nauta KJ, Honig A, Dekker FW, Siegert CE. The association of depressive symptoms with survival in a Dutch cohort of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 231-6.
29. Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS i sur. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E954-65.
30. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3149-57.
31. Cockram DB, Hensley MK, Rodriguez M i sur. Safety and tolerance of medical nutritional products as sole sources of nutrition in people on hemodialysis. *J Ren Nutr* 1998; 8: 25-33.
32. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D i sur. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 387-405.
33. Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. The association of intradialytic parenteral nutrition with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 912-20.
34. Mortelmans AK, Duym P, Vanderbroucke J i sur. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients: A prospective long-term study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 90-5.
35. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Leverve XM; French Study Group for Nutrition in Dialysis. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2583-91.
36. Garibotto G, Sofia A, Canepa A i sur. Acute effects of peritoneal dialysis with dialysates containing dextrose or dextrose and amino acids on muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 557-67.
37. Jones M, Hagen T, Boyle CA i sur. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 761-9.
38. Tjiong HL, van den Berg JW, Wattimena JL i sur. Dialysate as food: combined amino acid and glucose dialysate improves protein anabolism in renal failure patients on automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1486-93.
39. Fouque D, Guebre-Egziabher F, Laville M. Advances in anabolic interventions for malnourished dialysis patients. *J Ren Nutr* 2003; 13: 161-5.
40. Bhasin S, Storer TW, Berman N i sur. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1-7.
41. Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs* 2004; 64: 725-50.

42. Wang XH, Du J, Klein JD, Bailey JL, Mitch WE. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int* 2009; 76: 751-9.
43. Kopple JD, Wang H, Casaburi R i sur. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2975-86.
44. Cheema B, Abas H, Smith B i sur. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1594-601.
45. Perkins RM, Aboudara MC, Uy AL, Olson SW, Cushner HM, Yuan CM. Effect of pentoxifylline on GFR decline in CKD: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 606-16.
46. Yeh S, Wu SY, Levine DM i sur. Quality of life and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate: correlation between cytokine levels and nutritional status, appetite in geriatric patients with wasting syndrome. *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 246-51.
47. Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ i sur. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009; 76: 199-206.
48. <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm>, pristupljeno 19.9.2013.g.

S U M M A R Y

HOW TO PREVENT PROTEIN-ENERGY WASTING IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE – POSITION STATEMENT OF THE CROATIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, S. RAČKI¹, P. KES, D. LJUTIĆ², B. VUJIČIĆ¹, V. LOVČIĆ³, L. ORLIĆ¹, I. PRKAČIN⁴, J. RADIĆ², M. JAKIĆ⁵, D. KLARIĆ⁶ and M. GULIN⁷

Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, ¹Rijeka University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka, ²Split University Hospital Center, Department of Nephrology, Split, ³Bjelovar General Hospital, Department of Nephrology, Bjelovar, ⁴Merkur University Hospital, Department of Intensive Care, Zagreb, ⁵Osijek University Hospital Center, Department of Nephrology, Osijek, ⁶Zadar General Hospital, Department of Nephrology, Zadar, and ⁷Šibenik General Hospital, Department of Nephrology, Šibenik, Croatia

Protein-energy wasting (PEW) is a frequent problem in patients with end-stage renal disease, which is associated with adverse outcome. Risk factors for development of PEW in dialysis patients include anorexia, limitations in food intake due to problems with mineral metabolism (hyperphosphatemia, hyperkalemia). Prevention of PEW in dialysis population demands different therapeutic measures to correct abnormalities and to prevent loss of energy and proteins. Therapeutic approach should be individualized based on the specific problems of each patient in order to correct metabolic problems and to optimize food intake. In patients with inability to maintain nutritional status with standard oral feeding, other measures which include oral nutrition supplements and intradialytic parenteral feeding should be applied. Anabolic steroids, growth hormone and adequate oral nutritional supplements, together with physical activity may prevent further catabolism and correct abnormalities. Appetite stimulators, anti-inflammatory interventions and anabolic drugs seem promising; however, their efficacy should be investigated in future clinical trials.

Key words: nutrition, dialysis, protein-energy wasting, oral dietary supplements

ŠTO BI LIJEČNICI TREBALI ZNATI O BIOLOŠKI SLIČNIM LIJEKOVIMA?

PETAR KES, INES MESAR, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ i SANJIN RAČKI¹

Klinički bolnički centar Zagreb, Interna klinika, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb i ¹Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka, Hrvatska

Bioški lijek je lijek koji sadrži jednu ili više djelatnih tvari proizvedenih ili izlučenih iz biološkog izvora. Neki od njih mogu biti od ranije prisutni u ljudskom tijelu, primjeri čega uključuju proteine kao što su inzulin, hormon rasta ili eritropoetin. Bioški sličnim lijekom nazivamo onaj medicinski proizvod koji je kopija originalnog odobrenog lijeka kojemu je istekao patent. Za bioški slične lijekove vrijede stroga pravila: 1. Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i učinkovitosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza; 2. Bioški slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezane s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom; 3. Svaki bioški sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova; 4. Za bioški slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.

Ključne riječi: bioški lijek, bioški slični lijek, učinkovitost, sigurnost

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju
Interna klinika
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kespetar@net.hr

UVOD

Biotehnologija u zdravstvu se izuzetno brzo razvija. Ova grana farmaceutske industrije može odigrati bitnu ulogu u kreiranju zdravstvene zaštite pojedinca i liječenju do sada smrtonosnih bolesti. Između ostalog, biološkim lijekovima se danas liječe reumatoidni artritis, juvenilni artritis, ankilozirajući spondilitis, psoriatični artritis, psorijaza, Crohnova bolest, uveitis, astma, šećerna bolest, kronično popuštanje srca, multipla skleroza i neke druge bolesti. U kliničkim istraživanjima ispituje se djelovanje monoklonalnih protutijela na limfome, leukemiju, melanome i tumore različitih organskih sustava. U sljedećem desetljeću, ako ne i ranije, od bioloških lijekova se očekuje da postanu najvažnija ekonomska i terapijska sastavnica farmaceutskog tržišta. Prema procjenama, do 2016. god. 8 od prvih 10 rangiranih farmaceutskih proizvoda biti će monoklonalna protutijela ili rekombinirani lijekovi.

Bioški sličnim nazivamo onaj medicinski proizvod koji je kopija originalnog odobrenog lijeka kojemu je

istekao patent. Bioslični lijekovi mogu se odobravati od 2005. godine. U Europskoj uniji odobreno je nekoliko bioški sličnih lijekova, a među njima su somatotropini, filgrastimi i epoetini. Trenutno su u izradi smjernice o kliničkom i predkliničkom programu razvoja bioški sličnih lijekova. U Sjedinjenim Američkim Državama nedavno su objavljene smjernice o specifičnom postupku odobrenja bioški sličnih lijekova za kliničku upotrebu. Osnovana je i radna skupina EMA-e u suradnji sa američkim FDA da bi se osigurao globalni razvoj bioški sličnih lijekova. U Europi postupak prihvaćanja bioški sličnih lijekova puno je sporiji od očekivanog čemu vjerojatno doprinosi strah od neučinkovitosti i sigurnosti u odnosu na originalan lijek kako od liječnika tako i od bolesnika (1). Ulaskom Hrvatske u Europsku uniju i na našem su se tržištu pojavili bioški slični lijekovi što su pozdravili Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) i Ministarstvo zdravlja budući da su njihove cijene niže i do 30 %. Kako je riječ o kategoriji posebno skupih lijekova koji se bolesnicima daju u bolnicama, isti se nabavljaju

putem javnog natječaja. Zbog nižih cijena može se očekivati uporaba sve većeg broja biološki sličnih lijekova.

BIOSLIČNI LIJEKOVI - POSEBNOSTI

Biološki lijek je lijek koji sadrži jednu ili više djelatnih tvari proizvedenih ili izlučenih iz biološkog izvora. Neki od njih mogu biti od ranije prisutni u ljudskom tijelu, primjeri čega uključuju proteine kao što su inzulin, hormon rasta ili eritropoetin. Djelatne tvari bioloških lijekova su veće i složenije od onih za nebiološke lijekove. Jedino živi organizmi mogu proizvesti takvu složenost. Njihova složenost kao i način proizvodnje mogu dovesti do određenih razlika u molekulama iste djelatne tvari, posebice u različitim serijama lijeka.

Biološki sličan lijek je biološki lijek koji je razvijen da bi bio sličan nekom postojećem biološkom lijeku ("referentni lijek") (2). Biološki slični lijekovi nisu isto što i generički lijekovi, koji imaju jednostavnije kemijske strukture te se smatraju istovjetnima svojim referentnim lijekovima. Djelatna tvar biološki sličnog lijeka i njegova referentnog lijeka u osnovi je ista biološka tvar, premda mogu postojati manje razlike zbog njihove složene prirode i postupka proizvodnje. Kao i referentni lijek, i biološki sličan lijek ima određeni stupanj prirodne varijabilnosti. Kod odobrenja se potvrđuje da varijabilnost i razlike između samog lijeka i njegova referentnog lijeka ne utječu na njegovu sigurnost ili učinkovitost. Za *generik* je dovoljna kemijska identifikacija te dokaz o sličnom farmakokinetičkom profilu odnosno bioekvivalenciji u odnosu na originator. Za razliku od generika, biološki slični lijekovi moraju biti podvrgnuti daleko složenijoj usporedbi s referentnim proizvodom da bi se sa sigurnošću utvrdila njegova kemijska i biološka svojstva, učinkovitost i sigurnost. Važno je naglasiti da je postupak kontrole za biološki slične lijekove gotovo jednak onom koji se provodi prilikom promjena u proizvodnji referentnog lijeka a za koji smjernice i iskustvo u proizvodnji već postoje. No s obzirom da će biološki sličan lijek proizvoditi drugi proizvođač dokazivanje biološke sličnosti je ponekad i mnogo zahtjevnije u odnosu na referentni lijek prilikom promjena u postupku proizvodnje (3).

Odobreni biološki slični lijek obično se koristi u istoj dozi za liječenje istih bolesti. Ako postoje posebna ograničenja koje je potrebno uzeti u obzir kod uzimanja referentnog lijeka isto se obično primjenjuje i na biološki sličan lijek. U cilju razvoja biološki sličnih lijekova nije bolesnikova dobrobit s obzirom da je ona već ostvarena originalnim lijekom, već je cilj dokazati visoku razinu sličnosti i sigurnosti u odnosu na referentni proizvod (4).

Biološki slični lijekovi obično se odobravaju nekoliko godina nakon odobrenja referentnog lijeka. U tom razdoblju referentni lijek koristi razdoblje zaštite, tijekom kojega se ne mogu odobravati bioslični lijekovi. Nadležno regulatorno tijelo primjenjuje stroge kriterije u svojoj ocjeni ispitivanja gdje se uspoređuje kakvoća, sigurnost i učinkovitost dvaju lijekova. Ispitivanja kakvoće uključuju opsežne usporedbe strukture i biološke aktivnosti njihovih djelatnih tvari, dok bi ispitivanja sigurnosti i učinkovitosti trebala pokazati kako nema znatnih razlika među njihovim koristima i rizicima, uključujući i rizik od imunoloških reakcija. Biološki slični lijekovi proizvode se na temelju istih standarda kao i drugi lijekovi, a regulatorna tijela provode redovite inspekcije pogona (1).

Nakon izdavanja odobrenja, sigurnost biološki sličnih lijekova se neprekidno kontrolira. Svaka tvrtka mora uspostaviti sustav nadzora nuspojava prijavljenih za svoje lijekove. Pacijenti također mogu sami prijaviti sumnju na nuspojavu. Regulatorna tijela ocjenjuju prikupljene podatke o sigurnosti kao i sustav nadzora sigurnosti tvrtke. Kada se pojave signali u pogledu sigurnosnih pitanja, regulatorna tijela provode istragu i poduzimaju odgovarajuće radnje. Europska agencija za lijekove ocjenjuje bioslične lijekove za potrebe odobranja. Ocjene Agencije ne uključuju preporuke o tome bi li biološki slični lijek trebalo koristiti umjesto njegova referentnog lijeka ili obrnuto. Za prijelaz s jednog biološkog lijeka na drugi liječnik treba prethodno upoznati bolesnika sa značajkama toga lijeka, mogućim boljitkom i nuspojavama.

BIOSLIČNI LIJEKOVI - DVOJBE

Česte dvojbe oko upotrebe biološki sličnih lijekova obično pokreću kliničari putem stručnih društava, a prije svega se odnose na njihovu kvalitetu, sigurnost i mogućnost da nadomjeste referentni proizvod. Postoje dvojbe o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti u određenim indikacijama za koje ne postoje formalna klinička istraživanja na biološki sličnim lijekovima. S druge strane, strah od lošije kvalitete biološki sličnih lijekova, odnosno njihovo poimanje kao lijekova nižeg standarda, nije utemeljen jer proizvodni proces za biološki sličan lijek mora udovoljavati zahtjevima kvalitete kao i za svaki drugi biološki proizvod (5). Proizvodni proces mora uključivati visoku razinu znanja i tehnologije koji mogu biti čak i napredniji od one kojom je proizveden originator. Opširna usporedba kemijskih i funkcionalnih značajki biološki sličnih lijekova u odnosu na originator je ključna za njihov razvoj. Nedavna istraživanja u EU su to potvrdila (6). Ipak, izreka "*slični no ne identični*" podupire nesigurnost u biološki slične lijekove. Treba uzeti u obzir da u svijetu biotehnologije

tako nešto nije nepoznanica ako uzmemo u obzir da ni svaka serija originalnog lijeka nije identična, što se pak uzima kao normalno, ali je razlog strogim kontrolama koje se provode nad svakom novom serijom određenog lijeka. Biološki slični lijekovi su osmišljeni pomoću suvremene tehnologije da se gotovo u potpunosti podudaraju s molekulskom strukturom originatora. Na njihovu učinkovitost mogu imati utjecaja male razlike, no to se obično otkriva vrlo rano tijekom razvoja s obzirom na opširnost kemijskih i funkcionalnih ispitivanja kroz koja prolaze biološki slični lijekovi tijekom razvoja. Mogu se prihvatiti sve razlike u građi biološki sličnog lijeka u odnosu na referentni lijek, ako su potkrijepljene dokazima da ne utječu na kliničku učinkovitost lijeka.

Za biološki slične lijekove potrebna je opsežna obrada podudarnosti s originalnim proizvodom koja uključuje i učinkovitost u ljudi kao i sigurnosni profil lijeka. Na temelju sličnosti pokazane s referentnim proizvodom biološki slični lijekovi se mogu pozivati na sigurnosni profil originalnog proizvoda, a stroga ispitivanja biološke aktivnosti, farmakokinetike i učinkovitosti bi trebala pokazati slični postotak nuspojava kod originalnog proizvoda i biološki sličnog lijeka (6). Rizik otkrivanja novog neočekivanog događaja nakon licenciranja je mnogo manji za biološki slični lijek nego za novu ili promijenjenu originalnu molekulu.

Najveći je problem imunocitogenetika, a pogotovo u bioloških lijekova kod kojih se imunološki odgovor može povezati s ozbiljnim nuspojavama (najčešće spominjan primjer je aplazija crvene krvne loze uzrokovana križnom reakcijom protutijela na eritropoetin). Na imunocitogenetiku utječu bolesnik, bolest i lijek. Kako su utjecaj bolesti i bolesnika od ranije poznati iz iskustva s originalnim proizvodom ne moraju se ponovno ispitivati za biološki slični lijek. Pozornost se mora usmjeriti na biološki slični lijek odnosno promjene u građi njegove molekule. Većina tih osobina provjerena je najmodernijim analitičkim metodama. No, usprkos tome čak i minimalne razlike mogu imati utjecaj na imunocitogenetiku, koji se ne mogu predvidjeti analitičkim modelima i ispitivanjima na životinjama. Podatci o imunocitogenetici u ljudi potrebni su prije licenciranja da bi se isključila moguća razlika između originatora i biološki sličnog lijeka. U slučaju niske incidencije imunološkog odgovora, prije izdavanja licence za uporabu potrebne su dodatne analize da otkriju fine razlike u potencijalu imunocitogenetskog odgovora (7). Treba naglasiti da je imunocitogenetika problem kod svih bioloških lijekova, a ne samo biološki sličnih lijekova.

Potreban je strogi postmarketinški nadzor koji uključuje i postmarketinška istraživanja koja trebaju dokazati sigurnost biološki sličnih lijekova. Postmarke-

tiško praćenje je posebno smišljeno kako bi najbolje ocijenilo preostale možebitne rizike između originatora i biološki sličnog lijeka. Biološki slični lijek treba biti učinkovit kao i referentni proizvod. Postoji dvojba oko uporabe biološki sličnih lijekova u indikacijama ili kod određenih populacija bolesnika za koji su odobreni na temelju ekstrapolacije podataka o učinkovitosti originalne molekule, ali bez službenog ispitivanja. To se posebno odnosi na uporabu biološki sličnih faktora rasta kod mobilizacije matičnih stanica ili uporabe epoetina kod bolesnika s tumorom. Sve su veće dvojbe i u drugim specijalnostima poput reumatologije, dermatologije i gastroenterologije oko daljnje uporabe biološki sličnih antiupalnih monoklonskih protutijela koja su odobrena samo na temelju ekstrapolacije podataka. Mora biti jasno da se *biološki sličan lijek za razliku do kemijski generičke molekule ne može odmah koristiti za sve indikacije u kojima se koristi referentni proizvod* i da svaka ekstrapolacija podataka zahtijeva razumno znanstveno obrazloženje. Mora se zadovoljiti nekoliko uvjeta: 1. Sličnost s referentnim proizvodom mora biti uvjerljivo pokazana (usporedna kompatibilnost). Opsežna usporedba fizikalnih i kemijskih svojstava kao i biološka aktivnost biološki sličnog lijeka i originalnog lijeka ovdje imaju temeljnu ulogu, a samo je izrazita sličnost preduvjet za smanjivanje potrebe za kliničkim istraživanjem; 2. Ako se u glavnoj indikaciji pokaže klinička sličnost, tada je moguća ekstrapolacija učinkovitosti i za druge indikacije. Ako je mehanizam djelovanja drugačiji ili nepoznat, bit će potrebne dodatne metode pomoću kojih će se dokazati da biološki sličan lijek ima isti učinak u tim indikacijama; 3. Posljednji preduvjet je i sigurnosni profil biološki sličnog lijeka, što uključuje i minimalni potencijal za imunocitogenetski utjecaj (8). Ekstrapolacija podataka o imunocitogenetici moguća je samo onda kada se dobije iz podataka o visokorizičnim bolesnicima, a kako bi se primjenila u bolesnika s niskim rizikom.

