



Acta

Medica

Croatica



Vol. 70 2016.
Broj 4-5
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 70 (4-5)
205-340 (2016)
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

Urednica – Editor-in-Chief
NASTJA KUČIŠEC-TEPEŠ

Gošća-urednica – Guest-Editor
BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ

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), Theodor Dürriegl (Zagreb), Vladimir Goldner (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Željko Reiner (Zagreb), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), Pietro Vajro (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 500,00 kn, za pojedince 150,00 kn, a uplaćuje se na IBAN HR5423600001101481831. 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 500.00 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 Radovniković

Omotna stranica – Cover design
Ivan Picelj

Tisak – Printed by
Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, 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.

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 70 Br. 4-5 • Str. 205-340 • Zagreb, prosinac 2016.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

KARDIORENALNI SINDROM: KLINIČKA SLIKA, RANA DIJAGNOZA I LIJEČENJE U OBITELJSKOJ MEDICINI

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

EBSCO

KARDIORENALNI SINDROM: KLINIČKA SLIKA, PRAVOVREMENA DIJAGNOZA I LIJEČENJE U OBITELJSKOJ MEDICINI

BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i Ordinacija opće medicine
„Prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković“, Zagreb, Hrvatska*

Međuzavisnost oštećenja organskih sustava srca i bubrega definirana je kao kardioresnalni sindrom (KRS), složeni patofiziološki poremećaj i srca i bubrega u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa može dovesti do akutnog ili kroničnog oštećenja drugog organa. Prepoznavanje i pravovremena dijagnostika nekih od podtipova KRS-a vrlo često počinje u ordinaciji obiteljskog liječnika. Upotreba jednostavnih i pouzdanih dijagnostičkih postupaka, primjerice skora MICE (engl. *Male, Infarction, Crepitations, Edema*) uz upotrebu EKG-a i biomarkera nije u potpunosti zaživjela. Cilj rada bio je prikazati najnovije spoznaje i razlike u kliničkoj slici, dijagnostici i liječenju 5 različitih podtipova KRS. Racionalna dijagnostika zatajenja srca (ZS) u obiteljskoj medicini trebala bi uključiti biomarkere (moždani natriuretski peptid, engl. *brain natriuretic peptide* BNP i N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid, engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT – proBNP) prije upućivanja na ultrazvuk srca. Za dijagnostiku oštećenja bubrega još uvijek se upotrebljava kreatinin i procijenjena stopa glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, pGFR, ali ne i cistatin C i lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom (engl. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* - NGAL). LOM bi u dijagnostičkom postupku pri sumnji na zatajenje srca trebao obuhvatiti i funkciju bubrega, ali i obratno. Pristup liječenju KRS-a je različit ovisno o kliničkom specijalistu kojemu je pacijent prvo upućen na konzilijarni pregled: kardiologu ili nefrologu. Multidisciplinarni pristup liječenju KRS-a je nužan, ali u praksi još uvijek izostaje.

Ključne riječi: kardioresnalni sindrom simptomi, kardioresnalni sindrom liječenje, kardioresnalni sindrom ne patofiziologija, akutno zatajenje srca, akutno zatajenje bubrega, kronično zatajivanje bubrega, kronično zatajivanje srca, obiteljska medicina.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković, prim., dr. med.
Dr. Ante Šercera 28 A
10 000 Zagreb, Hrvatska
E pošta: bbergmanmarkovic@gmail.com

UVOD

Medicinska znanost u posljednje vrijeme sve više prepoznaje kompleksnost odnosa srca i bubrega dajući tom odnosu sve veću važnost. Kardioresnalni sindrom (KRS) obuhvaća cijeli spektar bolesti koje su posljedica oštećenja i srca i bubrega, u kojem primarno oštećenje jednog stvara strukturne i funkcijske promjene na drugom organu, nevezano gdje (akutno ili kronično) oštećenje počinje (1-3). Bolesti srca i bubrega često koegzistiraju kao kompleksni međuođnos srčane i bubrežne disfunkcije, te se tokom vremena razvio pojam KRS, koji je definiran i klasificiran (1-8). Kombinacija starenja pućanstva i poboljšanog preživljenja nakon akutnog infarkta miokarda (9) u mnogim zemljama

dovela je do brzog povećanja broja pacijenata koji žive s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) (10), a povećava se i broj pacijenata s poremećajem bubrežne funkcije. Stoga se u budućnosti može očekivati porast oboljelih od KRS-a.

O povezanosti bolesti srca i bubrega postoje podaci iz XIV. stoljeća, a povezanost bubrega i srca u regulaciji arterijskog tlaka, te povezanost albuminurije i hipertrofije lijeve klijetke istraživani su još od sredine XIX. stoljeća (11). Iako je pojam KRS prvi put upotrijebljen 1951. godine (12), godinama se smatralo da su kardiovaskularni i bubrežni sustavi neovisni, ali da bi primarni poremećaj jednog ipak mogao dovesti do oštećenja drugog organa. O međuođnosnosti bolesti

srca i bubrega, sindromu koji ima svoju epidemiologiju, dijagnostičke kriterije, način zbrinjavanja i liječenje počelo se više govoriti od rujna 2008. godine nakon Svjetskog kongresa nefrologa u Veneciji. U organizaciji radne grupe Inicijativa za kvalitetu akutne dijalize (engl. *Acute Quality Dialysis Initiative - AQDI*) definiranje KRS kao složenog patofiziološkog poremećaja srca i bubrega u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa može dovesti do akutnog ili kroničnog oštećenja drugog organa (4,5). Definicija je proširena na pet podtipova ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku KRS. Pacijenti mogu razviti više od jednog KRS-a istovremeno upravo zbog dvosmjerne prirode kardiorenalne interakcije i istih čimbenika rizika za srčane i bubrežne bolesti.

Mnoge epidemiološke studije su rađene o poveznici između pobola i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i opadanja bubrežne funkcije. Ipak, danas su epidemiološki podaci o KRS-u limitirani, u prvom redu jer velike studije svrstavaju pacijente u populaciju s utvrđenom jednom dijagnozom, a onda procjenjuju prevalenciju ili incidenciju druge dijagnoze. Malo je studija koje izravno povezuju disfunkcije srca i bubrega i to su uglavnom opservacijske, retrospektivne studije ili *post-hoc* analize velikih baza podataka. Ipak, prema europskom istraživanju o popuštanju srca (engl. *Euro Heart Failure - EURO HF*) učestalost bubrežne disfunkcije u akutnom zatajenju srca (AZS) kreće se od 20 % do čak 67 % uz procijenjenu glomerularnu filtraciju (engl. *Glomerular Filtrate Rate - pGFR*) ≤ 60 mL/min/1,73 m² (13). Analiza podataka Američkog registra pacijenta s AZS (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry - ADHERE*) pokazala je kako se tipični pacijent sa ZS nalazi u trećoj fazi kronične bubrežne bolesti (KBB) (6). Neke studije prevalenciju bubrežne disfunkcije u pacijenta s KZS procjenjuju na oko 25 % (14). Nasuprot tome, druge studije ocjenjuju kako oko 40 % pacijenta s umjerenim do teškim oblikom KBB te čak 60 % pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ima i određeni stupanj KZS (14). Istovremeno je potvrđena udruženost bubrežne bolesti s velikim kardiovaskularnim mortalitetom i to posebno u starijih osoba sa srednje teškom ili jakim smanjenjem glomerularne filtracije (15). Ako se tome doda podatak prospektivne (praćenjem populacije duže od 10 godina) populacijske kohortne Rotterdamske studije o većoj prevalenciji KZS u muškaraca i povećanju prevalencije s godinama života (od 0,9 % u pacijenata dobi 55-64 godina do 17,4 % u starijih od 85 godina) (16), ne začuđuje da se prema dostupnim podacima u SAD predviđa povećanje učestalosti zatajivanja srca (ZS) za 25 % do 2030. godine, usprkos liječenju prema smjernicama i preporukama (17). Uz brojne objavljene radove još uvijek ostaje nedoumica oko razumijevanja kompleksnih patofizioloških mehanizama te biokemijskih i humoralnih poremećaja u nastanku

KRS-a. U ranoj dijagnostici KRS danas se sve više koriste novi proteinski biomarkeri čije vrijednosti su povećane već kod blago smanjene bubrežne funkcije, puno prije nego dođe do povećanja koncentracije serumskog kreatinina. Uvođenje biomarkera korisno je ne samo za utvrđenje stupnja oštećenja već i za prognozu stanja (18).

Iako je zadnjih nekoliko desetljeća postala potpuno jasna međuzavisnost kardiovaskularnog i renalnog sustava, prevencija i način zbrinjavanja pacijenata s KRS-om ne samo od kliničkih specijalista već i u obiteljskoj medicini često su i dalje usmjereni samo jednom od ta dva organa. Dulje vrijeme postoje spoznaje kako je potrebno liječiti bubreg da bi se spasilo srce, ali u zadnje vrijeme je jasno i da je potrebno liječiti srce da bi se spasio bubreg. Međutim, briga za pacijenta s KRS-om i dalje je fragmentirana: podijeljena između kardiologa, kardiokirurga i nefrologa uz potpuni izostanak multidisciplinarnog pristupa tom problemu. Kako je pacijent koji boluje od KRS-a u trajnoj skrbi liječnika obiteljske medicine (LOM) te kako u takvog pacijenta često postoji niz kroničnih komorbidnih bolesti, to je skrb za takvog pacijenta veliki stručni izazov za liječnika obiteljske medicine. U skrbi za pacijenta s multimorbiditetom i komorbiditetom kroničnih bolesti obiteljski liječnik često slijedi napatke pojedinih specijalista kliničara koji često liječe izolirano „svoju“ bolest u pacijenta, odnosno bolest koja je u domeni njihove kliničke specijalnosti. U pristupu pacijentu s KRS-om potrebno je skrb temeljiti na stvaranju poveznice u začaranom krugu poremećaja tih dvaju organskih sustava.