Otvoreno je pitanje automatske zamjene originatora s biološki sličnim lijekom, a bez znanja liječnika koji je propisao lijek. Glavni argument protiv automatske zamjene temelji se na mogućnostima praćenja podrijetla i primjene samog lijeka. Važnost praćenja je prepoznata, posebno kod epoetina, što je uvedeno u upute o propisivanju svih epoetina registriranih u Europskoj uniji. Također, zakonska regulativa o farmakološkoj farmakovigilanciji koja je implementirana u 2012. godini osigurava praćenje medicinskih proizvoda diljem Europe. Postoji i zabrinutost da bi automatske izmjene između biološki sličnih i referentnih proizvoda mogle povećati imunocitogenetski utjecaj, a mogle bi nepovoljno utjecati na učinkovitost i sigurnost primjene lijeka. Automatska bi zamjena mogla biti problem i s praktičnog gledišta, a posebno u bolesnika koji sami primjenjuju lijekove (npr. u obliku različitih šprica za primjenu, kao različiti način pripreme lijeka), što može

Tablica 1

Ključni stavovi o biološkim i biološki sličnim lijekovima

- Biološki lijekovi su složeni i zahvaljujući svojoj strukturi, jedinstveni. Postupci njihove proizvodnje su izuzetno složeni.
- Sličnost između biološki sličnog lijeka i referentnog izvornog lijeka mora se dokazati u znanstveno primjerenim osjetljivim kliničkim modelima i studijskim uvjetima, a podnositelj zahtjeva mora dokazati da je model primjeren s obzirom na sigurnost i učinkovitost te da je dovoljno osjetljiv da pokaže sličnost u onoj indikaciji za koju se želi dobiti odobrenje za stavljanje u promet.
- Inovativni (izvorni) biološki lijek i njemu biološki sličan lijek mogu uzrokovati rijetke, ali ozbiljne štetne imunološke reakcije. Kako bi se zajamčila sigurnost bolesnika, moraju se stoga provesti opsežna ispitivanja i pripremiti plan upravljanja rizikom. Biološki slični lijekovi nisu identične kopije inovativnih lijekova pa su spomenuta ispitivanja i upravljanje rizikom neophodni.
- Biološki slični lijekovi morali bi se moći raspoznati i po zaštićenom ili jasno raspoznatljivom nezaštićenom imenu. Time se jamči sljedljivost lijeka. Inovativan lijek ne smije se zamijeniti biološki sličnim lijekom, ako se o tome prethodno ne obavijesti bolesnike i liječnike. Kako bi osigurali ispravnu identifikaciju lijeka u slučaju štetnih događaja (nuspojava), svi biološki lijekovi trebaju se pratiti. Za tu svrhu INN nije dovoljan. Budući da izvorni biološki lijek i biološki sličan lijek nisu isti, treba ih se propisivati zaštićenim (tvorničkim) imenom. Zaštićeno ime, INN i broj serije biološki sličnog lijeka trebaju biti zabilježeni u medicinskoj dokumentaciji bolesnika.
- Ekstrapolacija kliničkih podataka dobivenih iz studije u jednom terapeutskom području ne može se automatski prihvatiti i za drugo (neispitivano) terapijsko područje. Biološki sličan lijek koji se dokazao učinkovitim u jednoj indikaciji, ne mora nužno biti učinkovit u drugoj indikaciji za koje se referentni (originalni) lijek pokazao učinkovitim.
- Zamjenjivost lijekova odnosi se na mogućnost da bolesnik može primati originalan biološki lijek i biološki sličan lijek naizmjenice bez promjene u sigurnosti i učinkovitosti. Zamjenjivost lijekova mogla bi biti opravdana samo kada bi postojale dobro osmišljene komparativne, kontrolirane studije koje bi dokazale da oba proizvoda imaju isti klinički ishod.
- Kako međunarodna stručna društva naglašavaju, iako biološki slični lijekovi nude nove mogućnosti za kontrolu nacionalne zdravstvene potrošnje, ušteda ne bi smjela utjecati na sigurnost bolesnika.

povećati rizik za pogrešku i/ili smanjiti suradljivost bolesnika. Zbog toga je preporučeno da se kod zamjene originalnog epoetina biološki sličnim epoetinom traži informirani pristanak od bolesnika. Do sada, automatska izmjena nije uvedena ni za jedan biološki sličan lijek u EU, a 12 zemalja u Europi uvelo je pravilo zabrane automatske izmjene originatora biološki sličnim lijekom (9).

Tablica 2

Završno mišljenje o biološkim i biološki sličnim lijekovima

- Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i učinkovitosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza.
- Biološki slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezane s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom.
- Svaki biološki sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova.
- Za biološki slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.
- Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i djelotvornosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza.
- Biološki slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezane s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom.
- Svaki biološki sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova.
- Za biološki slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.
- Nije moguće poduprijeti ekstrapolaciju podataka o sigurnosti i djelotvornosti između pojedinih indikacija, osim u slučaju odgovarajućih, znanstveno utemeljenih dokaza.
- Biološki slični lijekovi moraju ispuniti zahtjeve povezane s ispitivanjem imunogenosti i praćenjem sigurnosti nakon uvođenja lijeka u kliničku praksu, uključujući program upravljanja rizikom.
- Svaki biološki sličan lijek mora biti označen svojim zaštićenim imenom kako bi se omogućila jasna sljedljivost svih lijekova.
- Za biološki slične lijekove ne može vrijediti načelo automatske supstitucije i oni nisu međusobno zamjenjivi.

ULOGA LIJEČNIKA U PROPISIVANJU BIOLOŠKI SLIČNIH LIJEKOVA

Očekivana korist od biološki sličnih lijekova je u smanjenju cijene i boljoj dostupnosti. Razlika u cijeni između originatora i biološki sličnih lijekova nije tako izrazita kao u slučaju generičkih lijekova. Razvoj generičkih lijekova je jednostavniji, brži i jeftiniji, za razliku od razvoja biološki sličnih lijekova koji je složen, dugotrajan i relativno skup. Osim toga postoji obveza strogog postmarketinškog praćenja biološki sličnih lijekova. Ipak, apsolutna razlika u cijeni može biti značajna, a može se očekivati i povećanje razlike u slučaju povećanja udjela u tržištu za biološki slične lijekove. Razumije se da bi liječnici trebali propisivati samo one

lijekove kod kojih je ustanovljena kvaliteta, učinkovitosti i sigurnost. Regulatorni nadzor i pomno praćenje važni su da se osigura sigurnost bilo kojeg biološkog lijeka. Posebice je važno praćenje nakon odobravanja primjene lijeka. Stoga se savjetuje liječnicima da dokumentiraju i prate koji je biološki lijek primijenjen u pojedinog bolesnika (npr. kao što je praksa kod krvnih pripravaka i derivata plazme). Liječnicima moraju biti dostupne informacije o važećim pravilnicima, pristup nepristranim podacima o biološki sličnim lijekovima, edukacija o kliničkoj ulozi biološki sličnih lijekova, a mora se osigurati i dobra komunikacija između liječnika, znanstvenih krugova i regulatornih tijela.

L I T E R A T U R A

1. Minghetti P, Rocco P, Cilirzo F, del Vecchio L, Locatelli F. The regulatory framework of biosimilars in the European Union. *Drug Discov Today* 2012; 17: 63-7.
2. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008; 19: 411-9.
3. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP i sur. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007; 21: 351-6.
4. European Commission. Directive 2001/83/EC Art. 10(4) and Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended. *EudraLex, Volume 1. Pharmaceutical legislation medicinal products for human use*. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm. Accessed October 20, 2012.
5. Jelkmann W. Biosimilar epoetins and other "follow-on" biologics: update on the European experiences. *Am J Hematol* 2010; 85: 771-80.
6. European Commission, Public Health. The EU Pharmacovigilance System. http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm. Accessed October 20, 2012.
7. European Medicines Agency, Eudravigilance expert working group: Volume 9A: Implementation questions & answers, Version 1.2; February 29, 2008. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phv/11197208en.pdf>. Accessed October 20, 2012.
8. Weise M, Bielsky MC, De Smet K i sur. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-7.
9. Duerden MG, Hughes DA. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 335-41.

S U M M A R Y

WHAT DOCTORS NEED TO KNOW ABOUT BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS?

P. KES, I. MESAR, N. BAŠIĆ-JUKIĆ and S. RAČKI¹

Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb and ¹Rijeka University Hospital Center, Department of Internal Medicine, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka, Croatia

Biological drug is a drug containing one or more active substances produced or secreted from a biological source. Some of them may be previously present in the human body, and examples include proteins such as insulin, growth hormone or erythropoetin. Biosimilar drug is a medical product that is a copy of the original approved drug whose patent has expired. Strict rules apply to similar biological medicines: 1) it is unable to support extrapolation of data on safety and efficacy between individual indications, except in the case of appropriate, science-based evidence; 2) biosimilar drugs must meet the requirements associated with testing the immunogenicity and safety monitoring after the introduction of the drug in clinical practice, including the risk management program; 3) each biosimilar drug has to be labeled under its own name in order to allow clear traceability of all medications; and 4) the principle of automatic substitution cannot apply to biosimilar drugs because they are not interchangeable.

Key words: biological medicine, biosimilar drug, efficacy, safety

TRANSPLANTACIJA I RETRANSPLANTACIJA - UTJECAJ NA EMOCIONALNO STANJE

VERA KLARIĆ i DRAGAN KLARIĆ¹

Opća bolnica Zadar, Odjel za psihijatriju i ¹Centar za dijalizu, Zadar, Hrvatska

U svom kliničkom radu često smo se susretali s emocionalnim poteškoćama bolesnika s transplantom. Najčešće su to tjeskoba, teškoće integriranja novoprimitog organa kao vlastitog, osjećaj krivnje, poteškoće povezane s osobnim doživljajem sebe. Mnoge studije, unatoč često prisutnim emocionalnim poteškoćama, opisuju poboljšanje kvalitete života kod bolesnika s transplantatom. Međutim, kvaliteta života ponovno se pogoršava u slučaju odbacivanja transplantata. U takvim situacijama pojavljuje se osjećaj nemira, gubitka kontrole nad vlastitim životom, osjećaj promašenosti, ideje bezizlaznosti i bezperspektivnosti. U složenim emocionalnim proživljavanjima vrlo je važno psihološki ojačati zdrave snage bolesnikove ličnosti čime se postiže bolja suradljivost liječenja općenito.

Ključne riječi: transplantacija, retransplantacija, bubreg, emocionalno stanje

Adresa za dopisivanje: Mr. Vera Klarić, dr. med.
Odjel za psihijatriju
Opća bolnica Zadar
Bože Peričića 5
23000 Zadar, Hrvatska
Tel.+385-23-505250; faks: +385-23-312724
E-pošta: vera.klaric@zd.t-com.hr

UVOD

Svjedoci smo prisutnih emocionalnih poteškoća kod bubrežnih bolesnika s obzirom na specifičnost njihova liječenja. Kod bolesnika na dijalizi najčešće su to depresija, odnosno anksioznost. Kod bolesnika s transplantatom najčešće se nalazi osjećaj krivnje, tjeskoba, teškoće integriranja novoprimitog organa kao vlastitog, poteškoće vezane uz osobni doživljaj sebe. U slučajevima odbacivanja transplantata, bolesnik osjeća nemir, osjećaj promašenosti, gubitka kontrole nad vlastitim životom, često puta ima ideje bezizlaznosti i bezperspektivnosti.

EMOCIONALNI ODGOVOR BUBREŽNIH BOLESNIKA PRIJE I NAKON TRANSPLANTACIJE

Jedan od najčešćih poremećaja psihičkog zdravlja bolesnika na hemodijalizi su depresija, odnosno anksioznost. Vrlo često se ta dva poremećaja javljaju zajedno,

kao anksiozno-depresivni poremećaj. Kada se uspoređuju bolesnici na hemodijalizi i na peritonejskoj dijalizi, iz literature, kao i iz vlastitog istraživanja, poznato je da bolesnici na peritonejskoj dijalizi mnogo manje pate od tegoba iz kruga depresivnog poremećaja od bolesnika na hemodijalizi. Razlozi su višestruki, npr. ovisnost o aparatu, liječnicima i medicinskim sestrama kao i o drugim osobama u bolesnikovoj socijalnoj okolini, što ga stavlja u vrlo regresivnu poziciju (4).

Dijagnoza depresije otežana je činjenicom što se mnogo puta simptomi uremije preklapaju sa simptomima depresije, npr. umor, osjećaj nemoći i nedostatka snage. Liječenje depresije kod tih je bolesnika otežano čestom pojavom kardiovaskularnih komplikacija s obzirom da se kod kardiovaskularnih poremećaja pojedini antidepressivi ne preporučuju.

Emocionalni problemi nakon transplantacije mogu biti različiti, a najčešće se odnose na teškoće integriranja novoprimitog organa kao vlastitog, osobni doživljaj sebe i svog fizičkog izgleda, poteškoće koje se odnose na seksualni život, tjeskobu, osjećaj krivnje.

Važnost uzimanja terapije nakon transplantacije posebno je značajna u razdoblju adolescencije kada su mladi razvojno u sukobu s autoritetima te ne prihvaćaju savjete liječnika. S obzirom da bolest utječe na razvoj njihovog selfa i strukturu ličnosti, moguće je da negirajući bolest negiraju i potrebu za uzimanjem terapije.

Velik stresor za bolesnika nastupa kada se očekivanja ne ispunje, odnosno, kada dođe do odbacivanja transplantata. Insuficijencija presatka unosi nemir u bolesnika i ponovno mu umanjuje kvalitetu života. To može proizvesti osjećaj gubitka kontrole nad vlastitim životom, gubitak samopouzdanja, osjećaj promašenosti, ideje bezizlaznosti i bezperspektivnosti. Tada je bolesnika teže liječiti jer dodatni stresor dodatno oslabi obrambene snage osobe te je potrebno mnogo više strpljenja u liječenju, kako liječnika, tako i samog bolesnika.

Oko 30 % bolesnika doživi odbacivanje presatka. Ponekad je tome uzrok nesuradljivost bolesnika koja može biti uzrokovana nekom psihičkom bolešću (najčešće je to psihotični proces), teškom realitetnom situacijom te neuzimanjem lijekova iz bilo kojeg drugog razloga.

Kriteriji za listu bolesnika koji žele dobiti retransplantat su isti. Neki od bolesnika ne žele dobiti transplantat u istom centru kao prvi put ili imaju neke druge iracionalne strahove o kojima svakako treba razgovarati. Nekima je gubitak presatka toliko jak stresor da se teško odlučuju na retransplantaciju. U takvim i sličnim situacijama može se provoditi grupna psihoterapija bolesnika kako bi se lakše suočili sa svojim strahovima i uvidjeli da u svojim poteškoćama nisu osamljeni.

Ipak najveći je broj onih bolesnika koji žele ponovno dobiti transplantat i te bolesnike treba dodatno ohrabriti u njihovim željama za retransplantacijom jačajući zdrave snage njihove ličnosti.

Velik je problem kada živi davatelj ima mentalne probleme ili problem u obitelji, što upućuje na stroži odabir živih donora, o čemu također treba voditi računa. Ponekad je potrebno pružiti psihološku pomoć donatorima, koji ne bi trebali trpjeti negativne posljedice zbog toga što su donori.

KVALITETA ŽIVOTA

S obzirom na komorbiditet bolesti, transplantacija je bitan čimbenik u rješavanju zdravstvenog stanja tih bolesnika te samim time bitno popravlja kvalitetu njihovog života.

Osobe oboljele od zatajivanja bubrega često izaberu transplantaciju jer vjeruju da će im to omogućiti bolju aktivnost, izlazak iz regresivne pozicije, odnosno svakodnevne ovisnosti o aparatima i ljudima iz svoje okoline te, općenito, povratak "normalnom životu". Stoga je važno odrediti mogu li se ta očekivanja ispuniti. To se može ostvariti mjerenjem kvalitete života koristeći različite metode, kao što su generalni test HRQOL SF-36 ili specifični upitnik o transplantatu kao *Kidney Questionnaire*.

Općenito, ocjena kvalitete života poslije transplantacije pokazuje napredak u funkcionalnom i fizičkom području. S druge strane, zapravo mnogi čimbenici utječu na kvalitetu života negativno, uključujući komorbiditet, bubrežnu funkciju koja može biti snižena i nakon transplantacije, odbacivanje transplantata i posljedične hospitalizacije, nezaposlenost, anksioznost (tjeskoba), osjećaj krivnje. Sve to komplicira emocionalno stanje bolesnika nakon transplantacije. Važan pozitivan čimbenik na bolesnikovo emocionalno stanje nakon transplantacije je ponovno zaposlenje, odnosno povratak na radno mjesto.

Kvaliteta života nakon transplantacije sve je značajniji faktor koji pridonosi pridržavanju terapije, pogotovo u pedijatrijskoj i tinejdžerskoj populaciji.

Iz mnogih studija evidentno je da je kvaliteta života bitno poboljšana nakon transplantacije te je time i otponac nastanku depresivnog poremećaja manji.

OSVRT NA SVJETSKJE STUDIJE KOJE GOVORE O KVALITETI ŽIVOTA

Ogutmen i sur. u svojoj studiji navode da transplantacija omogućuje bolju kvalitetu života nego hemodijaliza ili peritonejska dijaliza. Studija je rađena na 302 bolesnika s bubrežnim transplantatom i uspoređena sa 64 pacijenta na hemodijalizi, 207 pacijenata na peritonejskoj dijalizi i 278 zdravih pacijenata, usklađujući ispitanike prema uzrastu, spolu, obrazovanju i zanimanju, koliko se to moglo. Korišten je socijalno demografski upitnik - *Nottingham Health Profile* i SF-36. Studija je pokazala da su između tri skupine bubrežnih bolesnika, bolesnici s transplantatom imali značajno bolju kvalitetu života nego HD/PD bolesnici. Kvaliteta života mjerena ljestvicama NHP i SF-36 pokazala je da su zdravi ljudi statistički značajno bolje kvalitete života nego bolesnici s transplantatom, što je bilo i za očekivati (1). U drugoj studiji, Neipp i sur. opisuju da produženjem života nakon bubrežne transplantacije kvaliteta života postaju sve važniji pokazatelj. U toj je studiji ispitivano 139 pacijenata s uspješno primijenjenim transplantatom koristeći SF-36 i upitnik specifičan za bubrežne

bolesnike (KTQ-25). Rezultati su pokazali da bolesnici s transplantatom s dugotrajnom funkcijom transplantiranog bubrega imaju zadovoljavajuću kvalitetu života koja se podudara sa zdravom populacijom u četiri od osam kategorija koje je test SF-36 mjerio, a to su: radno funkcioniranje, socijalno funkcioniranje, emocionalno funkcioniranje i psihičko zdravlje. Drugi čimbenici, npr. fizičko funkcioniranje, bol, opće zdravlje i vitalnost su bili smanjeni kod primaoca transplantata. Nasuprot umirovljenicima i nezaposlenim osobama, primaoci transplantata imaju signifikantno povoljniji HQOL u mnogobrojnim SF-36 kategorijama: fizičko funkcioniranje, somatska bol, opće zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje ($P < 0,001$) i psihičko zdravlje, kao i KTQ faktori: fizički simptomi, umor, strah, neizvjesnost, emocije. Ostali pozitivno korelirajući činioci s unaprijednim HQOL-om su bili: stambena situacija, visina krvnog tlaka i dob. Autori zaključuju da bolesnici koji su transplantirani više od petnaest godina imaju zadovoljavajući HQOL u usporedbi s općom zdravom populacijom, ili u najmanju ruku s bolesnicima prije transplantacije. Uspostavljanje radne sposobnosti je od najvećeg doprinosa zadovoljavajućoj kvaliteti života kod bolesnika s transplantatom (2). U studiji Bainesa ispitivani su učinci individualne i grupne psihoterapije kod bolesnika s transplantatom, a kontrolna skupina bili pacijenti koji nisu primili transplantat. Studija je rađena s obzirom da i bolesnici s transplantatom imaju određene emocionalne poteškoće koje su usko povezane s neuzimanjem lijekova ili teškoćama prihvatanja novoprimljenog organa. Korišten je test BDI (*Beck Depression Inventory*), gdje je viši skor ukazivao na psihološki poremećaj. Studija je pokazala da su obje metode, i individualna i grupna psihoterapija, imale pozitivan učinak, ali je individualna psihoterapija u usporedbi s grupnom psihoterapijom rezultirala nižim BDI (3)

ZAKLJUČAK

Danas postoje bolji uvjeti za transplantaciju sa živih davatelja. Hrvatska je na vodećem mjestu u svijetu i Europi po broju živih donora na milijun stanovnika. Tome pridonosi trud svih subjekata uključenih u taj proces, kao što su: medicinsko osoblje, socijalna zajednica, sredstva javnog priopćavanja, sustav obrazovanja, religijske zajednice. Sve to zajedno i pojedinačno doprinosi promjeni odnosa čovjeka prema činu dariva-

nja u pozitivnom smislu. U ovom članku naglasak je na emocionalnom odgovoru bolesnika prije i nakon transplantacije kao bitnom čimbeniku u nadomjesnom liječenju kronične bubrežne bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Ogutmen B, Yildirim A, Sever MS i sur. Health-related quality of life after kidney transplantation in comparison intermittent hemodialysis, peritoneal dialysis, and normal controls. *Transplant Proc* 2006; 38: 419-21.
2. Neipp M, Karavul B, Jackobs S i sur. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 1640-4.
3. Baines LS, Joseph JT, Jindal RM. Prospective randomized study of individual and group psychotherapy versus controls in recipients of renal transplants. *Kidney Int* 2004; 65: 1937-42.
4. Klarić D, Klarić V, Kristić I. The existence of depressive disorders with peritoneal dialysis patients. *European Peritoneal Dialysis Meeting Prague 15-18.10.2005. Book of Abstract 2005*, 114.
5. Abram HS, Buchanan DC. The gift of life: a review of the psychological aspects of C kidney transplantation. *Int J Psychiatry Med* 1976-77; 7: 153-63.
6. Helderan JH, Goral S. *Transplantation immunobiology*. U: Danovitch GM, ed. *Handbook of Kidney Transplantation*. 3rd ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 17-38.
7. Simmons RG, Anderson CR, Abress LK. Quality of life and rehabilitation differences among four end-stage renal disease therapy groups. *Scand J Urol Nephrol* 1990; 131(suppl): 7-22.
8. Streltzer J, Moe M, Yanagida E, Siemsen A. Coping with transplant failure: grief vs denial. *Int J Psychiatry Med* 1983-84; 13: 97-106.
9. Muslin HL. On acquiring a kidney. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1185-8.
10. Laederach-Hoffman K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 412-24.
11. Nadel C, Clark JJ. Psychosocial adjustment after renal retransplants. *Gen Hosp Psychiatry* 1986; 8: 41-8.
12. Reimer J. The impact of living related kidney transplantation on the donor's life. *Transplantation* 2006; 81: 1268-73.
13. Tanriverdi N. Quality of life and mood in renal transplantation recipients, donors, and controls: preliminary report. *Transplant Proc* 2004; 36: 117-9.