Cilj rada je prikazati najnovije spoznaje o povezanosti dva organska sustava (srce i bubreg) u KRS-u i ukazati na njegovo kliničko značenje preko njegovih pet podtipova, kao i prikazati način zbrinjavanja pacijenta s KRS-om u obiteljskoj medicini. Dodatni cilj je bio istaknuti važnost poznavanja pacijenta i kliničkog pregleda pri dijagnostičkom postupku, ne samo radi otkrivanja simptoma i znakova KRS, njegovih uzroka i pratećih bolesti, već i zbog značaja holističkog pristupa LOM u osiguranju kvalitete skrbi za pacijenta sa KRS-om.

Pretražene su baze podataka Pubmed / Medline, WoS i SCOPUS po sljedećim ključnim riječima: kardiorenalni sindrom, kardiorenalni sindrom i simptomi, obiteljska medicina. Naknadno su ubačene ključne riječi: akutno zatajenje srca, akutno zatajenje bubrega, kronično zatajivanje srca, kronično zatajivanje bubrega. Isključni kriterij je bila riječ patofiziologija. Postavljena su ograničenja na: istraživanja objavljena u zadnjih 10 godina, na engleskom jeziku, sustavne pregledne članke, kontrolirane kliničke studije i smjernice stručnih društava. Pretraživanje je učinjeno u prosincu 2016. godine.

Promatrano po bazama podataka Pubmed / Medline, WoS i SCOPUS prema ključnim riječima kardioresnalni sindrom pronađen je u 445, 892 i 804 rada, kardioresnalni sindrom i simptomi 188, 36, 65 rada, dok uz ključne riječi kardioresnalni sindrom i obiteljska medicina nije pronađen ni jedan rad. Dodavši ključne riječi: akutno zatajenje bubrega pronađeno je 324, 500, 1061 rad, akutno zatajenje srca 179, 291, 1040 radova, kronično zatajivanje srca 391, 329, 1023 rada i kronično zatajivanje bubrega 326, 587, 1085 rada. Isključeni su radovi koji su obrađivali patofiziologiju KRS-a. U analizu je konačno uključeno: 19 sustavnih preglednih radova, sedam kontroliranih kliničkih studija te dvije europske i jedne američke smjernice za liječenje akutnog i kroničnog srčanog zatajivanja i jedna europska smjernica za zatajivanje bubrega. Uključeni članci (ukupno 33) su pribavljeni u punom tekstu, analizirani i sintetizirani za potrebe ovog pripovjednog preglednog članka.

RASPRAVA

Klasifikacija KRS-a se i danas koristi prema AQDI (1). Zbog kompleksne međuovisnosti srca i bubrega, ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku, postoji 5 podtipova KRS-a. Međutim podjela nije stroga, jer postoje velika preklapanja između tipova 1 i 3 te 2 i 4 KRS-a što stvara poteškoće u određivanju koje je od ta dva stanja primarno, a koje sekundarno.

1. KARDIORENALNI SINDROM TIP 1 (AKUTNI KARDIORENALNI SINDROM)

Kardioresnalni sindrom tipa 1 je akutno renalno oštećenje koje nastaje kao posljedica naglog novo nastalog zatajenja srca (ZS) ili naglog pogoršanja postojećeg ZS (1,14), koje zahtijeva hitno liječenje. KRS tipa 1 javlja se često. KRS može nastati i upotrebom kontrastnih sredstava tijekom dijagnostičkih i terapijskih zahvata na srcu što se naziva kontrastna nefropatija. Klinička slika ovisi o razlogu naglog ZS. Pacijent s AZS može imati jedno ili više kliničkih stanja (18). Smjernice Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology - ESC*) iz 2008. godine (19,20) i Američke smjernice (engl. *American College of Cardiology - ACC / American Heart Association - AHA*) iz 2013. godine (21) razlikuju šest oblika AZS.

1. Najčešći razlog zatajenja AZS, s udjelom od 80 % i hospitalnom smrtnošću 3-5 % je akutna dekompenzacija KZS. Simptomi su blagi i ne ispunjavaju kriterij za kardiogeni šok, plućni edem ili hipertenzivnu krizu.

Bolesnici imaju zaduhu (dispeju), ubrzano disanje, uz fizikalne i radiološke znakove plućne kongestije i periferne edeme. 2. Simptomi *hipertenzivnog AZS* prae-ni su visokim arterijskim tlakom ($>180/100$ mm Hg), tahikardijom i relativno dobro očuvanom funkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija lijeve klijetke, engl. *Left Ventricle Ejection Fraction*, LVEF >40 %) i bez znakova perifernog zastoja. Radiološka pretraga prsnog koša također pokazuje znakove plućne kongestije (edem pluća). Odgovor na liječenje je uglavnom dobar. Ovaj oblik čini oko 11 % AZS, a hospitalna smrtnost je 1,2-1,5 %. 3. Kod *plućnog edema*, sa zadržanom sistoličkom funkcijom (radiološka slika prsnog koša potvrđuje stanje), postoji teški respiratorni poremećaj, tahipneja, ortopneja odnosno dispneja, uz auskultacijski čujne hropce nad većim dijelom pluća uz zasićenje kisika (SaO_2) obično manje od 90 %. U AZS sudjeluje sa 16 %, a hospitalna smrtnost je 6-9 %. 4. Vrlo često je uzrok AZS *akutni koronarni sindrom* (11-16 %) (20). 5. *Kardiogeni šok* definira se kao tkivna hipoperfuzija uzrokovana zatajenjem srca. Znaci s kojima dolazi povezani su sa smanjenjem arterijskog tlaka (sistolički krvni tlak <90 mm Hg), i porastom srčane frekvencije ($>60/\text{min.}$), uz cijanozu i znakove periferne vazokonstrikcije. Diureza je smanjena, od oligurije (<0.5 mL/kg/h) najmanje šest sati do anurije. Dokazi o kongestiji organa ne moraju biti prisutni, ali stanje se pogoršava od stanja malog udarnog volumena do kardiogenog šoka. U AZS kardiogeni šok sudjeluje sa 4 % uz hospitalnu smrtnost 22-40 %. 6. *Izolirano zatajenje desne klijetke* ima oko 3% pacijenata, a obilježeno je sindromom malog udarnog volumena uz povišeni venski jugularni tlak, povećanu jetru, hipotenziju i pojačano znojenje. Nema znakova plućne kongestije.

Kao i kod kroničnog, AZS se može podijeliti na pretežito lijevostrano, desnostrano ili globalno, anterogradno (sistoličko) ili retrogradno (dijastoličko) s malim ili velikim minutnim volumenom. Iako se sistoličko i dijastoličko ZS često dijele, podjela je klinički nejasna, jer se oba oblika međusobno ne isključuju pa ih nije ni potrebno odvojeno promatrati. Naime, velika većina pacijenata ima istodobno i sistoličko i dijastoličko disfunkciju lijeve klijetke te je prikladnije govoriti o ZS s očuvanom LVEF ili neočuvanom.

Klinički pregled. Simptomi s kojima pacijent dolazi ovisе o vrsti AZS. Ipak klinički gledano, *sistoličko zatajenje (lijevo ili desno)* može nastati kao jedan aktivirani začarani krug uz početne vrlo blage simptome zamaranja pri naporu do teških znakova zaduhe čak i u mirovanju, uz nikturiju, paroksizmalnu noćnu dispneju i ortopneju. Teško AZS manifestira se slabošću, pospanošću, bljedilom i hladnoćom kože, niskim arterijskim tlakom, filiformnim pulsom sve do kardiogenog šoka. *Dijastoličko zatajivanje lijevog srca* povezuje se s disfunkcijom lijeve klijetke i javlja se samo

uz zaduhu u naporu do plućnog edema, sa zaduhom u mirovanju, uz suhi kašalj, cijanozu, hladnu i ljepljivu kožu, a uz normalan ili čak povećani arterijski tlak. Na plućima se auskultacijom čuju rijetki hropci, a na radiološkoj pretrazi pluća postoje zastoje promjene /edem. *Dijastoličko zatajivanje desnog srca* nastaje kod plućnih poremećaja, pogoršanja kronične bolesti pluća, ali i akutnih opsežnih plućnih poremećaja (pri opsežnoj upali pluća ili emboliji). Simptomi su od tjestastih edema potkoljenica, nadutosti trbuha (ascites) zbog jetrene kongestije do generaliziranog opsežnog edema tijela, anasarke i disfunkcije jetre i bubrega uz oliguriju i anuriju (19).

Dijagnostika. LOM poznaje pacijenta, njegove prateće bolesti te jednostavnije dolazi do mogućeg razloga AZS. Kako je AZS posljedica ili komplikacija različitih bolesti srca, dijagnoza se temelji na *dobro ispitanoj anamnezi sadašnjeg stanja i vješto izvedenom kliničkom pregledu*. Potrebno je otvoriti venski put, i napraviti EKG. *Kliničkim pregledom* možemo naći znakove ZS, proširene vratne vene, prigušene srčane tonove, kao i šumove zbog oštećenja zalistaka. Povišeni tlak punjenja desne klijetke procjenjuje se auskultacijom prsnog koša pri čemu su prisutni vlažni hropci/ krepitacije. EKG je rijetko normalan, za etiologiju AZS važno je uočiti poremećaj ritma. Akutni koronarni sindrom može (STEMI) i ne mora (NSTEMI) biti zabilježen na EKG-u. Može biti prisutno akutno naprezanje/hipertrofija desne ili lijeve klijetke/pretklijetke, te znakovi perimiokarditisa. Ako je moguće (tehnički izvedivo) potrebno je svakom pacijentu sa sumnjom na AZS napraviti *radiološku pretragu srca i pluća (nativni rendgenogram torakalnih organa, telekardiogram)*, kako bi se procijenilo prethodno stanje pluća i srca (veličine i oblik srca) i plućna kongestija. Radiološka pretraga nam također služi i kao diferencijalno dijagnostički postupak za razlikovanje AZS od upalnih plućnih bolesti, koje se također mogu prezentirati krepitacijama i dispnejom. **Serumski biomarkeri** sastavni dio su napretka kardiološke znanosti u zadnjih 50 godina. Od 60-tak različitih, primjerice C-reaktivnog proteina (CRP), angiotenzina II, troponina I i T, čimbenika tumorske nekroze (TNF – α , trijodtironina i drugih, za dijagnostiku ZS najveću vrijednost imaju biomarkeri BNP i NT-proBNP. Serumski im je razina povišena u pacijenata sa simptomatskim, ali i asimptomatskim ZS. Prema smjernicama ACC/AHA preporučuje se odrediti razinu BNP-a u hitnih pacijenata u kojih je dijagnoza ZS-a na temelju ostalih kriterija neizvjesna (17). Smjernice Europskoga kardiološkog društva ističu razinu BNP-a ili NT-pro BNP-a kao test za isključenje postojanja znatnog oštećenja srca u dotičnog pacijenta, posebice u primarnoj zaštiti ili u bolničkoj hitnoj prijemnoj službi (18). Povišena plazmatska razina BNP-a ili NT-pro BNP-a nalazi se i u pacijenata s akutnim infarktom miokarda, plućnom embolijom,

KZB i fibrilacijom atrijske. Kako je KRS „stanje u kojem primarno oštećenje jednog stvara strukturne i funkcijske promjene na drugom organu“, KRS je definiran i kao „stanje u kojem su terapijski postupci u liječenju KRS ograničeni daljnjim pogoršanjem bubrežne bolesti“ (21,22). I Heywood definira KRS kao „umjerenu ili znatnu disfunkciju bubrega koja postoji ili se razvija tijekom liječenja pacijenata s dekompenziranim ZS“ (6). Patofiziološki mehanizam zatajenja bubrega polazi od smanjene perfuzije bubrega, smanjenog minutnog volumena i aktivacijom renin–angiotenzin–aldosteron sustava (RAAS). *Akutno oštećenje bubrega (AZB)* definirano je povećanjem serumskog kreatinina za $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/L) ili $\geq 1,5$ do 2,0 puta više od referentne vrijednosti (53,4–106,8 μ mol/L ili 0,6–1,2 mg/dl kod muškaraca i 44,2–97,2 μ mol/L ili 0,5–1,1 mg/dl kod žena). Vrlo često se upotrebljava naziv „pogoršanje funkcije bubrega“, za povećanje kreatinina $\geq 26,5$ μ mol/L ili $\geq 0,3$ mg/dl, vrijednost iznad koje se smrtnost značajno povećava (14,23). Akutno zatajenje bubrega češće nastaje kod sistoličkog nego kod diastoličkog ZS, a u kardiogenom šoku je incidencija disfunkcije bubrega preko 70 % (24).

Liječenje. AZS je za život opasno stanje koje kod dolaska takvog pacijenta u ordinaciju obiteljske medicine zahtjeva zbrinjavanje prema stupnju hitnosti i upućivanje u bolnicu (25). Cilj liječenja KRS-a tip 1 je stabilizacija oštećene funkcije srca, glavnog pokretača hemodinamske nestabilnosti u ZS i generatora bolje perfuzije bubrega, ispravljanjem hipoksije i povećanjem minutnog volumena srca i boljom prokrvavljenosti bubrega. Akutno oštećenje bubrega (s hiperkalijemijom ili bez nje) ima utjecaj na izbor lijeka. *Početno liječenje AZS u ordinaciji LOM* sastoji se od: 1. kisika (ciljni pO_2 94-96 %), 2. diuretika - furosemid (intravenski bolus 20-100 mg), ili torasemid (intravenski bolus 10-100 mg) uz praćenje kliničkog odgovora, 3. vazodilatora - nitrat ili nitroprusid (NE ako je sistolički tlak < 90 mmHg ili kod dijafragmalnog/inferiornog infarkta miokarda), 4. morfina za ublažavanje fizičkog i psihičkog stresa, boli i anksioznosti te 5. infuzijom kristaloida (ako postoje znakovi niskog tlaka punjenja). Druge komplikacije kod metaboličkih i organ specifičnih stanja treba liječiti prema smjernicama, primjerice antiagregacijom kod akutnog koronarnog sindroma (acetilsalicilna kiselina i klopidoogrel) anti-koagulacijskom terapijom (martefarin, NOAC-i) ili inzulinskom terapijom (dekompenzirani dijabetes). Upotreba adrenalina kao vazokonstriktora periferne cirkulacije dolazi u obzir pri značajnoj hipotenziji, a radi redistribucije krvotoka s periferije u vitalne organe. Ipak upotreba tog lijeka treba biti ograničena na pacijente s perzistentnom hipoperfuzijom unatoč infuziji.

2. KARDIORENALNI SINDROM TIP 2/ KRONIČNI KARDIORENALNI SINDROM

Kardiorenalni sindrom tip 2 počinje s KZS-a koje uzrokuje kronično zatajivanje bubrega (KZB-a) radi njihove hipoperfuzije (15). Definicija nije još jednoznačna, ali se ipak odnosi na kronično popuštanje srca sa stupnjem pGFR ispod 60 mL/min/m² (6). KZB je učestalo u pacijenata s KZS i neovisni je čimbenik rizika za njegovo pogoršanje (26). Srce i bubrežni tonus i volumen tjelesnih tekućina. Iako je vrlo malo poznato o patofiziološkim mehanizmima disfunkcije bubrega u KZS-a, retrospektivne analize pokazuju da je GFR čak snažniji prediktor smrtnosti od istisne frakcije lijeve klijetke (14). Neovisni prediktori KZB su starija dob, hipertenzija, šećerna bolest i akutni koronarni sindrom. Patofiziološki pojednostavljeno u začaranom krugu KRS tipa 2, KBZ dovodi do smanjenja protoka krvi kroz bubrege i smanjenje GFR zbog trajne nesposobnosti srca da osigura adekvatnu perfuziju bubrega. Međutim, u pacijenata s nižom GFR, koji imaju viši funkcijski razred prema *New York Heart Association* (NYHA), ne postoji povezanost između veličine istisne LVEF i GFR (27).

Prevenција. LOM trajno prati pacijenta poznajući njegove čimbenike rizika za KZS, kroničnu bubrežnu bolest (KBB) i KZB, vodeći brigu o prevenciji stvaranja kronične bolesti. Vodeći uzroci KZS su koronarna bolest i arterijska hipertenzija, posebice u starijih osoba. Stoga je LOM-u jednostavnije prepoznavanje čimbenika rizika za oštećenje svakog organa posebno, ali i prepoznavanje njihove međuzavisnosti. Pacijentu s KZS treba kontrolirati funkciju bubrega, ali i kod pacijenata s KBZ treba imati pod kontrolom i funkcionalnu sposobnost srca.

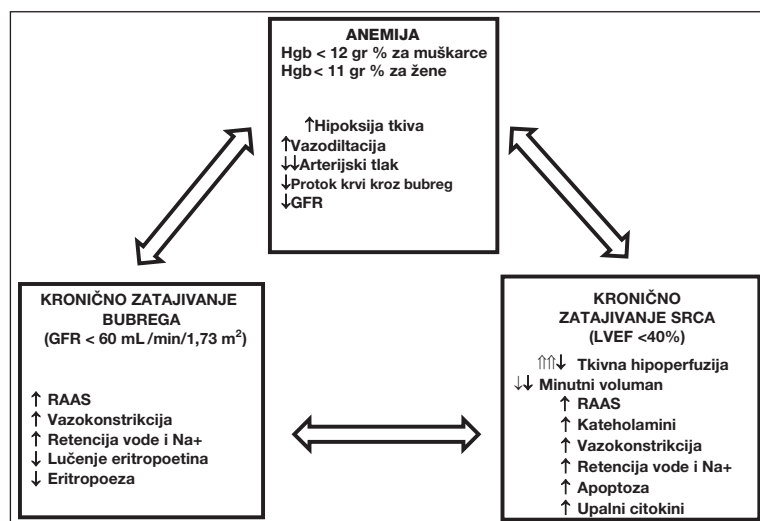
Klinički pregled. Simptomi ZS vezani su uz retenciju tekućine, zamor i slabije podnošenje napora. Najizraženiji simptom je dispneja već i pri malom naporu, a dobro korelira s pogoršanjem funkcije srca. Povećani tlakovi punjenja desnog srca idu uz zastoj u probavnom sustavu te se prokazuju gubitkom apetita, brzom sitosti, mučninom i povraćanjem. Od ostalih simptoma valja spomenuti smetnje koncentracije do konfuzije i depresiju. Klinički znakovi KZS su plućni hropci koji su ipak pouzdaniji znakovi za AZS nego KZS. Mogu biti odsutni u KZS u većine pacijenata (do 80 %), nepouzdan znak su u pacijenata s KOPB ili u pacijenata koji boluju od nekih drugih plućnih bolesti. Povećanje jetre je važan, ali ne čest znak KZS, dok su periferni edemi udruženi s porastom tjelesne težine prisutni u oko 50 % pacijenata. Međutim, edem potkoljenica se kao simptom nalazi i u bolestima drugih organa te treba poznavati komorbidne bolesti i napraviti cjelokupni pregled pacijenta kako bismo postavili

ispravnu dijagnozu. Simptomi vezani uz KBB javljaju se također postepeno, u početnom stadiju jedva ih pacijent i zamijeti. Rezultat su nakupljanja vode i štetnih tvari u tijelu. Mogu se pojaviti samostalno ili s više simptoma zajedno, primjerice kratki dah, osjećaj hladnoće i umora, problemi sa spavanjem, gubitak apetita, mučnina/povraćanje. Klinički znakovi su vidljivi u kasnijoj fazi: smanjeno izlučivanje urina, oticanje ruku, nogu i lica arterijska hipertenzija. Neki od tih simptoma se preklapaju s KZS. Uz zadnji stadij bubrežne bolesti javlja se pothranjenost, upala i druge manifestacije aterosklerotske bolesti.