S U M M A R Y

**TRANSPLANTATION AND RETRANSPLANTATION
- IMPACT ON EMOTIONAL STATE**

V. KLARIĆ and D. KLARIĆ¹

Zadar General Hospital, Department of Psychiatry and ¹Center for Dialysis, Zadar, Croatia

In our clinical practice, we are often faced with emotional difficulties of transplanted patients. Most are due to anxiety, difficulty in integrating newly recruited organ as its own, feeling of guilt, and difficulties with personal experience of self. Despite common presence of emotional difficulties, many studies describe improvement in the quality of life of transplant patients. However, the quality of life is deteriorating again in case of transplant rejection. In such situations, restlessness develops along with losing control over their own lives, a sense of failure, hopelessness and lack of prosperity ideas. Complex emotional experiencing is very important in strengthening the patient's psychological health and personality, thus achieving better treatment compliance in general.

Key words: transplantation, retransplantation, kidney, emotional state

STAV HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU BUBREGA PREMA UPORABI GENERIČKIH IMUNOSUPRESIVA U TRANSPLANTACIJI BUBREGA

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, SANJIN RAČKI¹, MLADEN KNOTEK², LJUBICA BUBIĆ-FILIPI, IVAN BUBIĆ¹, LADA ZIBAR³ i PETAR KES

Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Zagreb; Klinički bolnički centar Rijeka, ¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka; ²Klinička bolnica Merkur, ³Zavod za nefrologiju, Zagreb i ³Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za dijalizu, Osijek, Hrvatska

Uporaba generičkih imunosupresivskih lijekova može smanjiti trošak transplantacije, iako je ukupan trošak vezan uz prevođenje bolesnika s originalnog na generički pripravak predmet trajnih rasprava s obzirom na potrebu učestalog praćenja bolesnika. Hrvatsko društvo za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju osnovalo je radnu skupinu s ciljem donošenja preporuka za uporabu generičkih imunosupresiva nakon transplantacije bubrega. Imunosupresivski lijekovi pripadaju tzv. "lijekovima uske terapijske širine" s velikim varijacijama u serumskoj koncentraciji lijeka s obzirom na unos hrane i pića, druge lijekove, ali i funkciju jetre i bubrega. Nemogućnost održavanja odgovarajuće ravnoteže imunosupresije rezultira poremećajem funkcije pre-satka, ali ugrožava i život bolesnika. Podatci o terapijskoj ekvivalenciji različitih generičkih imunosupresiva su rijetki ili ih uopće nema. Radovi o toj temi se nedovoljno objavljuju. Postojanje velikog broja različitih generičkih oblika na tržištu nosi opasnost nekontroliranog prevođenja bolesnika s jednog na drugi oblik lijeka od strane ljekarnika ili liječnika obiteljske medicine, što može imati teške posljedice budući da generički lijekovi ne moraju biti međusobno bioekvivalentni, već se bioekvivalencija uspoređuje samo s originatorom. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega se ne protivi uporabi generičkih imunosupresiva, ali smatra da se smiju rabiti samo pod strogim nadzorom i uz indikaciju nefrologa koji se bave transplantacijskom medicinom. Potrebno je uložiti daljnje napore u edukaciju bolesnika, liječnika obiteljske medicine i ljekarnika kako bi se izbjegle neželjene pojave nekontrolirane uporabe imunosupresivskih lijekova.

Ključne riječi: generički lijek, imunosupresija, transplantacija bubrega, Hrvatska, stav društva

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju dijalizu i transplantaciju bubrega
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: nina_basic@net.hr

UVOD

Republika Hrvatska tijekom posljednjeg desetljeća bilježi procvat transplantacijske medicine. U samom smo svjetskom vrhu prema broju darivatelja organa, ali i prema broju transplantacija. Transplantacija bubrega nudi bolju kvalitetu života i duže preživljenje bolesnicima, ali i značajnu uštedu društvu u cjelini s obzirom na nižu cijenu liječenja u odnosu na hemodijalizu ili peritonejsku dijalizu. Potreba racionalizacije troškova u zdravstvu nameće se kao značajan čimbenik održivosti čitavog sustava. U skladu s navedenim, sve se više nameće uporaba generičkih lijekova kao jeftinije opcije liječenja.

SPECIFIČNOST IMUNOSUPRESIVSKIH LIJEKOVA

Imunosupresivna terapija ima brojne specifičnosti u odnosu na druge lijekove. Pred tom su skupinom lijekova veliki zahtjevi: sprječavanje akutnog odbacivanja presađenog organa uz najmanju moguću toksičnost i neželjene sporedne pojave liječenja. Imunosupresivi osiguravaju funkciju presađenog organa djelujući na imunološki sustav domaćina. Nisu selektivni, zbog čega se značajno povećava rizik za razvoj infekcija i zloćudnih bolesti upravo zbog potiskivanja funkcije imunološkog sustava. Suvremeni su imunosupresivi izrazito učinkoviti, ali i toksični lijekovi od kojih većina pripa-

da tzv. "lijekovima uske terapijske širine" što znači da se male promjene koncentracije lijeka povezuju sa značajnim promjenama učinkovitosti i toksičnosti. Zbog toga je potrebno pratiti njihovu koncentraciju u serumu bolesnika i dozu lijeka prilagoditi izmjerenim vrijednostima. Prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Agency* - FDA), lijekovi uske terapijske širine imaju manje od 2-struke razlike između srednje smrtonosne i srednje učinkovite doze, manje od 2-struku razliku minimalne toksične i minimalne učinkovite koncentracije u krvi zbog čega njihova sigurna i učinkovita primjena lijeka zahtijeva pažljivo praćenje koncentracije lijeka i praćenje bolesnika (1).

Raspon neželjenih sporednih pojava imunosupresiva je dobro istražen u brojnim studijama koje je potrebno provesti prije registracije lijeka, ali i kasnijim studijama IV. faze kliničkih ispitivanja, te prikazima slučajeva i iskustvima iz transplantacijskih centara širom svijeta. Dobro poznavanje osobina pojedinog imunosupresiva, međudjelovanja s drugim lijekovima koji se primjenjuju u pojedinog bolesnika, kao i mogućih neželjenih sporednih pojava djelovanja lijeka, neophodno je za individualizaciju imunosupresije i za primjerenost praćenje bolesnika.

GENERIČKI LIJEKOVI

Generički lijek je kopija lijeka koja je identična izvornom lijeku sa zaštićenim imenom; identičan je u dozi, sigurnosti i načinu uporabe, mehanizmu i jačini djelovanja, kvaliteti i samoj namjeni. Za registraciju generičkog lijeka dovoljno je dokazati bioekvivalenciju s originalnim pripravkom (2). Bioekvivalencija je odsutnost značajne razlike u stopi i opsegu u kojem aktivna tvar u farmaceutskom bioekvivalentu postaje dostupna na mjestu djelovanja u tijelu kada se unese pod istim eksperimentalnim uvjetima. Ima jednak način unosa i djelovanja, istu aktivnu tvar u istoj dozi, ali može imati različit oblik, mehanizam oslobađanja, pakovanja i rok trajanja. Tipična studija bioekvivalencije uključuje 18-36 mladih, zdravih muškaraca. Određuju se maksimalna koncentracija i AUC (područje pod krivuljom) kao surogati bioekvivalencije, te bioekvivalent mora imati 90 %-tnu pouzdanost da se uklapa unutar 80-125 % originala (3). Problem u prenošenju informacija dobivenim studijama bioekvivalencije provedenim za imunosupresivne lijekove jest činjenica da se ne radi o mladim, zdravim muškarcima, već o teško bolesnim ljudima različite dobi i spola koji imaju čitav niz komorbiditeta i troše još desetak drugih lijekova osim imunosupresije. Iako nije primjereno tražiti studije bioekvivalencije na transplantiranoj populaciji bolesnika, jasno je da su potrebna dodatna istraživanja upravo na populaciji bolesnika s transplantiranim

bubregom prije sigurne šire uporabe bilo kojeg generičkog imunosupresiva (4-6). Za razliku od američke regulatorne agencije (FDA), Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency* - EMA) ima stroži režim registracije lijekova uskog terapijskog indeksa. Revidirane smjernice definiraju prihvatljivi raspon AUC unutar 90,00-111,11 % (7,8).

STAV HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU

Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju se ne protivi uporabi generičkih imunosupresiva. Nefrološka struka je mišljenja da sigurna uporaba generičkih imunosupresiva zahtijeva stroga pravila:

1. Imunosupresiju može voditi samo za to obučeni specijalist internist-nefrolog ili pedijatar-nefrolog koji se dodatno obučavao za transplantacijsku medicinu.
2. Samo nefrolog može preporučiti zamjenu imunosupresivskih lijekova bez obzira radi li se o drugoj skupini lijekova ili o generičkim pripravcima istog lijeka.
3. Ne preporučuje se mijenjanje i opetovano prevođenje između različitih generičkih oblika istog lijeka budući da različiti generički oblici ne moraju biti čak niti bioekvivalentni.
4. Bolesnike treba upoznati s vrstama i djelovanjem imunosupresivskih lijekova, kao i informirati o promjeni vrste lijeka.
5. Svaka promjena oblika lijeka zahtijeva učestalo praćenje bolesnika radi određivanja koncentracije lijeka, praćenja eventualnih nuspojava i učinkovitosti terapije.
6. Uvođenje novih generičkih oblika lijeka u kliničku praksu zahtijeva poseban oprez i učestalo praćenje bolesnika, prije šire primjene na većoj skupini bolesnika.
7. Osobit je oprez potreban prilikom uporabe generičkih imunosupresiva u neposrednom poslijetransplantacijskom tijeku kada je presadak najosjetljiviji, kako na toksične učinke lijeka, tako i na posljedice eventualne manje učinkovitosti u odnosu na originalni pripravak, što se može manifestirati akutnim odbacivanjem.
8. I generički imunosupresiv treba propisivati pod zaštićenim imenom i ne dozvoliti zamjenu jednog generičkog pripravka drugim, budući da ta dva lijeka, kao što je već navedeno, uopće ne moraju biti bioekvivalentna čak niti u zdravoj populaciji.

Posebno nas zabrinjava činjenica da neki generički imunosupresivi nisu ispitani na bolesnicima s trans-

plantiranim bubregom već samo na zdravim dobrovoljcima i da nema literaturnih podataka o njihovoj učinkovitosti i neškodljivosti. Osobito zabrinjava primjena generičkih lijekova u osoba starije životne dobi kojih je u transplantacijskom programu sve više, u djece, ali i u osoba s brojnim komorbidnim stanjima koja zahtijevaju uporabu čitavog niza različitih pripravaka koji bitno utječu na metabolizam lijeka. Malo je radova objavljenih o generičkim imunosupresivima i njihovim eventualnim neželjenim pojavama koje bi mogle biti specifične upravo za specifičan pripravak. Treba povećati svijest liječnika koji se bave ovim problemom o potrebi objavljivanja vlastitih iskustava kako bi se unaprijedilo znanje čitave stručne javnosti i na taj način poboljšala skrb za bolesnika, a kolegama olakšale nedoumice prilikom izbora lijeka.

Ne smije se zanemariti niti činjenica da generički lijekovi mogu imati posve različit izgled i boju što kod bolesnika može izazvati konfuziju i pogreške pri uzimanju propisane terapije.

Često je primjena imunosupresije u bolničkim uvjetima ograničena postupcima javne nabave, što nefrolozima onemogućava odabir imunosupresije. Bolnički bi autoriteti trebali imati više sluha za izdvajanje imunosupresije iz standardnih postupaka nabave lijekova. Osobito je opasno mijenjati imunosupresijsku terapiju u hospitaliziranih bolesnika bez obzira radi da li se o neposrednom poslijetransplantacijskom liječenju ili o naknadnim hospitalizacijama koje su uvijek povezane s povećanom osjetljivošću i bolesnika i presatka.

ZAKLJUČAK

Imunosupresijska terapija uzima se doživotno i značajan je financijski izdatak prilikom zbrinjavanja bubrežnih bolesnika. Težnja za jeftinijim lijekovima nerijetko poskupljuje liječenje. Češća potreba određivanja koncentracije lijeka, plaćanje putnih troškova, eventualne nuspojave lijeka i poremećaji funkcije presatka poskupljuju liječenje bolesnika. Ne treba zaboraviti da to u konačnici vodi najskupljem obliku nadomještanja bubrežne funkcije – dijalizi.

U zaključku, nefrolozi moraju procijeniti vrijednost pojedinog generičkog pripravka i svoje iskustvo u pisanom i usmenom obliku podijeliti s kolegama kako bi se donio zajednički zaključak o učinkovitosti i neškodljivosti pojedinog generičkog lijeka. Naš je stav u suglasju sa stavom Europskog društva za transplantaciju solidnih organa (9,10).

LITERATURA

1. Klintmalm GB. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant*. 2011; 11: 1765-6.
2. Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter L, Alloway RR. Immunosuppression, generic drugs and the FDA. *Am J Transplant* 2012; 12: 792-3; author reply 794.
3. Christians U, Klawitter J, Clavijo CF. Bioequivalence testing of immunosuppressants: concepts and misconceptions. *Kidney Int Suppl* 2010; 115: S1-7.
4. van Gelder T, Asberg A, Barrou B i sur. Advisory committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant Int* 2011; 24: 1135-41.
5. Ensor CR, Trofe-Clark J, Gabardi S, McDevitt-Potter LM, Shullo MA. Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1111-29.
6. McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation* 2011; 92: 653-7.
7. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant* 2011; 11: 1861-7.
8. Garcia-Arieta A, Gordon J. Bioequivalence Requirements in the European Union: Critical Discussion. *AAPS J* 2012; 14: 738-48.
9. van Gelder T, Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transpl Int* 2013; 26: 771-7.
10. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ i sur. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation* 2012; 93: 657-65.

S U M M A R Y

CONSENSUS STATEMENT OF THE CROATIAN SOCIETY FOR NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION REGARDING THE USE OF GENERIC IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS

N. BAŠIĆ-JUKIĆ, S. RAČKI¹, M. KNOTEK², LJ. BUBIĆ-FILIPFI, I. BUBIĆ¹, L. ZIBAR³ and P. KES

*Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension,
Dialysis and Transplantation, Zagreb, ¹Rijeka University Hospital Center, Rijeka, Merkur University Hospital,
²Department of Nephrology and Dialysis and ³Department of Nephrology, Zagreb, and
³Osijek University Hospital Center, Department of Dialysis, Osijek, Croatia*

The use of generic immunosuppressive drugs may decrease the cost of immunosuppressive medication, although total cost savings are still a matter of debate since patients need close monitoring after conversion from original to the generic formulation. A working group of the Croatian Society of Transplantation was established to develop recommendations on the use of generic immunosuppression in renal transplant recipients based on a review of the available data. Immunosuppressive drugs belong to the 'narrow therapeutic index' drugs, with huge pharmacokinetic variations secondary to the impact of food, other drugs, as well as of kidney and liver function. Failure to maintain an appropriate balance of immunosuppression seriously influences graft and patient survival. Published evidence supporting therapeutic equivalence of generic formulations is scarce or completely lacking. Different generic formulations may expose patients to uncontrolled product switching by pharmacists or general practitioners, which is very dangerous for patients, since generic preparations are not required to demonstrate bioequivalence with each other. The Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation is not against the use of generic immunosuppressive drugs, but it requires close supervision of nephrologists and respecting the strict rules of their use. More efforts should be invested in education of primary care physicians as well as of patients to be aware of differences between the original and generic, as well as between different generic formulations.

Key words: generic, immunosuppression, monitoring, position statement, Croatia

LIJEČENJE ANEMIJE U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI – STAV HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU I OSVRT NA PREPORUKE KDIGO I ERBP

SANJIN RAČKI, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹, PETAR KES¹, DRAGAN LJUTIĆ², VESNA LOVČIĆ³, INGRID PRKAČIN⁴, JOSIPA RADIĆ², BOŽIDAR VUJIČIĆ, IVAN BUBIĆ, MARKO JAKIĆ⁵, ŽARKO BELAVIĆ⁶, SINIŠA ŠEFER⁷, MARIO PEHAR⁸, DRAGAN KLARIĆ⁹, MARIJANA GULIN¹⁰
u ime Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Rijeka; ¹Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; ²Klinički bolnički centar Split, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Split; ³Opća bolnica Bjelovar, Bjelovar; ⁴Klinička bolnica Merkur, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zagreb; ⁵Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Osijek; ⁶Fresenius Medical Care; ⁷Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zagreb; ⁸Klinička bolnica Dubrava, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Zagreb; ⁹Opća bolnica Zadar, Zadar i ¹⁰Opća bolnica Šibenik, Šibenik, Hrvatska

Bubrežna anemija nastaje kao posljedica kronične bolesti bubrega (KBB), a pogoršava se s napredovanjem bolesti. Anemija može biti prvi znak bolesti bubrega. Sve bolesnike s KBB i anemijom potrebno je dijagnostički obraditi čime se može otkloniti druge uzroke bolesti. Dokazana je direktna povezanost koncentracije hemoglobina i stadija zatajenja bubrežne funkcije, a ranija pojava anemije učestalija je u dijabetičara. Rano liječenje anemije moglo bi usporiti napredovanje KBB. Anemija je neovisan činitelj rizika za razvoj srčano-žilnih bolesti u bolesnika s KBB. Liječenje anemije u bolesnika s KBB temelji se na smjernicama. Nedavno je skupina KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) objavila nove smjernice za liječenje anemije u KBB, a skupina ERBP (*European Renal Best Practice*) osvrta na te smjernice. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) već godinama objavljuje vlastite smjernice koje se temelje na preporukama i pozitivnim iskustvima europskih i svjetskih stručnih društava, kao i na vlastitim iskustvima. Posljednja inačica hrvatskih smjernica objavljena je 2008. godine. Od tada do danas, temeljem brojnih istraživanja i kliničke prakse, došlo je do brojnih izmjena u suvremenom shvaćanju liječenja anemije u KBB. Slijedom navedenog, HDNDT objavljuje osvrta na posljednje preporuke međunarodnih stručnih društava, izražava svoj stav za liječenje anemije u KBB kao osnovu za nove smjernice prilagođene sadašnjem trenutku.