Dijagnostika. Osim kliničkog pregleda za dijagnozu koristimo *laboratorijsku analizu krvi i urina* (KKS, SE/CRP, K⁺, Na⁺, ureju, kreatinin i kompletnu pretragu urina). Kreatinin je proizvod razgradnje kreatina i fosfokreatina koji se gotovo isključivo nalaze u mišićima. Proizvodnja kreatinina proporcionalna je mišićnoj masi i vrlo malo se mijenja tijekom života. Izlučuje se putem bubrega. Ipak, razina kreatinina u serumu nije tako osjetljiva na rana bubrežna oštećenja te normalna razina kreatinina u serumu (64-104 µmol/L, kod muškaraca, a 49-90 µmol/L kod žena) ne isključuje postojanje oštećenja bubrežne funkcije. Stoga je potrebno pacijenta pratiti i putem *pGFR Modified Diet for Renal Disease* (MDRD i/ili formule Cockcroft-Gault. Isto tako potrebno je kod početnih oštećenja obratiti pažnju na izlučivanje albumina mokraćom (normalno izlučivanje <300 mg/dan). Albumini u urinu određuju se usporedbom količine albumina s količinom kreatinina u pojedinom uzorku urina. Kada se radi o zdravim bubrezima urin će sadržavati velike količine kreatinina, a gotovo ništa albumina. Čak i minimalno povećanje udjela albumina u odnosu na kreatinin je znak bubrežnog oštećenja. KBB je prisutna kada se u urinu nalazi više od 30 miligrama albumina na gram kreatinina, sa smanjenjem pGFR ili bez tog smanjenja. Od slikovnih tehnika najčešće je u upotrebi *ultrazvučna pretraga srca i bubrega*. O upotrebi biomarkera za ZS vidi u KRS tip 1. Po preporuci Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE) Velike Britanije 2010. godine izrađene su smjernice za referentne vrijednosti, za BNP i NT-pro BNP. Referentne vrijednosti za visoke razine su: BNP >400 pg/mL (116 pmol/L) ili NT-pro BNP >2000 pg/mL (236 pmol/L), za povišene razine: BNP 100-400 pg/mL (29-116 pmol/L) ili NT-pro BNP 400-2000 pg/mL (47-236 pmol/L), dok su normalne razine: BNP <100 pg/mL (29 pmol/L) ili NT-pro BNP <400 pg/mL (47 pmol/L).

Sindrom kardiorenalne anemije (KRAS). Već se dugo vremena zna da je bubrežna anemija prediktor lošeg tijeka i ishoda KBB do terminalne faze, povećava učestalost kardiovaskularnih komplikacija, pogoršava ZS te uzrokuje veću smrtnost (28). Rezultati istraživa-

nja zadnjih godina pokazuju kako 40 % pacijenata (3 %-61 %) s KZS ima anemiju. Danas se zna da anemija i KBB imaju sinergistički utjecaj na KZS. Naziv i pojam KRAS pojašnjava kako patofiziološki KBB i KZS dovode do anemije, a anemija pogoršava oštećenje oba organa (28). Za KRAS prihvaćene su granične vrijednosti Hgb <12 g % za muškarce i 11 g % za žene. Ona je obično normocitna i normokromna i ovisi o stupnju bubrežne funkcije (29). Naročito je izražena kada GFR padne ispod 60 mL/min/1,73 m² (30). Anemija dovodi do periferne ishemije, vazodilatacije i hipotenzije, što aktivira simpatikus s posljedičnim povećanjem minutnog volumena, i povećanom frekvencijom srca i RAAS sustav s retencijom soli i vode uz vazokonstrikciju. Dugotrajno volumno i tlačno opterećenje srca dovodi do njegovog oštećenja. U začaranom krugu KZS smanjuje se protok krvi kroz bubrege i daljnje pada GFR. Anemija je posljedica interakcije humoralnih čimbenika, a najveću ulogu u stvaranju anemije u AZS ima inhibicija eritropoetina. Inhibicija se odvija kroz bubrege gdje se smanjeno stvara eritropoetin, ali i kroz koštanu srž gdje se u KZS stvaraju povećane količine citokina, čimbenika nekroze tumora (engl. *Tumor Necrosis Factor-alfa* - TNF- α), koji inhibira učinak eritropoetina (sl. 1).



Sl. 1. Međuzavisnost uzročnosti nastanka KRS-a

Liječenje. Kod tih pacijenata anemija se liječi istovremenom primjenom eritropoetina i intravenskim preparatima željeza što dovodi do poboljšanja parametara i srčane i bubrežne funkcije potvrđujući tako važnost anemije u začaranom krugu KRS. Trenutne smjernice Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnog i kroničnog ZS prepoznaju važnost anemije kao mogućeg komorbiditeta, ali ne daju jasne preporuke za njeno liječenje (18).

Liječenje KRS tip 2 treba usmjeriti prema smanjenju i/ili liječenju čimbenika rizika uz individualiziranu farmakoterapiju prema potrebama svakog pojedinog pacijenta. Trenutno liječenje u velikoj mjeri ovisi o specijalnosti liječnika koji je sindrom prvi prepoznao, odnosno kojem se pacijent prvom obratio. Kardiolozi prednost u liječenju daju ZS, a nefrolozi nefroprotekciji i bubrežnoj disfunkciji. Do pojave specifičnih smjernica za dijagnostiku i liječenje KRS tip 2 potreban je multidisciplinarni pristup pacijentu i oslanjanje na postojeće smjernice za pojedine sastavnice sindroma. Standardna terapija KZS sastoji se od inhibitora angiotenzin konvertaze enzima (ACE-I) ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), beta blokatora i diuretika. Upotreba ACE-I/ARB preporuča se zbog inhibicije RAAS-a. Dokazano je da ACE-i smanjuju rizik nagle smrti, smanjuju proteinuriju i potenciraju progresiju kardiomiopatije, a kontraindicirani su kod pGFR <20 mL/min, teže hiperkalijemije i proteinurije iznad 6 mg/dl te kod hipotenzivnih pacijenata. Treba imati na umu da forsiranje diureze uzrokuje smanjenje intravaskularnog volumena, što ima za posljedicu pojačanu aktivaciju RAAS-a i simpatikusa, a što opet potencira progresiju kardiomiopatije.

3. KARDIORENALNI SINDROM TIPA 3 (AKUTNI RENOKARDIJALNI SINDROM)

Kardioresrenalni sindrom tipa 3 nastaje kad akutno bubrežno zatajenje (AZB) karakterizirano naglim i akutnim pogoršanjem bubrežne funkcije posljedično dovodi do aritmija, ishemije miokarda te do AZS (1). U odnosu na KRS tip 1, učestalost tipa 3 je apsolutno manja, pa tako i u ordinaciji obiteljske medicine. No to može biti i zbog manjeg broja istraživanja. Iako se KRS tip 3 najčešće nalazi u jedinicama intenzivnog liječenja, i nema direktne veze s obiteljskom medicinom, s obzirom na pojavnost veću od 35 % pacijenata u jedinici inten-

zivnog liječenja (26), valja spomenuti njegovu važnost. Ipak, LOM treba prevenirati pojavu akutnog zatajenja bubrega (AZB). **Prevenција AZB** u pacijenata s bakterijskom infekcijom koja bi mogla dovesti u začarani krug sepse uključuje adekvatnu hidraciju pacijenta (održavanje izlučivanja mokraće $\geq 0,5$ mL/kg/h), održavanje srednjeg arterijskog tlaka (≥ 65 mm Hg) i izbjegavati nefrotoksične lijekove. AZB očituje se jačinom glomerularne filtracije, od oligurije (retencija Na⁺ u AZS) do anurije. Stoga je anamnestički podatak o količini izlučene mokraće kod pacijenata s KBB i KZS jako važan za LOM, radi procjene bubrežne funkcije i pri sumnji na AZS, a radi donošenja odluke o hospitalizaciji.

4. KARDIORENALNI SINDROM TIP 4 (KRONIČNI RENOKARDIJALNI SINDROM)

Kardiorenalni sindrom tipa 4 karakteriziran je kroničnim slabljenjem srčane funkcije, hipertrofijom lijeve klijetke i/ili povećanjem rizika za neželjeni kardiovaskularni događaj, a kao posljedica KBB. Veliki broj akutnih i kroničnih sustavnih bolesti može dovesti do istodobnog popuštanja i oštećenja rada srca i bubrega, primjerice šećerna bolest, vaskulitis, sepsa, lupus eritematodes, sarkoidoza. Utvrđena KBB je vrlo visoki kardiovaskularni rizik za neželjeni fatalni kardiovaskularni događaj (30). U općoj populaciji zanemaruje se značenje kronične bubrežne bolesti, stoga ona ima obilježja tihe epidemije.