Ključne riječi: anemija, kronična bubrežna bolest, lijekovi za stimulaciju eritropoeze, željezo, smrtnost

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Tome Strižića 3
51000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: sanjin.racki@me.com
Tel: 051/407-487; faks: 051/407-487

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) i pridružena joj anemija najčešće se otkrivaju u podmaklom stadiju bolesti. S obzirom na javnozdravstveno značenje, neophodno je povećati svijest o toj bolesti te potaknuti na ranu dijagnozu i liječenje. Preporuke i smjernice svih nefroloških stručnih društava usmjerene su na ranu dijagnostiku te pravodobno liječenje. Hrvatsko dru-

tvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT) već godinama objavljuje vlastite smjernice koje se temelje na preporukama i pozitivnim iskustvima europskih i svjetskih stručnih društava. Posljednja inačica hrvatskih smjernica objavljena je 2008. godine (1). Od tada do danas, temeljem brojnih istraživanja i kliničkom praksom, došlo je do brojnih izmjena u suvremenom shvaćanju liječenja anemije u KBB. Stav HDNDT, kao osnova za nove smjernice 2013. godine, temelji na pos-

Tablica 1.
Razina dokaza u smjernicama

Razina	Razina utjecaja smjernica		
	Na bolesnike	Na liječnike	Na odlučivanje
Razina 1 "Mi preporučujemo"	Većina bolesnika bi željela preporučenu radnju	Kod većine bolesnika bi trebalo primijeniti preporučenu radnju	Smjernica može biti osnova za preporučenu primjenu.
Razina 2 "Mi savjetujemo"	Veliki broj bolesnika bi želio preporučenu radnju	Različite opcije mogu biti primijenjene, potreban je individualni pristup.	Smjernica treba raspravu prije preporučene primjene.

Ijednjim smjernicama skupine KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) kao i skupine ERBP (*European Renal Best Practice*), koja je objavila osvrt na smjernice KDIGO (2). Skupina ERBP je osnovana 2008. godine s ciljem izdavanja prijedloga za kliničku praksu u područjima u kojima nedostaje dokaza ili su nedostadni te davanje osvrta na smjernice drugih tijela kao što je KDIGO (neprofitna organizacija stručnjaka sa ciljem poboljšanja skrbi i ishoda liječenja bolesnika s KBB u svijetu) (3). Kao rezultat brojnih napora međunarodnih stručnjaka KDIGO je u proteklih nekoliko godina izdala brojne smjernice iz područja nefrologije. Skupina ERBP je 2009. godine izdala prvi osvrt na smjernice te preporuke koje nisu bile pokrivene tada aktualnim smjernicama za liječenje anemije u KBB. Iste godine je objavljeno i veliko istraživanje TREAT, u kojem je utvrđeno da u bolesnika s dijabetesom, kroničnom bubrežnom bolesti i umjerenom anemijom, koji još nisu liječeni dijalizom, ispravak anemije nije utjecao na smanjenje smrtnosti ili pak velikih kardiovaskularnih i bubrežnih događaja, ali je bio udružen s većom pojavnosću moždanog udara. Ova će činjenica uvelike utjecati na odluku o potencijalnoj dobrobiti ranog i potpunog ispravka anemije u dijabetičara s kroničnom bubrežnom bolešću (4). Posebno je važno za nefrološku struku, čak i ako su preporuke KDIGO rezultat raspoloživih dokaza da mnoge od njih ipak proizlaze iz niskog stupnja dokaza. Kao rezultat toga, mnoge preporuke su uglavnom mišljenja stručnjaka. Sukladno tome, one ne mogu ispuniti jedan od glavnih ciljeva smjernica, odnosno pomoći u sveobuhvatnom kliničkom odlučivanju liječnika u njihovoj svakodnevnoj kliničkoj praksi (5). Stoga je i uloga skupine ERBP da postojeće smjernice KDIGO prilagodi europskoj populaciji. HDNDT smatra da su mnoge postavke u smjernicama uz određene specifičnosti prilagodljive i na hrvatsku populaciju. Ovaj stav i osvrt na aktualne smjernice KDIGO grupe kao i mišljenja skupine ERBP, prilagođena su hrvatskoj populaciji bolesnika s KBB.

Tvrđnje u smjernicama i ovom osvrtu temeljene su na razini dokaza utvrđenoj u smjernicama KDIGO (tablica 1 i 2).

Tablica 2.
Stupanj dokaza u smjernicama

Stupanj	Kvaliteta dokaza	Značenje
A	Visoka	Uvjereni smo da je pravi učinak vrlo blizak procijenjenom učinku.
B	Srednja	Pravi učinak je blizak procijenjenom, ali postoji mogućnost razlika.
C	Niska	Pravi učinak bi mogao biti različit od procijenjenog.
D	Vrlo niska	Procjena učinka je nesigurna, vjerojatno daleko od pravog učinka.

POGLAVLJE 1. DIJAGNOZA I EVALUACIJA ANEMIJE U KBB

1.1. Učestalost pretraga: (bez razine dokaza)

1.1.1. u KBB bolesnika bez dijagnoze anemije

- 1 x godišnje u KBB stadij 3 a i b
- 2 x godišnje u KBB stadij 4-5ND (bolesnici koje se ne liječe dijalizom)
- Svaka 3 mj u KBB stadij 5HD (bolesnici na hemodijalizi) i 5PD (bolesnici na peritonejskoj dijalizi)

1.1.2. u KBB bolesnika s dijagnozom anemije i bez lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE)

- Kada je klinički indicirano
- Barem svaka 3 mjeseca u KBB 3-5ND i 5PD
- Jednom mjesečno u KBB 5HD

1.2. *Dijagnoza anemije* u odraslih i djece starije od 15 godina postavlja se ako je Hb <130 g/L (m) i <120 g/L (ž), a u djece mlađe od 15 godina: ako je Hb <110 g/L u djece 0,5-5 godina, <115 g/L u djece 5-12 godina te < 120 g/L u djece 12-15 godina (bez razine dokaza).

1.3. Pretrage za dijagnozu anemije

U svih KBB bolesnika za dijagnozu anemije potrebno je učiniti:

- Broj eritrocita (E), koncentraciju hemoglobina (Hb), MCV, MCH, MCHC, broj leukocita (L), broj trombocita (Trc)
- Apsolutni broj retikulocita (Rtc)
- Razinu serumskog feritina
- Saturaciju transferina u plazmi (TSAT)
- Razine vitamina B12 i folne kiseline (poželjno)

POGLAVLJE 2. LIJEČENJE ANEMIJE ŽELJEZOM

2.1.1. Pri uporabi željeza potrebno je razlučiti potencijalne rizike liječenja (anafilaktička reakcija) naspram koristi od izbjegavanja transfuzija krvi, liječenju LSE i simptomima anemije.

2.1.2. U odraslih KBB bolesnika koji nisu liječeni željezom bez obzira liječe li se LSE, primijeniti intravensko željezo (u KBB bolesnika koji nisu na dijalizi 1-3 mjeseca oralno željezo), ako je (2C):

- očekivani porast Hb bez primjene LSE
- TSAT <25 % (<20 % u djece) ili serumski feritin <200 ng/mL u KBB ND bolesnika ili <300 ng/mL u KBB 5D bolesnika (<100 ng/mL u djece).

2.1.3. Za KBB ND bolesnike koji trebaju nadoknadu željeza, odrediti način primjene prema deficitu željeza, dostupnosti venskog pristupa, odgovoru na eventualnu prethodnu oralnu terapiju i nuspojavama na terapiju željezom, suradljivosti bolesnika i cijeni liječenja.

Praktična formula za izračunavanje potreba za željezom:

Željezo (mg) = TT (kg) x željena razina Hb (g/L) – sadašnja razina Hb (g/L) x 0,24 + količina za popunjavanje rezervi (odrasli 500 mg, djeca 15 mg/kgTT).

Preporučuje se praćenje statusa željeza svakih 3 mjeseca tijekom liječenja LSE, a češće u slučaju započinjanja liječenja ili promjene doze LSE te praćenja učinka intravenske terapije željezom. Ne preporučuje se liječenje intravenskim željezom u slučaju sistemske infekcije. Ne preporučuje se nastavak kombiniranog liječenja željezom i LSE u bolesnika s razinama feritina >500 ng/mL, osobito kod TSAT >30 %.

POGLAVLJE 3. UPORABA LIJEKOVA ZA STIMULACIJU EITROPOEZE (LSE) I DRUGIH LIJEKOVA U LIJEČENJU ANEMIJE

Početna primjena LSE

3.1. Isključiti sve ostale uzroke anemije (manjak željeza, upala) prije početka liječenja s LSE (bez razine dokaza)

3.2. Pri početku liječenja s LSE i kasnijem održavanju liječenja anemije primjenom LSE potrebno je odvagati koristi i rizike: koristi – izbjegavanje transfuzija krvi, izbjegavanje simptoma anemije; rizici – možda udar, gubitak krvožilnog pristupa, hipertenzija). (1B)

3.3. Preporučuje se uporaba LSE s oprezom u osoba s malignom bolesti (1B), moždanim udarom (1B) ili malignom bolesti u anamnezi (1C). Razumno je, međutim, u hrvatskoj populaciji navedena stanja staviti u kontekst potencijalnih rizika i koristi od liječenja. Navedena stanja nisu apsolutna kontraindikacija za primjenu LSE. Odluku se treba donijeti u suglasju s bolesnikom, uvažavajući potencijalne rizike i koristi liječenja. Ne treba težiti ispravljanju anemije, već razini serumskog hemoglobina (oko 100 g/L) koja bolesniku može osigurati zadovoljavajuću kvalitetu života i rizike povezane s anemijom svesti na najmanju moguću mjeru, što se osobito odnosi na bolesnike s endemskom nefropatijom (bez razine dokaza).

Napomena: smjernice su usklađene sa smjernicama onkoloških stručnih društava za liječenje anemije u sklopu maligne bolesti i anemije uzrokovane kemoterapijom u bolesnika s KBB (6).

Bolesnici s KBB ND (predijalizna populacija)

3.4.1. Odluku o početku liječenja s LSE treba strogo individualizirati, uzevši u obzir prethodno liječenje željezom, rizik transfuzije krvi, neovisno o trenutnoj razini Hb, koja svakako ne trebala biti niža od 100 g/L. (2D)

3.4.2. U bolesnika s nižim rizikom i manje pridruženih bolesti liječenje se može započeti i pri višim razinama Hb, a koje ne bi trebale prijeći 120 g/L. (2C)

3.4.3. U visokorizičnih bolesnika, posebice u bolesnika s ishemijskom bolesti srca liječenje treba započeti pri razinama Hb 90-100 g/L, s namjerom održavanja razine Hb oko 100 g/L. U osoba sa simptomatskom anginom pektoris i dijabetičara sa asimptomatskom anginom pektoris, liječenje se može započeti i pri razinama Hb iznad 100 g/L. (2D)

Napomena: sukladno važećim propisima, a u suprotnosti s ovim smjernicama, HZZO ne odobrava liječenje anemije u predijaliznoj populaciji bolesnika primjenom LSE.

HDNDT smatra da je potrebno hitno uskladiti ove smjernice nefrološke struke i odobrenje liječenja od strane i na teret HZZO, kao što je praksa u svim zemljama EU.

Bolesnici sa KBB 5D (dijalizna populacija)

3.4.3. Odluku o početku liječenja s LSE treba strogo individualizirati, uzevši u obzir rizike liječenja s LSE, prisustvo simptoma anemije te rizik transfuzije krvi, neovisno o trenutnoj razini Hb, koja svakako ne trebala biti niža od 100 g/L. (2B)

3.4.4. U mladih bolesnika, u bolesnika s malo pridruženih bolesti, u bolesnika sa simptomatskom ishemijskom bolesti srca i asimptomatskom ishemijskom bolesti srca u dijabetičara, liječenje se može započeti i s višim razinama Hb, ali ne višim od 120 g/L. (bez razine dokaza)

3.4.5. U visokorizičnih bolesnika, asimptomatskih bolesnika s ishemijskom bolesti srca, liječenje treba započeti kod razina Hb 90-100 g/L, s namjerom održavanja Hb oko 100 g/L. (2B)

3.4.6. U djece, ciljne razine Hb treba prilagoditi individualnim potrebama djeteta (podizanje kvalitete života, potreba pohađanja škole i izbjegavanje transfuzija krvi). (2D)

Napomena: sukladno važećim uputama HZZO, za bolesnike na liječenju peritonejskom dijalizom, nije odobrena primjena LSE u bolesnika sa Hb >90 g/L, što je u suprotnosti sa ovim smjernicama.

HDNDT smatra da je potrebno hitno uskladiti ove smjernice nefrološke struke i odobrenje liječenja od strane i na teret HZZO, kao što je praksa u svim zemljama EU.

Održavanje razina Hb uporabom LSE

3.5. U hrvatskoj populaciji bolesnika s KBB ne preporučuje se prelaziti razine Hb iznad 130 g/L. (1A) Preporuča se održavati razine Hb između 100 i 120 g/L. (2C)

3.6. Savjetuje se oprez kod primjene LSE u visokorizičnoj populaciji (periferna arterijska bolest, moždani udar, asimptomatska ishemijska bolest srca, mali-

gna bolest). U tih bolesnika preporuča se približavanje donjoj granici preporučene razine Hb (100-120 g/L). (2C)

3.7. U djece se preporučuje održavanje razine Hb između 110 i 120 g/L. (2D)

Doziranje LSE

3.8.1. Preporučuje se početno doziranje LSE prilagoditi razinama Hb, tjelesnoj težini i kliničkom stanju bolesnika. (1D)

3.8.2. Preporučuje se smanjivanje doze LSE umjesto ukidanja u slučaju potrebe smanjivanja razine Hb. (1B)

3.8.3. Potrebno je razmotriti trenutnu dozu LSE u slučaju nuspojava na lijek ili pojave bolesti ili stanja koje može uzrokovati neadekvatan odgovor na liječenje LSE. (bez razine dokaza)

Primjena LSE

3.9.1. U bolesnika na liječenju hemodijalizom ili hemodijafiltracijom preporučuje se intravenska ili supkutana primjena LSE. (2C)

3.9.2. U bolesnika na liječenju peritonejskom dijalizom, u bolesnika koji se još ne liječe dijalizom i u bolesnika nakon transplantacije bubrega, preporučuje se supkutana primjena LSE. (2C)

3.10. Učestalost primjene LSE potrebno je prilagoditi stupnju KBB, potrebnoj učinkovitosti, vrsti LSE, a savjetuje se uzeti u obzir toleriranje liječenja od strane bolesnika te bolesnikov odabir preferiranog lijeka. (2C)

Vrste LSE

3.11.1. Preporučuje se odabir LSE prema farmakodinamskim osobinama lijeka, ispitanoj sigurnosti primjene, ishodu kliničkih istraživanja, dostupnosti lijeka i cijeni liječenja. (1D)

3.11.2. Preporučuje se uporaba onih LSE koji su odobreni od neovisne regulatorne agencije za lijekove. (2D) Primjena biološki sličnih lijekova ne bi trebala biti uvjetovana samo cijenom lijeka, već procjenom ukupnog troška liječenja, uključivši i potrebu za učestalijim praćenjem razine Hb, potencijalno višim dozama kod primjene lijeka te ispitane sigurnosti primjene biološki sličnog lijeka.

Tablica 3.

Vrste LSE u primjeni u RH, učestalost i način primjene u pojedinim populacijama bolesnika sa KBB

Preporuka	Tip bolesnika			
		KBB ND, Tx	KBB 5HD	KBB 5PD
Način primjene	Vrsta LSE	s.c.	i.v. ili s.c.	s.c.
Faza korekcije	Kratkodjelujući*	1-3 x tjedno	3 x tjedno	2-3 x tjedno
	Srednje-dugodjelujući**	1 x svaka 2 tjedna	1 x tjedno	1 x tjedno
	Dugodjelujući***	1 x svaka 2 tjedna	1 x svaka 2 tjedna	1 x svaka 2 tjedna
Faza održavanja	Kratkodjelujući*	1-3 x tjedno	1-3 x tjedno	1-3 x tjedno
	Srednje-dugodjelujući**	1 x svaka 2 tjedna do 1 x mjesečno	1 x tjedno do 1 x svaka 2 tjedna	1 x tjedno do 1 x svaka 2 tjedna
	Dugodjelujući***	1 x mjesečno	1 x mjesečno	1 x mjesečno

*Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta; **Darbopoetin alfa

***etoksi-polietilenglikol-epoetin beta (CERA)

KBB ND – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti koji se još ne liječe dijalizom

KBB Tx – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti transplantiranog bubrega

KBB 5HD – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja na liječenju hemodijalizom ili hemodijafiltracijom

KBB 5PD – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja na liječenju peritonejskom dijalizom

Odluka o primjeni biološki sličnih lijekova treba biti u nadležnosti nefrologa.

Ne preporučuju se opetovane promjene pripravaka eritropoetina što uključuje originalne i biološki slične pripravke.

Neophodno je propisivanje pripravka eritropoetina pod zaštićenim imenom kako bi se osigurala farmakovigilancija i sigurnost bolesnika zbog mogućih nekontroliranih prevođenja s jednog na drugi pripravak lijeka.

Primjena LSE nakon transplantacije bubrega

3.12. U bolesnika nakon transplantacije bubrega, a u slučaju dijagnoze anemije prema navedenim kriterijima, provodi se liječenje istovjetno kao i za bolesnike s KBB koji se još ne liječe dijalizom.

LSE u primjeni u Republici Hrvatskoj

U tablici 3 navedeni su LSE koji se nalaze na Listi lijekova HZZO i odobreni za primjenu od strane HALMED.

Učestalost praćenja odgovora na liječenje LSE

3.13. U tablici 4 navedene su učestalosti praćenja odgovora na liječenje LSE u pojedinim populacijama bolesnika. Praćenje odgovora na liječenje obuhvaća praćenje koncentracije Hb.

Tablica 4.

Učestalost praćenja odgovora na liječenje LSE*

Populacija bolesnika	Učestalost praćenja
Faza ispravljanja u svih KBB bolesnika	1 x mjesečno
Faza održavanja KBB ND	1 x u 3 mjeseca
Faza održavanja KBB 5D	1 x u 2 mjeseca

*u slučaju potrebe preporuča se češća kontrola

KBB ND – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti koji se još ne liječe dijalizom

KBB 5D – bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja na liječenju hemodijalizom, hemodijafiltracijom ili peritonejskom dijalizom

Posebne napomene pri liječenju LSE

3.14.1. Preporučuje se ispitati učinkovitost liječenja, ako nakon mjesec dana nema porasta koncentracije Hb uz primjerenu dozu LSE (bez razine dokaza)

3.14.2. Neadekvatnim odgovorom na liječenje smatramo izostanak porasta koncentracije Hb nakon 2 x povećanja doze LSE za 50 % od prethodne. U takvih bolesnika razumno je preispitati liječenje LSE bez daljnjeg povećanja doze (2D)

3.14.3. U bolesnika s neadekvatnim odgovorom na liječenje, potrebno je ispitati uzroke istog (bez razine dokaza)

3.14.4. U bolesnika koji ostaju bez adekvatnog odgovora na liječenje s LSE, unatoč otklanjanju mogućeg uzroka takvog odgovora preporučuje se:

- prilagoditi ciljne razine Hb na nižu razinu
- primijeniti razumne doze LSE za održavanje niže razine Hb
- primijeniti transfuziju krvi (2D)

3.15. Ne preporučuju se sljedeće vrste preparata kao dodatno liječenje anemije uz primjenu LSE: androgeni hormoni, vitamin C, D, E, folna kiselina, L-karnitin i petoksifilin. (2D)

3.16. Preporučuje se istražiti pojavu izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure red cell aplasia* – PRCA) u slučaju pada koncentracije Hb za 5-10 g/L tjedno ili potrebe za transfuzijom krvi 1-2 x tjedno uz normalan broj leukocita i trombocita te broj retikulocita <10000/uL. U bolesnika s dokazanom PRCA, liječenje LSE treba prekinuti te razmotriti primjenu imunosupresivnog liječenja.

POGLAVLJE 4. TRANSFUZIJE KRVI U LIJEČENJU ANEMIJE U BOLESNIKA S KBB

Transfuzije krvi u kroničnoj anemiji

1.1.1. Preporučuje se izbjegavati, ako je moguće, zbog smanjenja općeg rizika primjene transfuzija krvi. (1B)

1.1.2. Posebno se preporučuje izbjegavati primjenu transfuzija krvi u kandidata za transplantaciju bubrega, a u slučaju potrebe, primijeniti filtrirane (dekolorirane eritrocite). (1C)

1.1.3. Preporučuje se primijeniti transfuziju krvi u slučaju neadekvatnog odgovora na liječenje LSE, u bolesnika s rizikom za primjenu LSE (maligne bolesti, CVI) u slučaju kada rizik nadvladava korist od liječenja sa LSE (2C)

1.1.4. Ne preporučuje se primijeniti transfuzije krvi samo na temelju razina Hb, nego uz prisustvo simptoma anemije (2C)

Transfuzije krvi u akutnim stanjima

1.1.5. Preporučuje se primjena transfuzija krvi u slučajevima krvarenja, nestabilne angine pektoris te u perioperacijskoj skrbi bolesnika (2C)

ZAKLJUČAK

Liječenje anemije u bolesnika s KBB doživjelo je brojne izmjene posljednjih godina. Posljedica je to promijenjene epidemiologije bolesnika s KBB, ali i sve veće prisutnosti pridruženih stanja i bolesti u bolesnika s KBB. Liječenje anemije danas je u najvećoj mjeri individualan pristup bolesniku, uvažavanje svih trenutnih parametara bolesti i stanja, prisustva pridruženih bolesti, trenutnog načina liječenja, ali i odabira samog bolesnika. Ovaj stav i osvrt HDNDT služi liječnicima, specijalistima-nefrolozima kao osnovna preporuka za formiranje vlastite odluke o liječenju svakog bolesnika posebno.

LITERATURA

1. Kes P, Ljutić D. HDNDT smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. TIPKO, 2008.
2. Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.
3. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB i sur. European Best Practice Guidelines; European Renal Best Practice. Euro- pean best practice quo vadis? From European best practice guidelines (EBPG) to European renal best practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2162-6.
4. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY i sur. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2: 283-335.
6. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M i sur. Cancer and Chemotherapy Induced Anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10: 628-53.

S U M M A R Y

TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE – POSITION STATEMENT OF THE CROATIAN SOCIETY FOR NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION AND REVIEW OF THE KDIGO AND ERBP GUIDELINES

S. RAČKI, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, P. KES¹, D. LJUTIĆ², V. LOVČIĆ³, I. PRKAČIN⁴, J. RADIĆ², B. VUJIČIĆ, I. BUBIĆ, M. JAKIĆ⁵, Ž. BELAVIĆ⁶, S. ŠEFER⁷, M. PEHAR⁸, D. KLARIĆ⁹, and M. GULIN¹⁰
on behalf of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation

Rijeka University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka,

¹Zagreb University Hospital Center, Department of Hypertension, Nephrology, Dialysis and Transplantation, Zagreb, ²Split University Hospital Center, Split, ³Bjelovar General Hospital, Bjelovar,

⁴Merkur University Hospital, Department of Nephrology and Dialysis, Zagreb,

⁵Osijek University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, Osijek,

⁶Fresenius Medical Care, ⁷Sestre milosrdnice Zagreb University Hospital Center,

Department of Nephrology and Dialysis, Zagreb, ⁸Dubrava University Hospital,

Department of Nephrology and Dialysis, Zagreb, ⁹Zadar General Hospital, Zadar and

¹⁰Šibenik General Hospital, Šibenik, Croatia

Renal anemia is the result of chronic kidney disease (CKD) and deteriorates with disease progression. Anemia may be the first sign of kidney disease. In all patients with anemia and CKD, diagnostic evaluation is required. Prior to diagnosing renal anemia, it is necessary to eliminate the other possible causes. Direct correlation between the concentration of hemoglobin and the stage of renal failure is well known. Early development of anemia is common in diabetic patients. Correction of anemia may slow the progression of CKD. Anemia is an independent risk factor for developing cardiovascular disease in patients with CKD. Treatment of anemia in patients with CKD is based on current guidelines. Recently, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) group has produced comprehensive clinical practice guidelines for the management of anemia in CKD patients and ERBP (European Renal Best Practice) group its position statement and comments on the KDIGO guidelines. The Croatian Society of Nephrology, Dialysis and Transplantation (HDNDT) has already published its own guidelines based on the recommendations and positive experience of European and international professional societies, as well as on own experience. The latest version of Croatian guidelines was published in 2008. Since then, on the basis of research and clinical practice, there have been numerous changes in the modern understanding of the treatment of anemia in CKD. Consequently, HDNDT hereby publishes a review of the recent recommendations of international professional societies, expressing the attitude about treating anemia in CKD as a basis for new guidelines tailored to the present time.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agents, iron, mortality

HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA
 HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROIMUNOLOGIJU I NEUROGENETIKU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA
 HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROLOGIJU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA
 HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEFROLOGIJU, DIJALIZU I TRANSPLANTACIJU HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

VANJA BAŠIĆ KES, MARIJAN CESARIK¹, IRIS ZAVOREO, SILVA SOLDI BUTKOVIĆ², PETAR KES³,
 NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ³, SANJIN RAČKI⁴, MARKO JAKIĆ⁵, DIANA DELIĆ-BRKLJAČIĆ⁶,
 ZLATICA JUKIĆ⁷, ZLATKO TRKANJEC¹, VESNA ŠERIĆ, VESNA VARGEK SOLTER, IVAN BIELEN⁸,
 SILVIO BAŠIĆ⁹ i VIDA DEMARIN¹⁰

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb; ¹Opća bolnica Požega, Odjel za neurologiju, Požega; ²Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Osijek; ³Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb; ⁴Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za nefrologiju i dijalizu, Rijeka; ⁵Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za dijalizu, Osijek; ⁶Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za kardiologiju, Zagreb; ⁷Klinički bolnički centar Osijek; Klinika za dermatologiju, Osijek; ⁸Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju, Zagreb, ⁹Klinička bolnica Dubrava, Klinika za neurologiju, ¹⁰Medicinski centar Aviva, Zagreb, Hrvatska

Fabryjeva bolest (Anderson-Fabryjeva bolest) jedna je od najčešćih lizosomskih bolesti nakupljanja (nakon Gaucherove bolesti) uzrokovana smanjenom aktivnošću enzima α -galaktosidaze A (α -Gal A) uz posljedično nakupljanje globotriaosilceramida u različitim stanicama, ponajprije u endotelnim i vaskularnim glatkim mišićnim stanicama uz posljedične multisistemske manifestacije. Pojavnost bolesti u muškaraca je 1:40.000-60.000, dok je u općoj populaciji oko 1 : 117.000. Bol je najčešće prvi simptom bolesti u 60-80 % djece, kao i simptomi probavnog sustava, oftalmološki simptomi, gubitak sluha. Smanjenje bubrežne funkcije, hipertrofična miokardiopatija ili moždani udar mogu se iskazati kao izolirani simptomi bolesti. U bolesnika s Fabryjevom bolešću skraćuje se očekivani životni vijek i to u muškaraca za oko 20 godina, a u žena za 10-15 godina, pa je stoga uvođenje nadomjesne enzimske terapije nužno u svih bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za terapiju ove bolesti bez obzira na dob i spol.

Ključne riječi: Anderson-Fabryjeva bolest, dijagnoza, terapija

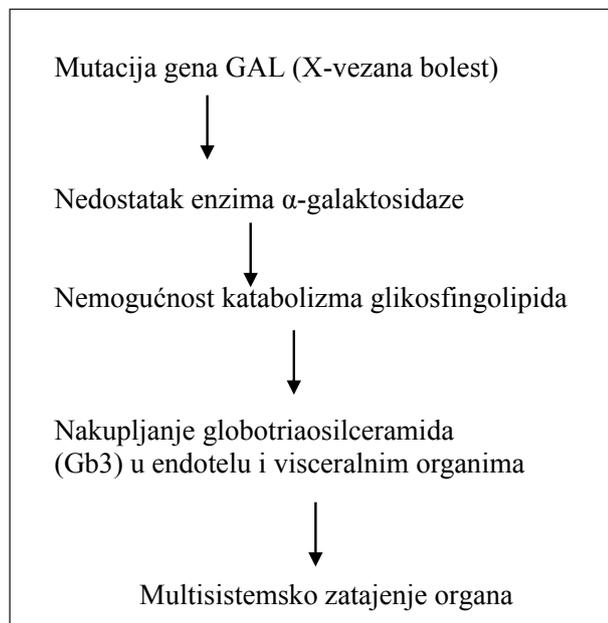
Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
 Klinika za neurologiju
 Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
 Vinogradska c. 29
 10000 Zagreb, Hrvatska
 E-pošta: vanjakes@net.hr

PATOFIZIOLOGIJA

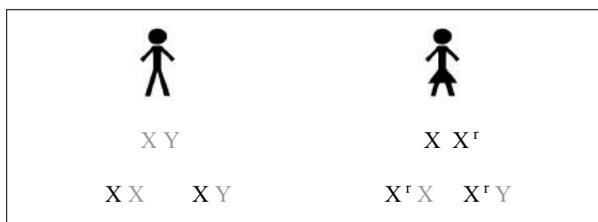
Fabryjeva bolest (Anderson-Fabryjeva bolest, AFB) jedna je od najčešćih lizosomskih bolesti nakupljanja (nakon Gaucherove bolesti). William Anderson je 1897. godine prvi opisao kliničke manifestacije Fabryjeve bolesti kao višestruke telangiektazije u 39-godišnjeg bolesnika, dok je Johannes Fabry 1898. godine opisao "angiokeratoma corporis diffusum" i proteinuri-

ju u 13-godišnjeg dječaka. Fabryjeva bolest je X-povezana recesivna lizosomska bolest nakupljanja uzrokovana nedostatnom aktivnošću enzima α -galaktosidaze A (α -Gal A), što dovodi do progresivnog nakupljanja globotriaosilceramida u raznim stanicama, poglavito endotela i vaskularnih glatkih mišića, uz višesistemske kliničke manifestacije uključujući živčani sustav (sl. 1.). Gen za α -galaktosidazu A smješten je na Xq22, a identificirano je više od 585 mutacija. Većinom su to *mi-*

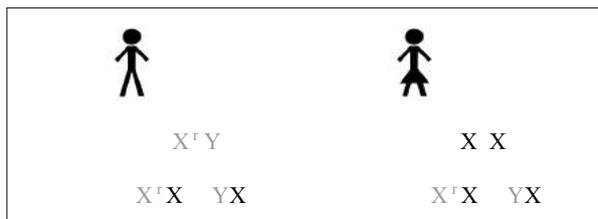
ssense mutacije, dok se ostale mogu klinički očitovati kao monosimptomatska bolest ili oligosimptomatska bolest (klasična klinička slika). Zbog X-povezanog recesivnog načina nasljeđivanja Fabryjeva bolest pretežito zahvaća muški spol, iako su često zahvaćene i ženske osobe, nositeljice defektnog gena (sl. 2-4) (1,2).



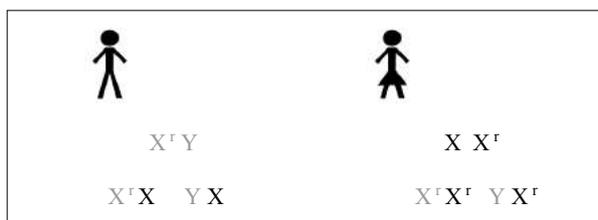
Sl. 1. Genetska i molekulska osnova Fabryjeve bolesti.



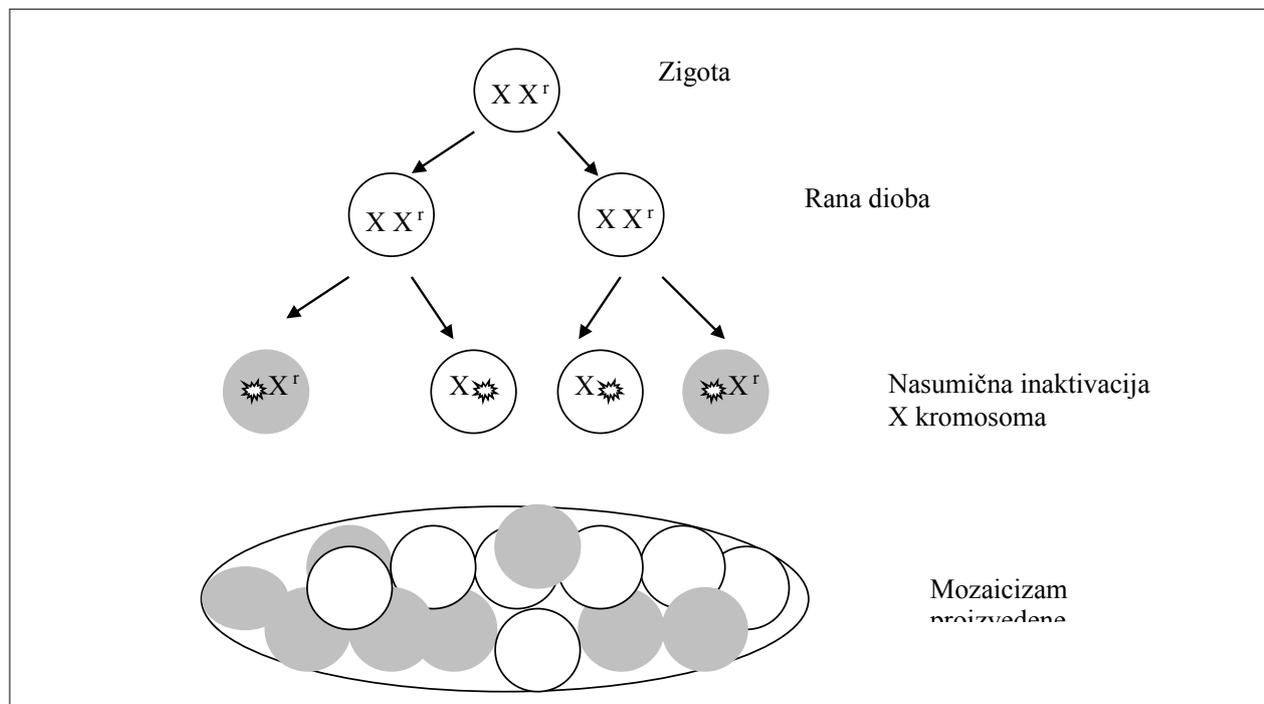
Sl. 2. Segregacija prema ženskom X-povezanom recesivnom obilježju.



Sl. 3. Segregacija prema muškom X-povezanom recesivnom obilježju.



Sl. 4. Segregacija prema muškom i ženskom X-povezanom recesivnom obilježju.



Sl. 5. X-inaktivacija (poznata i kao lionizacija) je proces kojim se jedna od dvije kopije X kromosoma prisutne kod ženskih sisavaca inaktivira uz posljedični mozaicizam stanica. X-inaktivacija sprječava da imaju dvostruko genskih proizvoda X kromosoma kao muški – dozirna kompenzacija. Izbor X kromosoma koji će se inaktivirati je nasumičan, ali kad je X kromosom jedanput inaktiviran ostaje neaktivan za čitavo vrijeme života stanice i njezinih potomaka u organizmu.

Tablica 1.

Nastup simptoma Fabryjeve bolesti prema dobi kod muških bolesnika; kod bolesnica je nastup simptoma kasniji i u kliničkoj slici imaju širok raspon simptoma

Djetinjstvo	Adolescencija	Odrasla dob
Akroparestezije	Akroparestezije	Akroparestezije
Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima
Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice
Groznicica	Groznicica	Groznicica
Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće
Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene
	Proteinurija	Proteinurija
	Probavni simptomi	Probavni simptomi
	Angiokeratom	Angiokeratom
	Malaksalost	Malaksalost
		Zatajenje bubrega
		Zatajenje srca
		Moždani udar
		Gubitak sluha i tinitus

Prema lyonskoj hipotezi i posljedičnom mozaicizmu X kromosoma kod bolesnica heterogenost simptoma tu je još jače izražena (sl. 5.). Isto tako, kod njih simptomi obično započinju kasnije u životu nego kod muških bolesnika, progresija je sporija, a kliničke manifestacije su blaže (tablica 1).

Procjene incidencije kreću se od 1 na 40.000 do 60.000 muškaraca; u općoj populaciji procjenjuje se na 1/117.000 u Australiji (3), 1/476.000 u Nizozemskoj (4) te čak 1/15.000 u Novoj Škotiji (5).

KLINIČKI ZNAKOVI I SIMPTOMI

Kako je prije opisano, klinički znaci i simptomi razlikuju se između muškaraca i žena po broju, težini i vremenu pojave. Simptomi se obično pojave u djetinjstvu ili adolescenciji (6), dok se kod neliječenih bolesnika za život opasne komplikacije često razvijaju do srednjih godina. Kod klasične Fabryjeve bolesti simptomi su bubrežne, srčane i cerebrovaskularne manifestacije koje dovode do rane smrti. Ovi bolesnici uopće nemaju ili imaju vrlo male količine enzimske aktivnosti koje je moguće otkriti, dok je kod blažih oblika enzimska aktivnost smanjena. Klinički, bolesnici trpe kroničnu neuropatsku bol, imaju probavne smetnje, angiokeratom, progresivno pogoršanje bubrežne funkcije, kardiomiopatiju i moždani udar. Prepoznavanje Fabryjeve bolesti još uvijek je otežano zbog heterogenih manifestacija ove bolesti. Često se postavlja kriva dijagnoza zbog heterogenosti simptoma (7); rezultati ispitivanja nazvanog Pregled ishoda Fabryjeve bolesti (*Fabry Outcome Survey* - FOS) pokazali su da je srednje vrijeme od nastupa simptoma do dijagnoze bilo 12,4 godi-

ne kod žena i 12,2 godine kod muškaraca (8). Takozvana "srčana varijanta" (9,10), "bubrežna varijanta" (11) ili "varijanta moždanog udara" (12) mogla bi biti jedan od prvih i jedinih simptoma Fabryjeve bolesti. Klinički, one se iskazuju hipertrofičnom kardiomiopatijom kasnog nastupa, izoliranim moždanim udarom ili izoliranom bubrežnom bolešću zadnjeg stadija (*End-Stage Renal Disease* - ESRD) kao prvom manifestacijom.