Prevenција. Važnu ulogu u tom procesu imaju i čimbenici rizika koji pogoduju KBZ (dob, muški spol, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipoproteinemija, pušenje, pretilost, menopauza). Uloga LOM-a je energično djelovanje na promjenljive čimbenike rizika za smanjenje pojavnosti bolesti. *Dijagnostika.* Rana dijagnoza KBB temelji se na pojavi proteinurije (albuminurije) u mokraći i izračuna pGFR. Kako se u ranim fazama oštećenja bubrega simptomi ne javljaju, LOM bi trebao u kontrolu čimbenika rizika za ZS i KBB rutinski uvrstiti i procjenu bubrežne funkcije (kreatinin, pGFR). *Rutinsko mjerenje veličine GFR* i ciljana laboratorijska obrada najvažniji su u ranom otkrivanju KBB. Stupnjevanje KBB prema pGFR, (mL/min/1,73 m²): funkcija bubrega je normalna ako je GFR ≥90, umjereno smanjena od 60 do 89, umjereno i blago smanjena 45–59, umjereno i jako smanjena od 30 do 44, jako smanjena od 15 do 29 te ako je pGFR ≤15, znak je KZB. U pacijenata sa šećernom bolesti nije dovoljno oslanjati se samo na kreatinin, već je potrebno odrediti *omjer albumina i kreatinina u urinu*, radi pravovremene dijagnoze oštećenja bubrega. Stupnjevanje KBB prema omjeru albumin /kreatinin u urinu (mg/mmol) jest: <3 normalni nalaz, 3–30 blago povećanje >30 jako povećanje oštećenja bubrega. Daljnjim napredovanjem bubrežnog oštećenja javlja se makroalbuminurija ili čak manifestna proteinurija. Postaje izražena i anemija bubrežne bolesti (anemija u kroničnim bolestima, engl. *Anaemia of Chronic Disease - ACD*), koja se duže vrijeme smatrala klinički beznačajnom (vidi opisano pod KRAS) (31)

Liječenje je isto ili slično kao i kod KRS tipa 2. Često se radi pogoršanja KBB u pacijenta s KZS mora korigirati dotadašnja medikacija. Zbog povećanja kreatinina >180 μmol/L preporuča se smanjiti ili čak ukinuti liječenje diureticima i ACE-I, što onda začaranim krugom vodi u AZS. Valja imati na umu da ACE-I ne dovode do oštećenja bubrega, već mijenjaju bubrežnu hemodinamiku i smanjuju filtracijsku frakciju, pa time štite bubrež! Upotreba ACE-I i ARB moguća je i

u ovih pacijenata, osim ako se hipotenzija i hiperkalemija pogoršavaju.

5. KARDIORENALNI SINDROM TIP 5 (SEKUNDARNI KARDIORENALNI SINDROM)

Kardiorenalni sindrom tipa 5 nastaje kao posljedica velikog broja akutnih ili kroničnih sustavnih bolesti (sepsa, lupus eritematodes, dijabetes). Kako patofiziološki mehanizmi još nisu razjašnjeni ipak se povezuje KRS tip 5 s upalnim parametrima i povećanom razinom TNF-α.

ULOGA LOM U ZBRINJAVANJU PACIJENTA KOJI BOLUJE OD KRS-A

Uloga LOM u prepoznavanju čimbenika rizika za KVB, i KBB, u ranom otkrivanju srčanih i bubrežnih poremećaja koji dovode do KZS i KZB prepoznata je od kardioloških i nefroloških stručnih društava kao i od profesionalnih stručnih društava obiteljske medicine u svijetu. Također je obiteljska medicina odavno dio multidisciplinskih timova koji stvara smjernice za zbrinjavanje tih bolesti. U svojoj skrbi za pacijente LOM u populaciji od 2000 stanovnika ima prosječno oko 40–50 pacijenata sa ZS-om (prevalencija ZS je 2 % u općoj populaciji, a povećava se s godinama života), odnosno oko 5 novih pacijenata godišnje te još oko 10–15 sa suspektom dijagnozom. LOM bi trebao uputiti kardiologu samo one pacijente kod kojih je nakon pregleda i obrade dijagnoza ostala nejasna, ako je potrebna specijalistička obrada i/ili složeno liječenje zbog komorbiditeta, ako je došlo do akutne dekompenzacije, ili ako je osoba mlađa od 65 godina (32). Smjernice NICE za primarnu i sekundarnu skrb preporučuju da se bolesnicima sa sumnjom na ZS treba učiniti EKG i odrediti razinu BNP-a ili NT-pro BNP-a. Ako su oba nalaza uredna, zatajivanje srca je malo vjerojatno i treba misliti na drugu dijagnozu. Ako je jedan nalaz patološki, pacijenta treba uputiti na ehokardiografiju da bi se utvrdio ili isključio osnovni srčani poremećaj. Preporuke su zasnovane na visokoj osjetljivosti BNP-a i EKG-a. LOM, koji su odgovorni za postavljanje rane dijagnoze ili barem sumnje na ZS, trebaju jednostavne i pouzdane dijagnostičke postupke. Mant i sur. su 2012. godine na temelju metaanalize individualnih karakteristika pacijenta predložili novi jednostavni dijagnostički algoritam; ako je pacijent u kojega se sumnja na ZS muškarac, prebolio je infarkt miokarda, ima bazalne krepitacije na plućima i edeme oko gležnjeva (engl. *MICE score: Male, Infarction Cre-pitations, Edema*) treba ga odmah uputiti na ultrazvuk srca, jer je vjerojatnost ZS-a velika. Ako je dijagno-

za manje vjerojatna, treba odrediti razinu BNP-a, pa ako je povišena, pacijenta treba uputiti na ultrazvuk srca (33). Framinghamska studija je pokazala značajno opadanje hipertenzije kao uzroka ZS, što je odraz poboljšanog liječenja. Važnost koronarne bolesti kao čimbenika rizika za zatajenje srca je i dalje isto (34). Rana detekcija oštećenja lijeve klijetke u visoko rizičnih asimptomatskih pacijenata uz liječenje ACE-i vjerojatno bi smanjilo brzinu progresije prema simptomatskom ZS. Uz obradu ZS nužno je automatski početi i s obradom bubrega i obratno.

ZAKLJUČAK

Povezanost srca i bubrega postoji kako u fiziološkim tako i patofiziološkim uvjetima, dvosmjerna je i vrlo kompleksna. Ako pojednostavimo i promatramo srce kao pumpu, a bubrege kao filter, međuzavisnost tih dvaju organskih sustava za život čovjeka ima veće značenje od svakog organa posebno. Razvoj novih metoda dijagnostike KRS-a temeljenih na visokoj tehnologiji mogao bi dovesti do neopravdanog zanemarivanja kliničkog pregleda. Iako se pojedini simptomi u komorbidnim bolestima preklapaju što komplicira dijagnostiku, LOM ipak poznavanjem pacijenta i njegovih komorbiditeta puno lakše može dijagnosticirati KRS u ranoj fazi. Vješt klinički pregled bez obzira na tehnološki stupanj moderne dijagnostike i danas ostaje temelj dijagnostike i liječenja pacijenta. Poznavanje složene međuzavisnosti srca i bubrega je važno jer omogućuje LOM-u odabir adekvatnog liječenja kojim se u pacijenta istovremeno može sačuvati funkcija i bubrega i srca, te poboljšati kvaliteta života.

L I T E R A T U R A

1. Ronco C, Haapio M, House AA i sur. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
2. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957-62.
3. Ronco C, Chionh C-Y, Haapio M i sur. The Cardiorenal Syndrome. *Blood Purif* 2009; 27: 114-26.
4. Ronco C, McCullough P, Anker SD i sur. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31: 703-71
5. Housa AA, Anand I, Bellomo R i sur. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group: Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1416-20.
6. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 195-201.
7. Cleland JG, Swedberg K, Follath F i sur. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
8. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS i sur. Prevalence of CKD in Northeastern Italy: Results of the INCIPE Study and Comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1946-53.
9. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424. 4.
10. Cullough PA, Philbin EF, Spertus JA i sur. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-9.
11. Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. *Am J Nephrol* 1994; 14: 436-42.
12. Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med* 1951; 48: 149-53.
13. Cleland JG, Swedberg K, Follath F i sur. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC i sur. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
15. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA i sur. Renal function as predictor of outcome in broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
16. Bleumink GS, Knetsch AM, Khavjou OA i sur. Quantifying the heart failure epidemic prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
17. McCullough K, Sharma P, Ali T i sur. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1812-21.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD i sur. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.

20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: 1810-52
21. National Heart Lung et Blood Institute Working Group. Cardioresnal connection in heart and cardiovascular disease. Dostupno na: <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hg.htm>. Pristupljeno Prosinac 2016.
22. Damman K, Navis G, Voors AA i sur. Worsening renal function and prognosis in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
23. Goldberg A, Hammermann H, Petcherski S i sur. In-hospital and 1 year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 330-7.
24. Van der Berg G, Wouters P, Weekers F i sur. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
25. McAliser FA, Ezekowitz J, Tonelli M i sur. Renal insufficiency and heart failure prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
26. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS i sur. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
27. Bagshaw SM, George C, Dinu I i sur. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1203-10.
28. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV i sur. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2919-25.
29. Perk J, De Backer G, Gohlke H i sur. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Atherosclerosis* 2012; 223: 1-68.
30. Hsu CY, McCulloch CE, Curchan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the third national health and nutritional examination survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 504-10.
31. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO. Pristupljeno 13. siječnja 2017.
32. Hobbs FD, Doust J, Mant J, Cowie MR. Heart failure: Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart* 2010; 96: 1773-7.
33. Roalfe AK, Mant J, Doust JA, Barton P, Hobbs FD. Development and initial validation of a simple clinical decision tool to predict the presence of heart failure in primary care: the MICE (Male, Infarction, Crepitations, Edema) rule. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1000-8.
34. Kannel WB, Pinsky J. Trends in cardiac failure – incidence and cause over three decades in the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 87.