Simptomi u djetinjstvu i adolescenciji mogu varirati, obično započinju u dobi od 3 do 10 godina, često nekoliko godina kasnije kod djevojčica nego kod dječaka (12,13). Bol je prvi simptom kod 60 % - 80 % zahvaćene djece. Moguće su akutne i neobjašnjive epizode bolnog osjeta pečenja u ekstremitetima, što je često praćeno ili potaknuto groznicom (epizodna ili Fabryjeva kriza). Bol umanjuje kvalitetu života, a može čak dovesti do tjeskobe ili depresije. Kronična bol ili nelagoda u ekstremitetima (akroparestezija) drugi je opisani oblik bolnih osjeta. Ovi simptomi nastaju zbog disfunkcionalnog stanja malih živčanih vlakana (14). Neobjašnjive probavne smetnje (mučnina, povraćanje, proljev, trbušne tegobe ili bolovi, gubitak težine) vrlo su česte. Najočitiiji rani klinički znak je angiokeratom, male ispučene tamno crvene mrlje koje se najčešće nalaze na stražnjici, preponama, pupku i bedrima. Mogu se naći oftalmološke nenormalnosti, osobito *cornea verticillata* i vijugaste žile mrežnice te slušni poremećaj ili dishidroza (hipohidroza ili anhidroza). Nemogućnost znojenja dovodi do nepodnošenja vrućine, hladnoće i tjelovježbe (tablica 1). Rani znaci srčanih i bubrežnih nenormalnosti mogu biti prisutni tijekom adolescencije (proteinurija, mikroalbuminurija, poremećaj koncentracije, poremećena varijabilnost srčane frekvencije, aritmije, nenormalnosti na EKG, blaga valvularna insuficijencija) (15).

Odrasli često dolaze s pogoršanjem simptoma iz djetinjstva, a mogući su i simptomi izoliranog bubrežnog zatajenja zadnjeg stadija, hipertrofične kardiomiopatije ili moždanog udara. Čest je gubitak sluha, obično naglog nastanka. Mogu biti prisutni prošireni angiokeratomi ili ih se nalazi samo u području genitalija. Nefropatija je jedna od težih komplikacija Fabryjeve bolesti i važan uzrok smrti. Bubrežno zatajenje zadnjeg stadija obično nastupa u tridesetim godinama i ne nalazi se u djetinjstvu. Nenormalnosti uključuju proteinuriju, hematuriju, nefrotski sindrom i kronično bubrežno zatajenje koje zahtijeva dijalizu i/ili presađivanje bubrega (16). Češće srčane mane su hipertrofija lijeve i desne klijetke, povećanje lijeve pretklijetke, nenormalnosti srčanih zalistaka, atrijska aritmija i poremećaj provodljivosti, angina, zadihanost, malaksalost i sinkopa. Zahvaćenost srca može biti jedini simptom kod nekih hemizigotnih muških bolesnika (10), dok nekih 40 % muških bolesnika s hipertrofičnom kardiomiopatijom može imati "srčanu" varijantu AFD (10). Zahvaćenost živčanog sustava očituje se prolaznim ishemijskim ispadima (*Transient Ischemic Attack* - TIA) ili moždanim udarom (17). Procjenjuje se da bi 1-2 % bolesnika s moždanim udarom u dobi od 18 do 55 godina moglo imati Fabryjevu bolest (18). Srednja dob nastupa cerebrovaskularnih ispada je za oko 5 godina ranije u muškaraca nego u žena (19,20). Ishemijski moždani udar znatno je češći od hemoragijskog moždanog udara (19,20), većinom infarkti malih krvnih žila. Nedavne studije (19) pokazuju kako gotovo polovica bolesnika s Fabryjevom bolešću (45,9 %) doživi prvi moždani udar prije postavljanja dijagnoze. Zapravo, medijan vremena od moždanog udara do dijagnoze bio je 4,8 godina. Objavljena je učestalost Fabryjeve bolesti kod mlađih bolesnika s kriptogenim moždanim udarom od čak 4,9 % u muškaraca i 2,4 % u žena (18). Druge studije ukazuju na to da bi nedostatak α -Gal A mogao igrati ulogu kod 1% mlađih bolesnika koji dolaze s cerebrovaskularnom bolešću (21). Vertebrobazilarna dolihoeftazija također je opisana kod bolesnika s Fabryjevom bolešću (17,22). Hiperintenzitet u pulvinaru na T1 snimkama čest je nalaz kod Fabryjeve bolesti, a vjerojatno odražava prisutnost kalcifikacije. Noviji nalazi ukazuju na to da je znak u pulvinaru visoko specifičan i izrazito znakovit za Fabryjevu bolest (21,22). Prisutan može biti i poremećaj koncentracije, vrtoglavica, demencija, glavobolje i teškoće u učenju. Zahvaćen može biti i periferni živčani sustav, uz poremećaje osjeta dodira, boli i temperature (8). Zahvaćenost respiracijskog sustava, česta u bolesnika s Fabryjevom bolešću obaju spolova, očituje se kao dispneja kod napora, kronični kašalj i hripanje (tablica 1) (23,24).

Očekivano trajanje života skraćeno je i kod muških i kod ženskih bolesnika za otprilike 20 odnosno 10-15 godina. Studija FOS je pokazala da je glavni uzrok smrti muškaraca bubrežno zatajenje, te srčani i cere-

brovaskularni ispadi. Kod bolesnica su glavni uzrok smrti bile srčane bolesti (8).

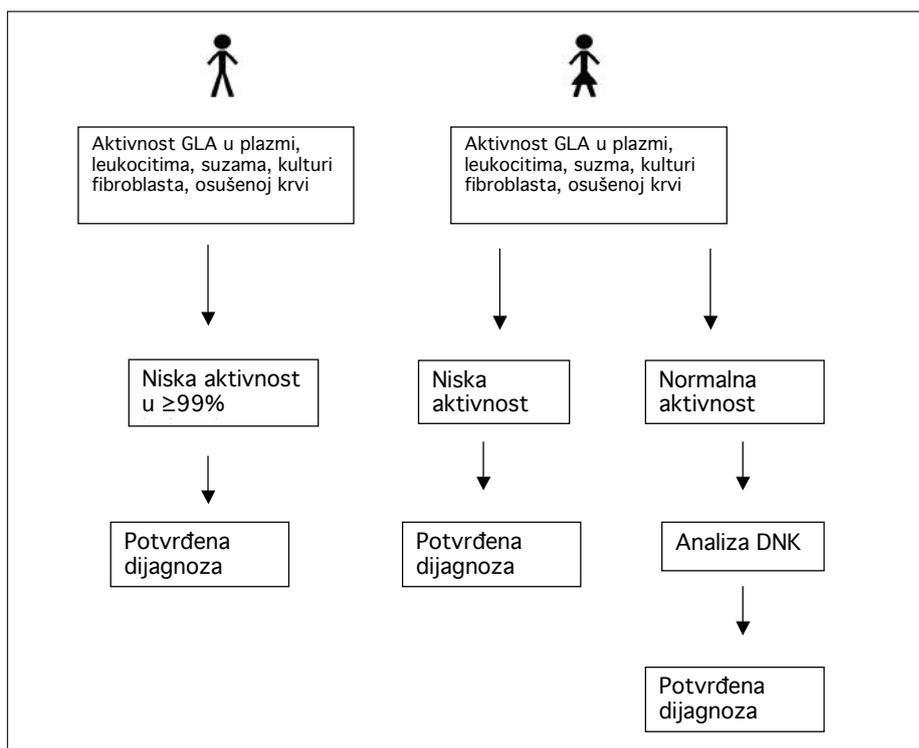
DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE ZA FABRYJEVU BOLEST

Diferencijalna dijagnostika Fabryjeve bolesti ovisi o vodećim znacima i simptomima, a neka od najčešćih stanja navedena su u tablici 2. Kako je prije spomenuto, Fabryjevu bolest teško je rano dijagnosticirati. Rani simptomi u djetinjstvu često su gotovo neprimjetni i nespecifični pa ih je lako krivo protumačiti. U studiji FOS, medijan dobi kod postavljanja dijagnoze u 688 bolesnika bio je oko 28 godina, odnosno oko 16 godina od početka prvih simptoma (8). Bolesnici često moraju obići nekoliko medicinskih specijalista prije negoli se postavi točna dijagnoza. Dijagnozu će najvjerojatnije postaviti specijalisti koji se brinu za bolesnike s bubrežnim i srčanim bolestima ili moždanim udarom, što je veoma važno, jer nadomjesna enzimska terapija može značajno poboljšati kvalitetu života i medicinsku skrb ovih bolesnika. Isto tako, ispravna dijagnoza do-

Tablica 2.

Diferencijalna dijagnostika Fabryjeve bolesti prema vodećim simptomima

Angiokeratom	Petehije meningokoknog meningitisa (tijekom krize Anderson-Fabryjeve bolesti) Nasljedne hemoragijske telangiectazije Fordyceova bolest, Schindlerova bolest, fukocidoza i sijalidoza (bolesti lizosomske bolesti nakupljanja) Sistemski eritematozni lupus
Bol (povišena sedimentacija eritrocita)	Reumatoidni artritis Reumatska groznica Raynaudova bolest "Sve jači bolovi"
Neurološki simptomi	Multipla skleroza i druge demijelinizacijske bolesti Moždani udar (uzrokovan konvencionalnim čimbenicima rizika, vaskulitis, trombofilija) Različiti uzroci polineuropatije
Poremećaj bubrežne funkcije	Prije biopsije – češći uzroci ranog nastupa bubrežnog zatajenja zadnjeg stadija, npr. glomerulonefritis, pijelonefritis, izloženost silikonskoj prašini
Srčana bolest	Kardiomiopatija (hipertrofična i restriktivna) Amiloidoza Kongestivno zatajenje srca Koronarna bolest srca
Probavni poremećaji	Apendicitis Sindrom iritabilnih crijeva Insuficijencija gušterače



Sl. 6. Kod većine bolesnika je obvezno sekvencioniranje DNK kao prvi korak u postavljanju dijagnoze Fabryjeve bolesti, dok kod muških bolesnika to treba napraviti kako bi se potvrdio broj i tip mutacije gena GLA.

vodi do obiteljskog probira i identificiranja drugih rođaka koji su zahvaćeni bolešću ili su nositelji bolesti, što pak omogućava genetsko savjetovanje i prenatalnu dijagnostiku (sl. 6.).

Kad se postavi radna dijagnoza Fabryjeve bolesti od velike je važnosti procijeniti aktivnost GLA u plazmi ili leukocitima periferne krvi (plazmatska i lizosomna GLA), koncentraciju Gb3 u serumu i mokraći, te provesti genetske pretrage kako bi se utvrdile mutacije gena GLA.

Biokemijska ili molekularna prenatalna dijagnostika Fabryjeve bolesti može se provesti određivanjem aktivnosti α -Gal A u izravnim i/ili kultiviranim korionskim resicama u gestacijskoj dobi od 10 tjedana ili u kultiviranim amnionskim stanicama u gestacijskoj dobi od 14 tjedana. Uvođenjem nadomjesne enzimske terapije u liječenje Fabryjeve bolesti prenatalna dijagnostika je postala etički i medicinski upitna.

Kod bolesnika sa sumnjom na Fabryjevu bolest treba provesti sljedeće dijagnostičke pretrage:

- Opće stanje, kvaliteta života, obavljanje školskih ili radnih obveza, depresija, anksioznost, uporaba lijekova, somatski rast
- Potpuno fizikalno pregled
- Neurološki pregled, upitnici (*Brief Pain Inventory*)
- Potpuna laboratorijska dijagnostika (krvna slika, sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, krea-

tinin u serumu, ionogram, BUN (*blood urea nitrogen*); omjer proteina/kreatinina u mokraći, omjer albumina/kreatinina u mokraći, testovi jetrene funkcije, razine glukoze, hormona štitnjače, kreatin fosfokinaze, laktat dehidrogenaze)

- Aktivnost alfa-galaktosidaze A, razine Gb3 u serumu i mokraći, te genotip
- EKG, doplerova 2-D ehokardiografija
- Praćenje holterom
- MR srca
- Koronarna angiografija
- MR mozga bez kontrasta
- MR angiografija
- Procjena krvnih žila glave i vrata ultrazvukom (eho praćenje, debljina intime medije, mjerenje vazoreaktivnosti, snimke pomoću *Color Coded Flow* i *Power Doppler*)
- Komorbidni čimbenici rizika za moždani udar: kolesterol (ukupni, LDL, HDL), trigliceridi, Lp(a), ukupni homocistein u plazmi, testiranje na vaskulitis i trombofiliju
- Ultrazvuk abdomena
- Biopsija bubrega u odabranim slučajevima
- Opći oftalmološki pregled
- Spirometrija
- Endoskopska procjena probavnog sustava
- Audiometrija, timpanometrija, otoakustične emisije
- Dermatološki pregled i biopsija kože u odabranim slučajevima
- Mineralna gustoća kostiju, razine 25(OH) vitamina D

Tablica 3.

Nastup simptoma Fabryjeve bolesti prema dobi kod muških bolesnika; kod bolesnica je nastup simptoma kasniji i imaju širok raspon simptoma u kliničkoj slici

Djetinjstvo	Adolescencija	Odrasla dob
Akroparestezije	Akroparestezije	Akroparestezije
Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima	Bolovi u ekstremitetima
Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice	Promjene leće i rožnice
Groznica	Groznica	Groznica
Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće	Nepodnošenje vrućine i hladnoće
Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene	Psihosocijalne promjene
	Proteinurija	Proteinurija
	Probavni simptomi	Probavni simptomi
	Angiokeratom	Angiokeratom
	Malaksalost	Malaksalost
		Zatajenje bubrega
		Zatajenje srca
		Moždani udar
		Gubitak sluha i tinitus

EPIDEMIOLOGIJA I POTREBA PROBIRA

Ne preporučamo probir u općoj populaciji (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo pribaviti obaviješteni pristanak bolesnika prije probira primjenom dotičnog obrasca izrađenog u suradnji s kliničkim genetičarom (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo probir na Fabryjevu bolest u muških bolesnika s kroničnom bolešću bubrega (KBB) mlađih od 50 godina kod kojih ne postoji pouzdana dijagnoza. (nestupnjavana tvrdnja) (tablica 3).

Predlažemo probir na Fabryjevu bolest kod žena s neobjašnjenom KBB bez obzira na dob, koje imaju druge neobjašnjene simptome moguće povezane s Fabryjevom bolešću. (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo razgovarati s bolesnikom o implikacijama dijagnosticiranja genetske bolesti i mogućim implikacijama za rođake s istim rizikom (razina 1C.)

Metode probira

Preporučamo mjerenje aktivnosti enzima α -Gal A kao primarnog sredstva kod muškaraca, što se onda potvrđuje analizom mutacija u slučaju pozitivnog nalaza (nestupnjavana tvrdnja)

Predlažemo analizu mutacija kao primarnog sredstva kod žena (nestupnjavana tvrdnja)

Tablica 4.

Diferencijalna dijagnostika Fabryjeve bolesti prema vodećim simptomima

Angiokeratom	Petehije meningokoknog meningitisa (tijekom krize Anderson-Fabryjeve bolesti) Nasljedne hemoragijske telangiektazije Fordyceova bolest, Schindlerova bolest, fukocidoza i sijalidoza (bolesti lizosomske bolesti nakupljanja) Sistemski eritematozni lupus
Bol (povišena sedimentacija eritrocita)	Reumatoidni artritis Reumatska groznica Raynaudova bolest "Sve jači bolovi"
Neurološki simptomi	Multipla skleroza i druge demijelinizacijske bolesti Moždani udar (uzrokovan konvencionalnim čimbenicima rizika, vaskulitis, trombofilija) Različiti uzroci polineuropatije
Poremećaj bubrežne funkcije	Prije biopsije – češći uzroci ranog nastupa bubrežnog zatajenja zadnjeg stadija, npr. glomerulonefritis, pijelonefritis, izloženost silikonskoj prašini
Srčana bolest	Kardiomiopatija (hipertrofična i restriktivna) Amiloidoza Kongestivno zatajenje srca Koronarna bolest srca
Probavni poremećaji	Apendicitis Sindrom iritabilnih crijeva Insuficijencija gušterače

Tablica 5.

Fabryjeva bolest – procjena zahvaćenosti bubrega

Organski sustav	Procjena	Preporuka
Bubreg	Serumski elektroliti, kreatinin, BUN; ukupni protein/kreatinin, albumin/kreatin, natrij, kreatinin u 24-h mokraći	Bazalno, svaka 3 mjeseca ako je KBB stadij 1 or 2 i >1 g/dan proteinurija ili KBB stadij 4
		Svakih 6 mjeseci ako je KBB stadij 3
		Svakih 12 mjeseci ako je KBB stadij 1 ili 2 i <1 g/dan proteinurija

BUN = *blood urea nitrogen*; KBB = kronična bolest bubrega

SMJERNICE ZA LIJEČENJE

Nadomjesna enzimsko terapija

Nadomjesnom enzimskom terapijom (*Enzyme Replacement Therapy* - ERT) organi se opskrbljuju rekombinantnim enzimom, čime se smanjuje količina nakupljenog Gb3 u tkivima i time uzrokovana multisistemska oštećenja. Liječenje Fabryjeve bolesti pomoću ERT dostupno je od 2001. godine u obliku dvaju pripravaka rekombinantnog GLA – agalsidaza alfa (Replagal, Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, 0,2 mg/kg infuzijom) i agalsidaza beta (Fabrazyme, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, 1 mg/kg infuzijom) (25-27).

Primjenu ERT treba razmotriti u bolesnika bilo koje dobi i spola koji ispunjavaju bilo koji od postavljenih kriterija.

Dijagnostičku obradu i uvođenje ERT treba provoditi u kliničkim bolničkim centrima, potom nastaviti prema mjestu stanovanja.

Bubrežna funkcija

Uvođenje ERT ne preporuča se u bolesnika s proteinurijom [omjer proteina i kreatinina >1 g/g (>0,1 = gram/mol) kreatinina] ili procijenjena stopa glomerularne filtracije (*estimated Glomerular Filtration Rate* - eGFR <60 mL/min/1,73 m², osim kod ne-bubrežnih indikacija. (1D)

Kad se ERT smatra indiciranom, preporučamo započeti je kao dio dobro razrađenog kliničkog ispitivanja, opservacijskog ili intervencijskog (nestupnjavana tvrdnja)

U bolesnika na hemodijalizi i onda kad se ERT smatra indiciranom preporučamo davanje ERT tijekom hemodijalize (1A)

Preporučamo presađivanje bubrega kao vrijednu mogućnost kod bolesnika prikladnih za ovu intervenciju (nestupnjavana tvrdnja).

Nakon presađivanja bubrega ne preporučamo ERT zbog bubrežnih indikacija, ali se tom terapijom može nastaviti zbog ne-bubrežnih indikacija. (nestupnjavana tvrdnja)

Preporučamo da se za živu donaciju ne uzimaju u obzir ženski davatelji, osim u iznimnim slučajevima. U takvim slučajevima preporučamo biopsiju bubrega kako bi se procijenio rizik za davatelja i primatelja. (nestupnjavana tvrdnja) (29-42).

Srčana funkcija

Svako bolesnika s Fabryjevom bolešću i srčanom bolešću prema kriterijima za srčanu dijagnozu treba smatrati kandidatom za nadomjesnu enzimsku terapiju pod uvjetom da su isključeni drugi uzroci srčanih nalaza(40-42).

Neurološka funkcija

Prolazni ishemijski ispadi dokumentirani neurološkom obradom ili rani infarkt središnjega živčanog sustava, progresivne promjene bijele tvari prepoznate kao mikrovaskularne promjene na MR (25-27).

Probavna funkcija

Teški probavni simptomi: bolovi u abdomenu i proljev otporni na druge terapije (25-27).

Bol

Neuropatska bol otporna na druge terapije (25-27).

Liječenje drugih istodobno prisutnih bolesti

Osobitu pozornost treba obratiti cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim čimbenicima rizika. Bolesnici s Fabryjevom bolešću imaju vrlo visok rizik od vaskularnih događaja, stoga liječenje drugih vaskularnih čimbenika rizika (hipertenzija, dislipidemija, dijabetes melitus, prekomjerna težina, pušenje) treba biti agresivno (25-27).