SUMMARY

CARDIORENAL SYNDROME: CLINICAL FEATURES, EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT AT FAMILY MEDICINE

B. BERGMAN MARKOVIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Family Medicine and Biserka Bergman Marković
Private Family Medicine Office, Zagreb, Croatia*

The interdependent damage to the heart and kidney organ systems is defined as cardiorenal syndrome, a complex pathophysiological disorder of the heart and kidney in which acute or chronic dysfunction of one organ can lead to acute or chronic damage to the other. Identification and early diagnosis of some subtypes of cardiorenal syndrome very often begin at family physician office, however, the use of simple and reliable diagnostic procedures such as MICE score using ECG and biomarkers has not been implemented yet. The clinical picture, diagnosis and treatment vary according to the 5 cardiorenal syndrome subtypes, as described herein. Rational diagnosis of heart failure at family medicine office should include biomarkers (BNP and NT-pro BNP) before performing ultrasound of the heart, while for kidneys creatinine and estimated glomerular filtration rate are still in use, but not cysteine C and NGAL. Diagnostic procedure for suspected heart failure at family medicine office should include kidney function estimate and vice versa. Access to treatment of cardiorenal syndrome differs depending on the specialty to which the patient is referred first, i.e. consultant examination, cardiologist or nephrologist. A multidisciplinary approach to treatment of cardiorenal syndrome is still lacking.

Key words: cardiorenal syndrome, symptoms, treatment, pathophysiology, acute heart failure, chronic renal failure, chronic heart failure, family medicine

ANEMIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

LEONARDO BUKMIR^{1,2}, MARTINA FIŠIĆ², INES DIMINIĆ-LISICA^{1,2}
i ALEKSANDAR LJUBOTINA^{1,2}

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i

²Ordinacija opće medicine, Rijeka, Hrvatska

Bubrežna anemija nastaje kao posljedica kronične bubrežne bolesti (KBB). Incidencija se povećava s napredovanjem KBB. Cilj rada je informiranje obiteljskih liječnika o najnovijim spoznajama i načinima aktivnijeg pristupa anemiji kronične bubrežne bolesti, sukladnim s nacionalnim smjernicama. Pretražene su elektroničke baze podataka *PubMed* i *Cochrane Database of Systematic Reviews* radi dohvaćanja retrospektivnih studija koje su objavljene između 1996. i 2015. godine korištenjem ključnih riječi po MeSH-u "anemia", "chronic renal insufficiency", "erythropoietin" i "primary health care". Dodatno su ručno pretražene reference svih dostupnih relevantnih članaka i udžbenika. Primjena lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE) usporava progresiju KBB, smanjuje potrebu za transfuzijama krvi i poboljšava kvalitetu života. Ciljna koncentracija hemoglobina (Hb) koju valja trajno održavati je 110-120 g/L. Veća razina Hb povezana je s većom smrtnosti bolesnika na dijalizi i pojavnosti većih kardiovaskularnih incidenata. Ovisno o stupnju kronične bolesti (predijalizna, dijalizirana populacija), dobi, prisutnom riziku, početno i održavajuće liječenje kao i ciljnu razinu hemoglobina treba strogo individualizirati. Zaključuje se da rano prepoznavanje i primjereni ispravak anemije primjenom LSE koristi bolesnicima s KBB. Ciljna koncentracija Hb koju valja trajno održavati je 110-120 g/L. Sustavnom provedbom primarne i sekundarne prevencije, uz edukaciju i implementaciju stručnih nacionalnih smjernica u svakodnevni rad liječnika obiteljske medicine, može se poboljšati zdravstvena skrb bolesnika koji boluju od KBB.

Ključne riječi: anemija, kronična bubrežna bolest, eritropoetin, primarna zdravstvena zaštita

Adresa za dopisivanje: Leonardo Bukmir, dr. med.
Ul. Slavka Krautzeka 25
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: leonardo.bukmir@gmail.com

UVOD

Kronična bubrežna bolest je oštećenje bubrega i/ili smanjenje bubrežne funkcije, tj. glomerularne filtracije ($<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) dulje od 3 mjeseca. Jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema razvijenih zemalja (1-3). Prevalencija u svijetu se procjenjuje na 8-16 %, a predviđa se daljnje povećanje prevalencije (4,5). Anemija je jedna od pratećih komplikacija KBB (6). Može biti prvi znak bolesti bubrega (7). Pojavljuje se rano, već pri smanjenju glomerularne filtracije $\text{GF} < 60 \text{ mL/min}$ u muškaraca, odnosno $<50 \text{ mL/min}$ u žena. Napredovanjem KBB anemija se pogoršava, a time i brojni učinci na organske sustave. Posljedično dolazi do pogoršanja drugih bolesti i izraženije kliničke slike. Anemija ima izravan utjecaj na zdravstvene troškove i kvalitetu života pacijenata u predijaliznoj fazi i dijaliziranoj fazi (8). Zbog gubitka funkcionalnog tkiva i smanjene mogućnosti stvaranja eritropoetina bubre-

zi ne mogu na smanjenu masu eritrocita odgovoriti povećanim stvaranjem i lučenjem eritropoetina zbog čega razina ovog hormona u plazmi ostaje neprimjeren niska u odnosu na težinu anemije (4). Drugi patofiziološki mehanizam je smanjena proizvodnja eritrocita zbog inhibicije koštane srži uremičnim toksinima koji s jedne strane zaustavljaju sintezu hema, a s druge diferencijaciju eritroidnih matičnih stanica. Treći mehanizam nastanka anemije u KBB je hemoliza odnosno skraćeni životni vijek eritrocita. Jedan od uzroka je i manjak željeza koji je povezan sa smanjenom resorpcijom željeza zbog otoka sluznice gastrointestinalnog trakta, povećanim gubitkom zbog okultnog krvarenja, smanjenim oslobađanjem iz depoa u organizmu zbog mikroinflamacije i povećanog stvaranja hepcidina u jetri. Hepcidin je regulator homeostaze željeza, stvara se u jetri, inhibira vezanje željeza na enterocitima dvanaesnika, makrofazima i inhibira ulazak željeza u plazmu. To ostvaruje tako što se veže na

feroportun i time blokira njegov učinak prenošenja željeza iz unutrašnjosti stanice u međustanični prostor, u enterocitima dvanaesnika, hepatocitima jetre i makrofazima retikuloendotelnog sustava (9). U KBB nalazimo povišene razine hepcidina kao posljedicu upalnih citokina i smanjenog renalnog klirensa. Od dodatnih faktora koji utječu na razvoj anemije u KBB najvažniji su manjak folne kiseline i vitamina B12, akutna i kronična upala, hiperparatiroidizam s posljedičnom fibrozom koštane srži, malnutricija, kaheksija. Pridružene bolesti i lijekovi koji se koriste u liječenju osnovne i pridruženih bolesti sudjeluju u razvoju anemije. Neki od lijekova koji se dovode u vezu s anemijom u KBB su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori) te nesteroidni antireumatici (NSAR) (10). Bolesnici sa šećernom bolesti skloniji su ranijem razvoju anemije i imaju tri puta veći rizik za nastanak anemije nego nedijabetičari uz istu bubrežnu funkciju i iste zalihe željeza. U bolesnika s dijabetesom, kongestivnim zatajenjem srca i upalnim bolestima anemija je izraženija (11). Anemija je neovisni čimbenik rizika za razvoj srčanožilnih bolesti u bolesnika s KBB. Ispravak anemije može usporiti propadanje srčane funkcije, a u nekih bolesnika dokazano je i poboljšanje (12). Anemija pogoršava kardijalnu i renalnu funkciju, a smanjenje funkcije jednog organa može dovesti do akutnog ili kroničnog smanjenja funkcije drugog organa. Interakcija bolesti bubrega i srca sadržana je u kardioresrenalnom sindromu koji je svojim različitim manifestacijama značajan uzrok KBB (13). Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu (LSE) i adjuvantna terapija željezom značajno su unaprijedili liječenje anemije i kvalitetu života, smanjujući obolijevanje i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, ukupni morbiditet i mortalitet. Kod ovih pacijenata vrlo bitna je rana detekcija pada glomerularne filtracije, te praćenje i češće kontrole pacijenta koji imaju prilježne bolesti poput arterijske hipertenzije, dijabetesa melitusa te praćenje pacijenata koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu KBB.

Cilj rada je informiranje obiteljskih liječnika o najnovijim spoznajama i načinima aktivnog pristupa anemiji kronične bubrežne bolesti, sukladnim s nacionalnim smjernicama.

METODA

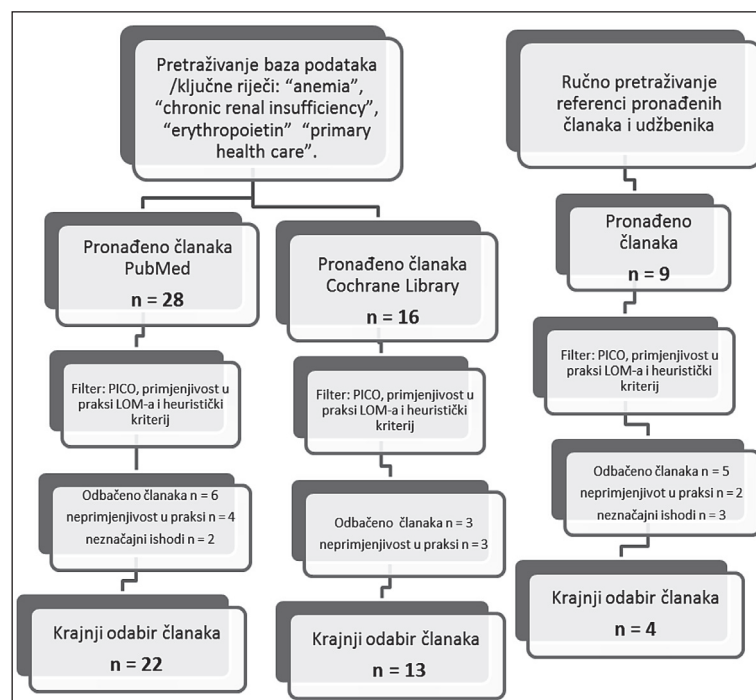
Prikupljanje i analiza podataka

Provedeno je pretraživanje znanstvene i stručne literature kako bi se identificirale kliničke studije i meta-analize koje su se bavile zbrinjavanjem anemije

uzrokovane kroničnom bubrežnom bolešću. Pretražene su elektroničke baze podataka *PubMed* i *Cochrane Database of Systematic Reviews* radi dohvaćanja retrospektivnih studija koje su objavljene između 1996. i 2015. godine, korištenjem ključnih riječi po MeSH-u "anemia", "chronic renal insufficiency", "erythropoietin" i "primary health care". Dodatno je ručno pretražena bibliografija svih dostupnih relevantnih članaka i udžbenika. Pretraživanje nije imalo jezično ograničenje. Ako su naslovi i sažetci studija bili dostupni, značajnost studija utvrđena je pomoću PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) pitanja, uzimajući u obzir uzorak pacijenata, odnosno problem, proveden u intervenciju, usporedbu s drugim studijama i zdravstvene ishode. U slučaju kada naslov i sažetak studije nisu bili dovoljni da se utvrdi njezina značajnost, studija je bila podvrgnuta daljnjoj analizi.

Kriteriji za odabir

Kriteriji za utvrđivanje značajnosti studije bili su, uz PICO pitanja, primjenjivost rezultata u svakodnevnom radu obiteljskog liječnika i heuristički kriterij poticanja obiteljskih liječnika na proučavanje područja anemije uzrokovane kroničnom bubrežnom bolešću. Metoda pretraživanja literature grafički je prikazana na sl. 1.



Sl. 1. Grafički prikaz metode pretraživanja literature o zbrinjavanju kronične anemije uzrokovane kroničnom bubrežnom bolešću u razdoblju od 1996. do 2015. god.

REZULTATI

Brojna istraživanja dokazala su nedvojbeno korist liječenja bubrežne anemije s LSE. Istraživanje Tsubakiha-
ra i sur. pokazalo je da održavanje razine hemoglobina Hb ($11,0 \leq \text{Hb} \leq 13,0 \text{ g/dl}$) alfa darbepoetinom dovodi do usporavanja napredovanja KBB i boljeg očuvanja bubrežne funkcije kod predijaliziranih bolesnika s KBB (14). U meta-analizi koju su proveli Cody i sur. ranim popravkom anemije primjenom LSE kod 461 pacijenta u predijaliznoj fazi smanjili su potrebu za transfuzijama krvnih pripravaka i poboljšali kvalitetu života (15).

Na drugoj strani rezultati dviju studija „Rezultati istraživanja smanjenja kardiovaskularnog rizika ranim liječenjem anemije sa epoetinom beta“ (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta* - CREATE) i studija „Korekcija hemoglobina i ishod u renalnoj insuficijenciji“ (*Corection of Hb and Outcomes in Renal Insufficiency* - CHOIR) studije pokazuju da rani ili potpuni ispravak anemije s višim ciljnim koncentracijama Hb u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću nema renoprotektivni učinak, ne smanjuje smrtnost ili kardiovaskularne bolesti u usporedbi s djelomičnom korekcijom anemije (16).

Palmer i sur. u svom su istraživanju ustanovili veću pojavnost većih kardiovaskularnih incidenata. Pokazali su da je veća razina Hb bila povezana s povećanim rizikom za moždani udar (kod pacijenata koji su bili na terapiji darbepoetinom alfa), arterijsku hipertenziju i mogućnosti vaskularnih incidenata kao što su tromboze u usporedbi s nižim razinama Hb (17). U velikom istraživanju smanjenja kardiovaskularnih događaja primjenom Aranespa u terapiji (*Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy* - TREAT) u predijaliziranih bolesnika s diabetesom i KBB s umjerenom anemijom rezultati pokazuju da ispravak anemije nije utjecao na smanjenje smrtnosti i pojavnosti velikih kardiovaskularnih događaja, ali se pokazala veća pojavnost moždanog udara (18). Rezultati istraživanja na 321 pacijentu koji su proveli Kilpatrick i sur. pokazali su da pacijenti sa slabim početnim odgovorom na LSE imaju nižu prosječnu razinu hemoglobina nego bolesnici s boljom razinom hemoglobina usprkos primanju veće doze darbepoetina alfa. Pacijenti sa slabijim odgovorom na terapiju (darbepoetin alfa) imali su veći rizik od smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim incidentima (19). Preduvjet za uspješno liječenje lijekovima koji stimuliraju eritropoezu jest dovoljna količina željeza za ugradnju u eritrocite, koju po potrebi valja nadomjestiti prije primjene LSE. Agarwal i sur. pratili su učinke intravenskog željeza u odnosu za oralnu primjenu kod pacijenata s KBB anemijom i deficitom željeza. Izabrani pacijenti bili u 3. i 4. fazi KBB bolesti uz to su imali anemiju i deficit željeza. Ishod je

pokazao da su veće nuspojave u obliku kardiovaskularnih incidenata bile u skupini koja je primala intravensko željezo (20). Novija istraživanja usmjerena su na nove metode liječenja anemije, trenutno se najviše obećavajući čine stabilizatori čimbenika indukcije hipoksije (*Hypoxia-Inducible Factor* - HIF). Ova vrsta lijekova stimulira eritropoezu endogenim putem, također reguliraju i metabolizam željeza te interakciju s hepcidinom. Farmakološke manipulacije s HIF stabilizatorima omogućavaju novi put liječenja anemije u KBB, no potrebno je provesti još daljnja istraživanja zbog nuspojava (21, 22).

RASPRAVA

Usprkos napretku u prevenciji, dijagnostici i liječenju KBB, prevalencija i incidencija kao i veliki troškovi liječenja ove skupine bolesnika stalno se povećavaju (23,24). Brojne kliničke studije jasno su definirale veličinu problema KBB i ukazale prema kojim rizičnim skupinama populacije treba usmjeriti mjere prevencije i ranog otkrivanja bolesti. Unatoč tome KBB i pridružena joj anemija najčešće se otkrivaju u kasnoj fazi bolesti s uznapredovalom insuficijencijom kada su mogućnosti učinka na tijek bolesti malene. Sve više se ističe važnost ranog otkrivanja KBB kako bi se usporilo ili zaustavilo napredovanje bolesti (24). Kontinuitet skrbi obiteljskim liječnicima omogućava privilegirani položaj (25,26) da u svakodnevnom radu provode probir svojih bolesnika s visokim rizikom za kronične bolesti bubrega, što olakšava otkrivanje mnogih neotkrivenih bolesnika. Unatoč kontinuitetu skrbi i privilegiranom položaju za ranu dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika, rezultati brojnih studija ukazuju na nepravodobno prepoznavanje (27,28) i kasno upućivanje nefrologu bolesnika s KBB. Nepoznavanje smjernica (29,30) i nedovoljno razrađeni mehanizmi njihove implementacije u svakodnevnom radu glavne su prepreke za unaprjeđenje i poboljšanje skrbi ovih bolesnika. Nedovoljna educiranost, niska motivacija i razina svijesti o značenju problematike uz inertnost i nedostatak vremena dodatno utječu na lošiju kvalitetu skrbi ove skupine bolesnika. KBB je kompleksna bolest s implikacijama na gotovo sve organe u ljudskom tijelu pa je iluzorno očekivati da obiteljski liječnici mogu znati svaki učinak, no ključne važne elemente za prevenciju, rano otkrivanje, liječenje i progresiju bolesti potrebno je poznavati kako bi skrb najvećeg broja kroničnih bubrežnih bolesnika prvog i drugog stupnja bila kvalitetnija.

Otkrivanje KBB

Poteškoće ranog prepoznavanja KBB objektivno postoje jer je velik postotak KBB bez uočljivih simptoma

ma. No zato postoje učinkovite metode kojima se može procijeniti rizik za pacijente s kroničnom bolesti bubrega, koje treba naučiti koristiti u ambulantama primarne zaštite kako bi se sistematiziralo upućivanje pacijenata visokog rizika nefrolozima koje je u dosadašnjoj praksi većinom zakašnjelo. Važno je istaknuti kako se koncentracija kreatinina u serumu ne bi smjela rabiti u svakodnevnoj rutinskoj praksi kao pokazatelj ranog oštećenja bubrežne funkcije zbog niske dijagnostičke osjetljivosti. Vrijednost kreatinina u serumu raste tek kada se glomerularna filtracija (GFR) smanji za 50 % i više od normale. GFR se može smanjiti i prije pojave simptoma i korelira s težinom KBB. Za kvalitetniji rad obiteljskog liječnika poželjno bi bilo da laboratoriji rutinski daju eGFR vrijednost kod svih odraslih bolesnika. Rane faze KBB otkrivaju se promjenama u urinu (albuminurija, proteinurija, hematurija). Iako na tržištu postoje test trake za brzo i jednostavno određivanje albumina u urinu, Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) ne „pokriva“ trošak testa, iako smjernice uvrštavaju mikroalbuminuriju i blago bubrežno oštećenje u glavne čimbenike kardiovaskularnog rizika.