Simptomatsko liječenje

Bol i bolne epizode

Promjene u načinu života (naročito izbjegavanje podražaja koji pojačavaju bolnost kod Fabryjeve bolesti, tj. umor, nedostatak sna) i određeni profilaktični lijekovi mogu se pokazati korisnima u liječenju simptoma. Kod nekih bolesnika učinkovitima su se pokazali difenilhidantoin (Dilantin) (15), karbamazepin (Tegretol)(16) i gabapentin (Neurontin) (17). Kod povremenih bolova mogu se primijeniti nesteroidni protuupalni lijekovi, inhibitori ponovne pohrane serotonina ili triciklični antidepresivi. Kroničnu bol koja onesposobljava bolesnika najbolje će zbrinuti stručnjak za liječenje boli.

Probavni simptomi

Probavne simptome najbolje će poboljšati pankrelipaza ili metoklopramid (23).

Psihosocijalna potpora

Fabryjeva bolest, osobito ona ranog nastanka u djetinjstvu ili adolescenciji, ali i kasnije u životu, uzrokuje mnoge psihosocijalne probleme, stoga je veoma važno

uključiti psihijatra rano u liječenje bolesnika s ovom bolešću.

Praćenje Fabryjeve bolesti

Klinički tijek bolesti odredit će učestalost pretraga i kliničke procjene. Za sve bolesnike s utvrđenom Fabryjevom bolešću treba detaljne bazalne podatke i one zabilježene praćenjem unijeti u središnji registar. Obvezno je provoditi bazalnu i kasnije godišnju procjenu asimptomatskih bolesnika s Fabryjevom bolešću, a kod simptomatskih bolesnika češće (svaka 3 mjeseca). Ovu procjenu provodi multidisciplinarni tim, a uključuje bubrežnu funkciju i albuminuriju u svih bolesnika s utvrđenom Fabryjevom bolešću (kardiološke, neurološke i nefrološke dijagnostičke pretrage).

NAZIVLJE I OPIS ZA STUPNJEVANJE PREPORUKA U SMJERNICAMA

U svakim preporukama snaga preporuke označena je kao razina 1. i razina 2. ili Nije stupnjevano*(tablica 6) a kvaliteta dokaza koju ju podupiru izražena je kao A, B, C ili D (tablica 7).

Tablica 6.

Snaga preporuke označena kao razina 1 i razina 2

Implikacije	Bolesnici	Kliničari	Donositelji odluka
Razina 1. (preporučamo)	Većina ljudi u vašoj situaciji željela bi preporučiti slijed intervencija, a samo manji dio ne bi	Većina bolesnika treba primiti preporučeni slijed intervencija	Preporuku se može procjenjivati kao mogućnost za razvoj politike ili mjera koje će se poduzeti
Razina 2. (predlažemo)	Većina ljudi u vašoj situaciji željela bi preporučiti slijed intervencija, ali mnogi ipak ne bi	Za različite bolesnike primjereni su različiti izbori. Svaki bolesnik treba pomoć kako bi došao do onakve odluke o svom liječenju koja će biti u skladu s njegovim/njezinim vrijednostima i željama	Preporuka će zahtijevati opsežnu raspravu i uključenos donositelja odluka prije nego se utvrdi dotična politika

*Dodatna kategorija "Nije stupnjevano" upotrebljena je kako bi označila smjernicu zasnovanu na zdravom razumu ili tamo gdje tema ne dopušta odgovarajuću primjenu dokaza. Najčešći primjeri su preporuka za vremenske razmake u praćenju, savjetovanje i upućivanje bolesnika drugom kliničkom specijalistu. Nestupnjevano preporuke uglavnom su napisane kao jednostavna tvrdnja, ali ih ne treba tumačiti kao preporuke snažnije od preporuka Razine 1. ili Razine 2.

Tablica 7.

Kvaliteta dokaza izražena od A do D

Stupanj	Kvaliteta dokaza	Značenje
A	Visoka	Uvjereni smo da je stvarni učinak blizu procjene učinka.
B	Umjerena	Stvarni učinak vjerojatno je blizu procjene učinka, no moguće je i da se bitno razlikuje od te procjene.
C	Niska	Stvarni učinak bi se mogao razlikovati od procjene učinka.
D	Vrlo niska	Procjena učinka vrlo je nesigurna i često daleko od istine.

L I T E R A T U R A

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide trihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-7.
2. Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: α -galactosidase deficiency. *Lancet* 2001; 357: 138-40.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
4. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ i sur. The frequency of lysosomal storage diseases in Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-6.
5. West M, Dyack S, Riddell C, LeMoine K, Camfield C, Camfield P. A Nova Scotia kindred with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2002; 91: 439S:116.
6. Ries M, Ramaswami U i sur. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study of 35 European children. *Eur J Paediatr* 2003; 162: 767-72.
7. Mehta A, Lewis S, Lavery C. Treatment of lysosomal storage disorders. *BMJ* 2003; 327: 462-3.
8. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford PharmaGenesis Ltd., England, 2006.
9. Elleder M, Bradova V, Smid F i sur. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virch Arch Pathol Anat Histopathol* 1990; 417: 449-55.
10. Nakao S, Takenaka T, Maeda M i sur. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-93.
11. Nakao S, Kodama C, Takenaka T i sur. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003; 64: 801-7.
12. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31: 299-306.
13. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
14. Tsakiris D, Simpson HKL, Jones EHP i sur. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 4-20.
15. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8-17.
16. Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M i sur. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-6.
17. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosing and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40: 788-94.
18. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M i sur. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102-11.
19. Brouns R, Thijs V, Eyskens F i sur. Belgian Fabry Study: Prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41: 863-8.
20. Passero SG, Calchetti B, Bartalini S. Intracranial bleeding in patients with vertebrobasilar dolichoectasia. *Stroke* 2005; 36: 1412-5.
21. Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T1-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1096-101.
22. Burlina AP, Manara R, Caillaud C i sur. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. *J Neurol* 2008; 255: 738-44.
23. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD i sur. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. *Am J Med* 1980; 68: 898-905.
24. Brown LK, Miller A, Bhuptani A i sur. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1004-10.
25. Motabar O, Sidransky E, Goldin E, Zheng W. Fabry disease – current treatment and new drug development. *Curr Chem Genomics* 2010; 4: 50-6.
26. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 227-43.
27. Elstein D, Altarescu G, Beck M. Fabry Disease. Dordrecht-Heidelberg-London-New York: Springer, 2010.
28. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M i sur. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48.
29. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M i sur. Sustained, longterm renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1547-57.
30. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA i sur. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010; 47: 217-22.
31. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M i sur. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769-75.
32. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S i sur. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1600-7.
33. Paschke E, Fauler G, Winkler H i sur. Urinary total globotriaosylceramide and isoforms to identify women with Fabry disease: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 673-81.
34. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M i sur. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102-11.
35. Shah T, Gill J, Malhotra N i sur. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009; 87: 280-5.
36. Terryn W, Cochat P, Froissart R i sur. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 505-17.

37. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A i sur. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry registry. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2220-8.

38. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M i sur. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1042-9.

39. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB i sur. European best practice *quo vadis?* From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2162-6.

40. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H i sur. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002; 105: 1407-11.

41. Nakao S, Takenaka T, Maeda M i sur. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995; 333: 288-93.

42. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F i sur. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2399-403.

S U M M A R Y

CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
CROATIAN SOCIETY OF NEUROIMMUNOLOGY AND NEUROGENETICS OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
CROATIAN SOCIETY OF NEUROLOGY OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION
CROATIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, THERAPY AND FOLLOW UP OF ANDERSON-FABRY DISEASE

V. BAŠIĆ KES, M. CESARIK¹, I. ZAVOREO, S. SOLDO-BUTKOVIĆ², P. KES³, N. BAŠIĆ-JUKIĆ³, S. RAČKI⁴, M. JAKIĆ⁵, D. DELIĆ-BRKLJAČIĆ⁶, Z. JUKIĆ⁷, Z. TRKANJEC, V. ŠERIĆ, V. VARGEK SOLTER, I. BIELEN⁸, S. BAŠIĆ⁹ and V. DEMARIN¹⁰

Sestre milosrdnice University Hospital Center, Clinical Department of Neurology, Zagreb; ¹Požega General Hospital, Department of Neurology, Požega; ²Osijek University Hospital Center, Department of Neurology, Osijek; ³Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb; ⁴Rijeka University Hospital Center, Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka; ⁵Osijek University Hospital Center, Department of Dialysis, Osijek; ⁶Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Cardiology, Zagreb; ⁷Osijek University Hospital Center, Department of Dermatology, Osijek; ⁸Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, ⁹Dubrava University Hospital, Department of Neurology, and ¹⁰Aviva Medical Center, Zagreb, Croatia

Fabry disease (Anderson-Fabry disease) is one of the most common lysosomal storage diseases (after Gaucher disease) caused by deficient activity of the α -galactosidase A (α -Gal A) enzyme, which leads to progressive accumulation of globotriaosylceramide in various cells, predominantly in endothelium and vascular smooth muscles, with multisystem clinical manifestations. Estimates of the incidence range from one per 40,000 to 60,000 in males, and 1:117,000 in the general population. Pain is usually the first symptom and is present in 60%-80% of affected children, as well as gastrointestinal disturbances, ophthalmologic abnormalities and hearing loss. Renal failure, hypertrophic cardiomyopathy, or stroke as the presenting symptom may also be found even as isolated symptoms of the disease. Life expectancy is reduced by approximately 20 years in males and 10-15 years in females, therefore enzyme replacement therapy should be introduced in patients of any age and either sex, who meet treatment criteria for Anderson-Fabry disease.

Key words: Anderson-Fabry disease, diagnosis, treatment

PROTEOMIKA U NEFROLOGIJI

Uredniče,

Otkrićem humanog genoma otvorile su se nove spoznaje o cjelokupnom genetskom materijalu sadržanom unutar ljudskog organizma, no mnoštvo nepoznanica i potrebe za daljnjim istraživanjima su pred nama. Iz navedenog proizlaze i nove istraživačke grane poput funkcionalne genomike koja istražuje vezu između gena i njegovog posttranskripcijskog konačnog produkta proteina.

Proteomika je suvremena znanstvena disciplina koja u svojim istraživanjima obuhvaća biologiju, kemiju i informatiku s ciljem proučavanja proteina. Do sada je istražen i mapiran cijeli genom, no kako jedan genom može imati nekoliko proteoma pred nama je još dug istraživački put.

Za proteine je poznato da su nositelji svih funkcija unutar organizma, pomoću njih možemo razlikovati zdravo od bolesnog, što ih čini zanimljivima, budući da su ciljna mjesta djelovanja lijekova. Proteomika omogućava praćenje promjena koje se u organizmu događaju prilikom bolesti, odnosno određene terapije, s obzirom da je proteom podložan stalnim promjenama kroz interakcije s genomom ili vanjskim utjecajima. Cilj proteomskog istraživanja je identifikacija proteina i komunikacijske mreže između pojedinih proteina, što će naravno dovesti i do razvoja novih kako dijagnostičkih tako i terapijskih mogućnosti.

U području nefrologije postoji mnoštvo istraživačkih mogućnosti pomoću proteomike, a ponajviše su u tijeku istraživanja novih biomarkera.

Akutna ozljeda bubrega

Akutna ozljeda bubrega povezana je s povećanim pobolijevanjem i smrtnosti. Prema sadašnjim kriterijima

RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Kidney Disease*) kriterijima dijagnozu akutne ozljede bubrega temeljimo na porastu serumskog kreatinina i/ili smanjenju diureze (1). No isto tako je poznato da u trenutku kada se u laboratorijskim nalazima otkrije povišena vrijednost serumskog kreatinina, bilježi pad glomerularne filtracije za preko 50 posto, što s kliničkog staništa znači zakašnjelo postavljanje dijagnoze akutne ozljede bubrega i zakašnjele terapijske postupke. Za sada ne postoji specifičan biljeg - biomarker pomoću kojega bi se akutna ozljeda bubrega prepoznala u ranoj fazi. U tijeku su istraživanja koja se koriste metodom proteomike s ciljem otkrivanja ranih biljega akutne ozljede bubrega.

Biomarkeri akutne ozljede bubrega bi trebali imati sljedeća obilježja: brzu dijagnostiku bubrežne disfunkcije, razlikovanje prerrenalnog zatajenja od renalnog, trebali bi biti specifični za ozljedu bubrega ako postoji istodobna ozljeda drugog ili drugih organskih sustava, trebali bi razlikovati akutno od kroničnog zatajenja bubrega, temeljem biomarkera bi se ozljeda mogla svrstati po težini, te bi njegovo/njihovo određivanje trebalo biti jednostavno i jeftino.

Trenutno, jedini raspoloživi biomarker akutne ozljede bubrega - kreatinin, daleko je od gore postavljenih zahtjeva, s obzirom da njegove vrijednosti izrazito variraju ovisno o dobi, spolu, načinu prehrane, mišićnoj masi, uzimanju lijekova i fizičkoj aktivnosti.

Neki od novih potencijalnih biomarkera akutne ozljede bubrega su *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *cystatin C* (Cys C), *kidney injury molecule-1* (KIM-1), interleukin -18 (IL-18) i *liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP) (2,3).

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) pripadnik je porodice lipokalina. Radi se o malom proteinu molekularne mase 25 kDa (4). Kao potencijal-

ni biomarker bubrežnog oštećenja otkriven je tijekom istraživanja na životinjskim modelima, u kojima je bio induciran nastanak akutne ozljede bubrega, obično se radilo o ishemijsko reperfuzijskim ozljedama, a potom je promatrana izraženost gena u bubregu koji su inducirani navedenim oštećenjem. Ubrzo je postalo jasno da smo na tragu otkrića novog biomarkera tubularnog oštećenja, jer je NGAL sekretorni tubularni protein i vrlo brzo nakon nastanka akutnog oštećenja bubrega dolazi do porasta njegove koncentracije u serumu i urinu (5). Nakon inicijalnih spoznaja uslijedilo je mnoštvo studija s ciljem dokazivanja ili opovrgavanja NGAL-a kao biomarkera. Velika većina navedenih studija provedena je na bolesnicima nakon aorto-koronarnog premoštenja. Kod većine ispitanika uočene su povišene vrijednosti NGAL već 2-4 sata nakon kirurškog zahvata kod onih bolesnika koji su daljnijem tijeku liječenja razvili akutnu ozljedu bubrega. Porast u koncentraciji NGAL prethodio je porastu serumskog kreatinina za 24-48 sati (6). Dosada učinjenim studijama pokazano je da se NGAL nalazi u malim količinama u tkivu bubrega, pluća, probavnog sustava, ali da tijekom upalnog procesa ili ozljede epitela dolazi do znatnog porasta, pa su tako verificirane značajno povišene vrijednosti NGAL u plazmi i urinu nakon ishemijske ozljede bubrega i prilikom razvoja kontrastne nefropatije. Naravno da postoje i ograničavajući čimbenici poput sistemske infekcije, anemije, zloćudnih bolesti i svakako su potrebne daljnje multicentrične studije na velikom broju ispitanika za daljnju ocjenu i određivanje referentnog raspona (3).

Cistatin C je neglikozilirani protein veličine 14 kDa, pripadnik porodice cistein proteinaza inhibitora. Proizvode ga sve stanice koje posjeduju jezgru, a možemo ga naći u svim tkivima i tjelesnim tekućinama. Njegova je proizvodnja konstantna, a s obzirom da se ne veže za proteine plazme slobodno se filtrira u glomerulima te se potom reapsorbira u proksimalnim kanalicima (7). Za Cistatin C za sada postoje kontradiktorni rezultati, s obzirom da je proizvodnja cistatina C konstantna, njegova će serumska koncentracija primarno ovisiti o glomerularnoj filtraciji i samim time ozljede tubula neće imati znatnijeg utjecaja (8,9). U studiji Knighta i suradnika pokazano je da i mnoštvo faktora ne bubrežnog podrijetla mogu dovesti do povišenja serumske razine cistatina C. Kao takvi spominju se starija dob, muški spol, debljina, nikotinizam, hipo- i hipertireoza, povišena vrijednost C-reaktivnog proteina te terapija kortikosteroidima (10). Uslijedilo je još nekoliko studija koje su uspoređivale točnost u predviđanju porasta razine cistatina C u urinu i nastanka akutne ozljede bubrega. S obzirom da se cistatin C inače nalazi u malim, gotovo nemjerljivim koncentracijama u urinu svaki onaj proces koji dovodi do oštećenja tubula dovesti će i do poremećene absorpcije cistatina C te povi-

šenja njegove koncentracije u urinu (11). U tom smislu interesantna je studija Koynera i sur. na 123 bolesnika podvrgnuta kardio-kirurškom zahvatu. U bolesnika su određivani NGAL, cistatin C, KIM-1, HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) te se kao najspecifičniji među njima pokazao upravo urinarni cistatin C. Porast njegove koncentracije najbolje je korelirao sa detekcijom ranog nastanka akutne ozljede bubrega (12).

Kidney injury molecule 1 (KIM-1) je transmembranski glikoprotein veličine 90 kDa. Gen koji kodira KIM-1 inicijalno je uočen na životinjskim modelima kada je nakon ishemijske došlo do njegove izrazite izraženosti. U normalnim okolnostima KIM-1 je minimalno izražen u tkivu bubrega i urina (13). Tijekom 2002. godine počinje se spominjati kao mogući biomarker akutne ozljede bubrega. Tada je uočena njegova povećana izraženost u biopsijama bubrega s potvrđenom akutnom tubularnom nekrozom. U navedenoj studiji koncentracija KIM-1 bila je značajno viša prilikom ishemijske akutne ozljede bubrega u odnosu na ostale uzroke akutne ozljede bubrega (14). Liangos i sur. su u prospektivnoj studiji na 103 bolesnika podvrgnuta kardiopulmonalnom premoštenju pratili izražaj 6 biomarkera rane akutne ozljede bubrega. Među njima je KIM-1 istaknut kao najbolji prediktor s obzirom da se porast njegove vrijednosti u urinu mogla detektirati već unutar dva sata od kirurškog zahvata (15). Kako do sada provedenim studijama nije postavljena granična vrijednost KIM-1 koja bi nam ukazivala na nastanak akutne ozljede bubrega, svakako su potrebne daljnje studije na većem broju ispitanika.

Interleukin 18 je proupalni citokin, pripadnik velike porodice interleukina. U raznim stanicama se sintetizira u inaktivnom obliku. Na životinjskim modelima uočena je njegova povišena koncentracija u urinu nakon ishemijske ozljede bubrega (16). Siew i sur. su u prospektivnoj studiji mjerili vrijednosti interleukina 18 unutar 24 sata od prijma u jedinice intenzivnog liječenja različitih skupina bolesnika. Radilo se o ukupno 451 bolesniku od kojih je 86 unutra 48 sati razvilo akutnu ozljedu bubrega. Kod većine tih bolesnika došlo je do porasta razine interleukina 18 nagovještajući tako nepovoljan klinički tijek (17). Značenje interleukina 18 pokazano je i na studiji od 55 bolesnika podvrgnutih kardiopulmonalnom premoštenju. U tih bolesnika uočen je porast IL-18 unutar 4-6 sati nakon zahvata sa vršnom koncentracijom nakon 12 sati u onih bolesnika koji su razvili akutnu ozljedu bubrega, dok je porast serumskog kreatinina u tih bolesnika verificiran tek nakon 48-72h (18).

Fatty-acid protein binding (FABP) porodica je citoplazmatskih proteina veličine 15 kDa zaduženih za unutarstanični transport dugolančanih masnih kiselina.

Smatra se da imaju značajnu ulogu u smanjenju oksidativnog stresa vežući na sebe produkte oksidacije masnih kiselina (19). Do sada ih je ukupno identificirano devet, a imena su dobili prema tkivu u kojem su otkriveni.

Liver fatty acid binding protein (L-FABP) nalazimo većinom u jetri, a u malim količinama u bubrezima i tankom crijevu. U urinu u normalnim okolnostima nije ga moguće detektirati, dok njegova izraženost raste tijekom akutne ozljede bubrega (3). Navedene spoznaje također su uočene na životinjskim modelima s induciranom akutnom ozljedom bubrega (20), a kasnije su provedene studije na bolesnicima u jedinicama intenzivnog liječenja. Jedna od posljednjih studija objavljenih na tu temu provedena je na 77 bolesnika podvrgnutih kardio-kirurškom zahvatu, a praćene su vrijednosti L-FABP i NAG u procjeni nastanka akutne ozljede bubrega. U konačnici je zaključeno da L-FABP ima visoku osjetljivost dok NAG ima visoku specifičnost te da bi kombinacija navedenih dvaju biomarkera bila bolja za procjenu u odnosu na pojedinačno određivanje (21).

Iako pokazuju potencijal daleko bolji od sadašnjeg biomarkera - kreatinina, za sada se navedeni rezultati temelje na malim istraživanjima unutar jednog centra, na malom broju ispitanika i za sada još nije poznat referentni raspon ni za jedan od njih.

Dijabetička nefropatija

Drugo veliko važno područje nefrologije svakako je i dijabetička nefropatija koja je u današnje doba u razvijenim zemljama vodeći uzrok razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti (22) zbog čega se ulažu veliki naponi radi otkrivanja ranih specifičnih biomarkera dijabetičke nefropatije. Dosadašnji kriterij makroalbuminurije ne korelira sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije i potrebni su novi rani pokazatelji bubrežnog oštećenja (23). Zurbig i sur. su proveli proteomsku analizu mokraće bolesnika s dijabetesom tipa I i II. Uzorci mokraće su pripremani pomoću kapilarne elektroforeze a potom propušteni u maseni spektrometar, a dobiveni rezultati su uspoređivani s od ranije poznatim panelom peptida izoliranih iz urina. Za one peptide koji su detektirani u nižim koncentracijama u mokraći bolesnika oboljelih od dijabetesa u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu pokazana je vrlo dobra korelacija s razvojem makroalbuminurije (24). Upravo takvi rezultati istraživanja imaju veliko značenje s obzirom da bi se na taj način otvorila mogućnost ranog otkrivanja bubrežnog oštećenja te ranije započinjanje terapijskih postupaka i prevencije napredovanja kronične bubrežne bolesti.

IgA nefropatija

IgA nefropatija ima vrlo varijabilnu kliničku sliku i napredovanje bolesti i svakako je za definitivnu dijagnozu i prognozu bolesti potrebna biopsija bubrega. U istraživanje je bilo uključeno 49 bolesnika s IgA nefropatijom i 40 zdravih ispitanika kao kontrolna skupina. Analizom mokraće bolesnika s IgA nefropatijom potvrđena su dva proteina u značajno višim koncentracijama - laminin G-like 3 i slobodni laki lanci k. Istraživači vjeruju da bi se pomoću njih moglo procijeniti aktivnost bolesti neinvazivnom metodom (25).

Tumori bubrega

Kako i u svim ostalim dijelovima nefrologije, tako i u području onkologije pomoću metoda proteomike postoji težnja za pronalaskom novih prognostičkih biljega.

Metastatski karcinom bubrega jedan je od na terapiju najrezistentnijih malignoma s izrazito lošom prognozom i petogodišnjim preživljenjem manjim od 10 %. Identifikacija biljega koji bi u ranoj fazi bolesti ukazivali na prisutnost metastaza značajno bi poboljšala ishod liječenja.

Trenutno su verificirana tri potencijalna prognostička biomarkera: profilin-1 (Pfn 1), 14-3-3 zeta/delta, galectin-1 (Gal-1) (26). Proteomskim analizama uočen je specifičan profil izraženosti proteina. Upravo gore navedeni proteini dovode se u vezu s proširenošću bolesti i lošijim ishodom bolesnika s karcinomom bubrega. Dosadašnja istraživanja ukazuju da se radi o disregulatornim proteinima koji utječu na razvoj stanice omogućivši tako rast i progresiju tumora te širenje metastaza (27).

Transplantacija bubrega

Poznato je da je transplantacija metoda izbora u liječenju završnog stadija kronične bubrežne bolesti. U odnosu na ostale metode nadomještanja bubrežne funkcije ima bolje preživljenje, povećanu kvalitetu života, ali isto tako nosi sa sobom specifične komplikacije. Jedan od vodećih uzroka gubitka presatka je kronična disfunkcija presatka. Obično se tek nakon porasta serumskog kreatinina učini biopsija presatka te se patohistološkom analizom nađe intersticijska fibroza i tubularna atrofija (IFTA). Jedan od uzroka kronične disfunkcije presatka je nefrotoksičnost inhibitora kalcijneurina. Traga se za neinvazivnim dijagnostičkim metodama prepoznavanja disfunkcije presatka pomoću kojih bi se u ranoj fazi otkrile promjene u funkciji

ji presatka te bi se eventualno mogla individualizirati imunosupresivna terapija i na taj način odgoditi zatajivanja njegove funkcije. Istraživanja uzoraka urina bolesnika s presađenim bubregom ukazuju na značajno više koncentracije uromodulina i kininogena u odnosu na kontrolnu skupinu, čime su ocijenjeni kao potencijalni biomarkeri (28).

Pomoću metoda proteomike pokušava se detektirati poremećaj na molekularnoj razini koji dovodi do akutnog odbacivanja bubrežnog presatka. Nađena je pojačana izraženost 5 faktora transkripcije: *activator protein 1 i 4* (AP-1, AP-4), *signal transducer and activator of transcription* (STATx), *myelocytomatosis viral oncogene homologue* (c-Myc) i tumor protein (p53) u uzorcima bioptata bubrega s akutnim odbacivanjem (29).

Zaključno, nove istraživačke metode poput proteomike pružaju mnoštvo mogućnosti i već sada se ulažu veliki naponi u otkrivanju novih biomarkera, a daljnjim razvojem ove tehnologije i daljnjim otkrićima cilj je stvoriti i nove terapijske mogućnosti.

U našem Centru do sada provedena bazična istraživanja iz područja transplantacijske medicine, nefrologije i urologije prije svega su se temeljila na imunohistokemijskim metodama. Ideje za daljnja istraživanja svakako postoje, no jedan od ograničavajućih faktora je izvor financiranja te ograničene tehnološke mogućnosti.

L I T E R A T U R A

1. Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;29:300-7
2. Ho J, Dart A, Rigatto C. Proteomics in acute kidney injury-current status and future promise. *Pediatric Nephrology*; 2013, Apr 18
3. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract*.2013;2013:361078
4. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
5. Schmidt-Ott KM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury – where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:762-4.
6. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.
7. Seronie V. Cystatin C: current position and future prospects. *Cli Chem Lab Med* 2008;46:1664-86.

8. Trof RJ, di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld ABJ. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006;26:245-53.
9. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73:1008-16.
10. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;40:221-6.
11. Conti M, Mouterau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction *Clin Chem Lab Med* 2006;44:288-91.
12. Koyner JL, Vadya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;14:423-31.
13. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly, et al. Kidney injury molecule-1, a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4134-42.
14. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol -Renal Physiol* 2006;290:517-29.
15. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009;14:423-31.
16. Melnikov VY, Ecker T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;107:1145-52.
17. Siew ED, Ikizler TA, Gebretsadik T, et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1497-505.
18. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006;70:199-203.
19. Wang G, Gong Y, Anderson J, et al. Antioxidative function of L-FABP in L-FABP stably transfected Chang liver cells. *Hepatology* 2005;42:871-879
20. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2894-902.
21. Katagiri D, Doi K, Honda K, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93:577-83.
22. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
23. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1353-61.
24. Zürlbig P, Jerums G, Hovind P, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012;61:3304-13.

25. Rocchetti MT, Papale M, Suriano IV, et al. Association of urinary laminin g-like-3 and free k light chains with disease activity and histological injury in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*.2013;8:1115-25.

26. Dihazi H. Prognosis markers for metastatic renal cell carcinoma:quantitative proteomics approach. *Expert Rev Proteomics* 2013;10:21-4.

27. Masui O, White NM, DeSouza LV, Krakovska O, Matta A, Metias S, Khalil B, Romaschin AD, Honey RJ, Stewart R, Pace K, Bjarnason GA, Siu KW, Yousef GM. Quantitative proteomic analysis in metastatic renal cell carcinoma reveals a unique set of proteins with potential prognostic significance. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12:132-44.

28. Quintana LF, Campistol JM, Alcolea MP, Bañon-Maneus E, Sol-González A, Cutillas PR. Application of label-free quantitative peptidomics for the identification of urinary biomarkers of kidney chronic allograft dysfunction. *Mol Cell Proteomics*. 2009;8:1658-73.

29. Sui W, Lin H, Peng W, Huang Y, Chen J, Zhang Y, Dai Y. Molecular dysfunctions in acute rejection after renal transplantation revealed by integrated analysis of transcription factor, micro RNA and long noncoding RNA. *Genomics*, 2013

INES MESAR i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

Klinika za unutarnje bolesti,
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju,
dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia
Acta Med. Croatica • Vol. 68 No. 2 • pp 73-240, Zagreb, May 2014.

Table of Contents

Editorial

- 75 **What do we know about chronic kidney disease at the beginning of the 21st century?**
P. Kes

Original Papers

- 79 **The effect of intradialytic exercise program on quality of life and physical performance in hemodialysis patients**
H. Resić, N. Vavra-Hadžiahmetović, D. Čelik, A. Kablar, N. Kukavica, F. Mašnić, S. Ajanović, A. Bećiragić, A. Čorić
- 85 **Acid-base status in patients treated with peritoneal dialysis**
L. Katalinić, K. Blaslov, E. Pasini, P. Kes, i N. Bašić-Jukić
- 91 **Assisted peritoneal dialysis**
D. Klarić, I. Prkačin
- 97 **Assessment of nutritional status in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis**
I. Mikolašević, L. Orlić, S. Vidrih, B. Poje, I. Bubić, B. Vujičić, S. Rački
- 103 **Analysis of patients with acute renal failure hospitalized at Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka University Hospital, during the five-year period**
L. Orlić, I. Mikolašević, M. Mličević, T. Mioč, S. Golubić, K. Lončarić, N. Lanča, S. Rački
- 111 **Importance of standardized stepwise screening in patients with resistant hypertension**
I. Prkačin, D. Balenović, G. Cavrić, D. Bartolek, T. Bulum
- 117 **Resistant hypertension and reasons for excluding patients from treatment with renal denervation**
I. Prkačin, G. Cavrić, D. Počanić, N. Leder, V. Vidjak
- 121 **Infections during the first posttransplant year – experience at Šibenik General Hospital**
M. Gulin, R. Čivljak, B. Bilić, E. Sušić, M. Gulin

Reviews

- 129 **Anesthesiological approach to patients with chronic kidney disease**
I. Bačak Kocman, N. Bašić Jukić, M. Topalović Grković, M. Perić
- 135 **Pathophysiological factors in the development of diabetic nephropathy – new insights**
K. Blaslov, T. Bulum, L. Duvnjak
- 141 **Dyslipidemia and stroke in patients with chronic kidney disease**
P. Kes, V. Bašić-Kes, V. Furić-Čuncko, I. Mesar, N. Bašić-Jukić
- 151 **Evaluation of viral hepatitis in solid organ transplantation**
I. Mikolašević, B. Sladoje-Martinić, L. Orlić, S. Milić, V. Lukenda, Ž. Župan, D. Štimac, S. Rački
- 161 **Cardiorenal syndrome type 2 – literature review**
D. Novosel, N. Bašić-Jukić, Z. Makarović, S. Makarović
- 167 **Temporary and permanent central venous catheters for hemodialysis**
V. Premužić, B. Tomašević, G. Eržen, K. Makar, B. Brunetta-Gavranić, I. Francetić, N. Bašić-Jukić, P. Kes, B. Jelaković

Case Reports

- 175 **Liver damage caused by atorvastatin and cyclosporine in patients with renal transplant**
E. Ivandić, N. Bašić-Jukić
- 179 **Disseminated intravascular coagulation and acute kidney injury requiring renal replacement therapy after diagnostic amniocentesis**
M. Ratković, N. Bašić-Jukić, B. Gledović, D. Radunović
- 183 **Kidney function in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura**
M. Ratković, D. Radunović, B. Gledović

Annotations

- 191 **How to prevent protein-energy wasting in patients with chronic kidney disease – position statement of the Croatian Society of Nephrology, Dialysis and Transplantation**
N. Bašić-Jukić, S. Rački, P. Kes, D. Ljutić, B. Vujičić, V. Lovčić, L. Orlić, I. Prkačin, J. Radić, M. Jakić, D. Klarić, M. Gulin
- 201 **What doctors need to know about biosimilar medicinal products?**
P. Kes, I. Mesar, N. Bašić-Jukić, S. Rački
- 207 **Transplantation and retransplantation - impact on emotional status**
V. Klarić, D. Klarić

Guidelines

- 211 **Consensus statement of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation regarding the use of generic immunosuppressive drugs**
N. Bašić-Jukić, S. Rački, M. Knotek, Lj. Bubić-Filipi, I. Bubić, L. Zibar, P. Kes
- 215 **Treatment of anemia in chronic kidney disease – position statement of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation and review of the KDIGO and ERBP guidelines**
S. Rački, N. Bašić-Jukić, P. Kes, D. Ljutić, V. Lovčić, I. Prkačin, J. Radić, B. Vujičić, I. Bubić, M. Jakić, Ž. Belavić, S. Šefer, M. Pehar, D. Klarić, M. Gulin on behalf of the Croatian Society for Nephrology, dialysis and transplantation
- 223 **Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease**
V. Bašić Kes, M. Cesarik, I. Zavoreo, S. Soldo-Butković, P. Kes, N. Bašić-Jukić, S. Rački, M. Jakić, D. Delić-Brkjačić, Z. Jukić, Z. Trkanjec, V. Šerić, V. Vargek Solter, I. Bielen, S. Bašić, V. Demarin

Letter to the Editor

- 233 **Proteomics in nephrology**
I. Mesar, N. Bašić-Jukić

Notes to Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 68 Br. 2 • Str. 73-240, Zagreb, svibanj 2014.

Sadržaj

Uvodnik

- 75 Što znamo o kroničnoj bolesti bubrega početkom 21. stoljeća?
P. Kes

Izvorni radovi

- 79 Učinak intradijaliznog programa vježbanja na kvalitetu života i fizičke mogućnosti u hemodijaliziranih pacijenata
H. Resić, N. Vavra-Hadžiahmetović, D. Čelik, A. Kablar, N. Kukavica, F. Mašnić, S. Ajanović, A. Bećiragić, A. Čorić
- 85 Acidobazni status u bolesnika liječenih metodom peritonejske dijalize
L. Katalinić, K. Blaslov, E. Pasini, P. Kes, N. Bašić-Jukić
- 91 Asistirana peritonejska dijaliza
D. Klarić, I. Prkačin
- 97 Procjena nutritivnog statusa u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti koji se liječe redovitom hemodijalizom
I. Mikolašević, L. Orlić, S. Vidrih, B. Poje, I. Bubić, B. Vujičić, S. Rački
- 103 Analiza akutnog bubrežnog zatajenja tijekom petogodišnjeg razdoblja u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Rijeka
L. Orlić, I. Mikolašević, M. Mličević, T. Mioč, S. Golubić, K. Lončarić, N. Lanča, S. Rački
- 111 Važnost sistemskog probira u algoritmu dijagnostike rezistentne hipertenzije
I. Prkačin, D. Balenović, G. Cavrić, D. Bartolek, T. Bulum
- 117 Rezistentna hipertenzija i razlozi isključivanja za postupak renalne denervacije
I. Prkačin, G. Cavrić, D. Počanić, N. Leder, V. Vidjak
- 121 Infektivne komplikacije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije: iskustvo Županijske bolnice Šibenik
M. Gulin, R. Čivljak, B. Bilić, E. Sušić, M. Gulin

Pregledi

- 129 Anesteziološki pristup bolesniku s kroničnom bubrežnom bolesti
I. Bačak Kocman, N. Bašić Jukić, M. Topalović Grković, M. Perić
- 135 Patofiziološki čimbenici razvoja dijabetičke nefropatije – nove spoznaje
K. Blaslov, T. Bulum, L. Duvnjak
- 141 Dislipidemija i moždani udar u kroničnih bubrežnih bolesnika
P. Kes, V. Bašić-Kes, V. Furić-Čunko, I. Mesar, N. Bašić-Jukić
- 151 Evaluacija virusnih hepatitisa u transplantaciji solidnih organa
I. Mikolašević, B. Sladoje-Martinović, L. Orlić, S. Milić, V. Lukenda, Ž. Župan, D. Štimac, S. Rački
- 161 Kardiorenalni sindrom tip 2 – pregled literature
D. Novosel, N. Bašić-Jukić, Z. Makarović, S. Makarović
- 167 Primjena trajnih i privremenih centralnih venskih katetera za hemodijalizu
V. Premužić, B. Tomašević, G. Eržen, K. Makar, B. Brunetta-Gavranić, I. Francetić, N. Bašić-Jukić, P. Kes, B. Jelaković

Prikazi bolesnika

- 175 Oštećenje jetre uzrokovano atorvastatinom i ciklosporinom u bolesnika s transplantiranim bubregom
E. Ivandić, N. Bašić-Jukić
- 179 Diseminirana intravaskularna koagulacija i akutno zatajenje bubrega nakon amniocenteze
M. Ratković, N. Bašić-Jukić, B. Gledović, D. Radunović
- 183 Bubrežna funkcija u bolesnika s trombotičkom trombocitopeničnom purpurom
M. Ratković, D. Radunović, B. Gledović

Osvrti

- 191 Kako prevenirati i liječiti proteinsko-energetsku pothranjenost u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega – osvrt Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju na preporuke Međunarodnog društva za prehranu bubrežnih bolesnika
N. Bašić-Jukić, S. Rački, P. Kes, D. Ljutić, B. Vujičić, V. Lovčić, L. Orlić, I. Prkačin, J. Radić, M. Jakić, D. Klarić, M. Gulin
- 201 Što bi liječnici trebali znati o biološki sličnim lijekovima?
P. Kes, I. Mesar, N. Bašić-Jukić, S. Rački
- 207 Transplantacija i retransplantacija – utjecaj na emocionalno stanje
V. Klarić, D. Klarić

Smjernice

- 211 Stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega prema uporabi generičkih imunosupresiva u transplantaciji bubrega
N. Bašić-Jukić, S. Rački, M. Knotek, Lj. Bubić-Filipi, I. Bubić, L. Zibar, P. Kes
- 215 Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP
S. Rački, N. Bašić-Jukić, P. Kes, D. Ljutić, V. Lovčić, I. Prkačin, J. Radić, B. Vujičić, I. Bubić, M. Jakić, Ž. Belavić, S. Šefer, M. Pehar, D. Klarić, M. Gulin u ime Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju
- 223 Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti
V. Bašić Kes, M. Cesarić, I. Zavoreo, S. Soldo-Butković, P. Kes, N. Bašić-Jukić, S. Rački, M. Jakić, D. Dellić-Brkljačić, Z. Jukić, Z. Trkanjec, V. Šerić, V. Vargek Solter, I. Bielen, S. Bašić, V. Demarin

Pismo uredniku

- 233 Proteomika u nefrologiji
I. Mesar, N. Bašić-Jukić

Upute autorima