Prema najnovijim smjernicama svakom pacijentu s povećanim rizikom oboljevanja od KBB treba jednom godišnje učiniti analizu eGFR i omjer albumin/kreatinin. Za procjenu subkliničkog oštećenja uz klirens kreatinina ravnopravno se može koristiti i Cockcroft Gaultova ili skraćena modificirana formula kod bolesti bubrega (*Modification of Diet in Renal Disease Study* - MDRD). Kod ranog otkrivanja kronične bubrežne bolesti treba osigurati brzu, učinkovitu dijagnostiku i terapiju. Skrb mora uključivati učinkovito liječenje temeljeno na postojećim nacionalnim smjernicama kako bi se postigla optimalna kontrola bolesti, prevenirala progresija i komplikacije.

Dijagnostika anemije kronične bubrežne bolesti

U dijagnostičkom postupku bubrežne anemije liječniku obiteljske medicine mogu pomoći nove smjernice neprofitne organizacije stručnjaka sa ciljem poboljšanja skrbi i ishoda liječenja bolesnika s KBB u svijetu (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* - KDIGO) kao i posljednja inačica hrvatskih smjernica koju je objavilo Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju (HDNDT). Postavljanje dijagnoze anemije u KBB kod odraslih i djece starije od 15 godina podrazumijeva smanjenje koncentracije Hb <130 g/L u muškaraca i 120 g/L u žena. U djece mlađe od 15 godina, u dobi od šest mjeseci do pet godina ako je Hb <110 g/L, u djece od pet do dvanaest godina, ako je Hb <115 g/L i u djece od dvanaest do petnaest godina, ako je Hb <120 g/L uz smanjenje klirensa kreatinina ispod 60 mL/min i ispunjenje ostalih kriterija za KBB (30,31). Prema preporukama u smjernicama u svih

bolesnika za dijagnozu anemije potrebno je učiniti: kompletnu crvenu krvnu sliku uključujući koncentraciju hemoglobina (procjena tipa anemije), MCV (prosječni volumen eritrocita), MCH (prosječni hemoglobin u eritrocitima), MCHC (prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima - procjena tipa anemije), broj leukocita, diferencijalnu krvnu sliku, broj trombocita, retikulocite (procjena eritropoetske aktivnosti), razinu serumskeg feritina (procjena skladišta željeza), saturaciju transferina u plazmi (TSAT), razine vrijednosti vitamina B12 i folne kiseline, C reaktivni protein (procjena upale). Laboratorijska obrada može se usmjeriti i na procjenu okultnog krvarenja, koncentraciju PTH, testove hemolize (haptoglobin, LDH, bilirubin, Coombsov test) elektroforezu i imunoforezu bjelancevina, albumine u serumu, elektroforezu hemoglobina i biopsiju koštane srži. Inicijalnom obradom nužno je otkloniti moguće druge uzroke anemije (krvarenje, mikroinflamaciju, nedostatak željeza) te učinak pridruženih bolesti kao i mogući utjecaj lijekova (blokatori konvertaze, blokatori receptora za angiotenzin II) koje bolesnici uzimaju u terapiji.

Nakon isključenja drugih uzroka anemije u bolesnika s KBB kod kojih je Hb <110 g/L u dva mjerenja u razmaku od najmanje dva tjedna, treba započeti liječenje s LSE.

Liječenje

Liječnik obiteljske medicine kao osoba prvog kontakta mora biti educiran i upoznat s nacionalnim smjernicama liječenja anemije bubrežne bolesti kako bi kvalitetnije samostalno ili u suradnji s nefrolozima pratio ovu skupinu bolesnika. Liječenje KBB temelji se na smjernicama primijenjenim na individualnog bolesnika.

Preduvjet za uspješno liječenje lijekovima koji stimuliraju eritropoezu jest dovoljna količina željeza za ugradnju u eritrocite, koju po potrebi valja nadomjestiti prije primjene LSE. Pravodobno započinjanje liječenja anemije LSE jedan je od glavnih razloga većeg preživljavanja, prije i nakon početka liječenja dijalizom. Liječenje u ranijoj fazi može smanjiti komplikacije i napredovanje bolesti kao i visoke troškove kasnijeg liječenja. Pri tomu je vrlo važna pravilna uporaba LSE, redovito praćenje koncentracije Hb, kliničkog stanja bolesnika kao i liječenja preparatima željeza.

Prema nacionalnim smjernicama u bolesnika s KBB ciljne vrijednosti Hb treba održavati unutar 110-120 g/L. Potreban je oprez kod viših ciljnih vrijednosti Hb osobito kod bolesnika s dijabetesom i bolesnika s kardiovaskularnim bolestima. Neke studije su pokazale da potpuno ispravljanje anemije ne smanjuje smrtnost ili kardiovaskularne bolesti u bolesnika s KBB u usporedbi s djelomičnom korekcijom anemije.

Uporaba LSE s oprezom preporuča se kod bolesnika s KBB i aktivnom malignom bolesti, moždanim udarom i malignom bolesti u anamnezi. Ova stanja nisu apsolutna kontraindikacija za primjenu LSE te kod njih i u drugim slučajevima individualnim pristupom procjenjujući rizik i korist liječenja, treba težiti korekciji serumskog hemoglobina oko 100 g/L, a ne inzistirati na ispravljanju anemije (30).

U bolesnika s KBB koji nisu na dijalizi (predijalizna populacija) početak primjene i liječenje LSE potrebno je individualizirati, a početna razina Hb ne bi trebala biti niža od 100 g/L. Kod bolesnika s nižim rizikom, liječenje LSE može započeti i pri višim vrijednostima Hb, ali ne većim od 120 g/L. U visoko rizičnih bolesnika, posebno onih s pridruženom ishemijskom bolesti srca, liječenje može započeti kod vrijednosti Hb 90-100 g/L s ciljnom vrijednosti Hb oko 100 g/L. U osoba sa simptomatskom anginom pectoris i dijabetičara s asimptomatskom anginom pectoris liječenje može započeti i kod razina Hb iznad 100 g/L (30,31). Uprkos dokazanoj učinkovitosti i stručnim preporukama u ispravljanju anemije u bolesnika s KBB (predijalizna populacija, stadij 1.-4.), kao i u osoba s bubrežnom anemijom koje imaju funkcionalni presadak bubrega HZZO još uvijek ne „pokriva“ trošak liječenja (30).

U bolesnika na dijalizi početak primjene i daljnje liječenje s LSE strogo je individualizirano i pod nadzorom je nefrologa. Za ciljni Hb u bolesnika na hemodijalizi preporučuje se vrijednost 110 do 120 g/L (30). U praksi je teško održati hemoglobin u tako uskim granicama osobito kod starijih bolesnika i bolesnika s pridruženim bolestima i bolesnika koji se tek uključuju na dijalizu s niskim vrijednostima hemoglobina ispod 80 g/L. Postoje dokazi da potpuni ispravač anemije u kroničnih bubrežnih bolesnika koji imaju istodobno oštećen srčano-žilni sustav može uzrokovati povećanje pobola i smrti u tih bolesnika, ali i da korist od liječenja mogu imati samo bolesnici s očuvanim srčano-žilnim sustavom (32). Jedan od problema u terapiji LSE pripravcima jest i rezistencija na LSE terapiju. Razlozi rezistencije na terapiju mogu biti razni (gastrointestinalna hemoragija, deficit folne kiseline ili vitamina B12, deficit željeza). Pacijenti sa slabijim odgovorom na terapiju (darbepoetin alfa) imaju i veći rizik od smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim incidentima. LSE indeks otpora/rezistencije (*Erythropoetin Resistance Index* - ERI) definira se tjednim dozama LSE pripravaka po kilogramu tjelesne težine podijeljen s hemoglobinom. Uvidjelo se da je ERI indeks u korelaciji s uzroci smrti kroničnih bubrežnih bolesnika, te da je povezan sa malnutricijom. Stoga bi se terapijom LSE trebalo započeti u ranim fazama KBB gdje bi se ranije vidjelo je li pacijent rezistentan na LSE ili ne. U stadijima predijalize LSE primjenjuju se supkutano. Učestalost njihove primjene ovisi o vrsti i namjeni (korekciji

anemije ili održavanju ciljnih vrijednosti). Tijekom liječenja potrebno je redovito praćenje koncentracije Hb i titriranje doze LSE. U fazi korekcije koncentraciju Hb potrebno je određivati svaka 2-4 tjedna, a u fazi održavanja jednom na mjesec ili dvomjesečno. Danas na tržištu postoje LSE s dugim vremenom poluživota te se primjenjuju jednom mjesečno. Zbog jednostavne primjene bolesnici ih uz edukaciju mogu davati i sami.

Procjena statusa željeza

Kod pacijenata s bubrežnom anemijom preporuča se odrediti razinu željeza (nevezano jesu li na dijalizi ili nisu) jer je razina serumskog željeza i količine željeza u depovima ove skupine bolesnika smanjena. Direktno određivanje željeza u krvi najmanje je pouzdan pokazatelj statusa željeza. Procjenu statusa željeza najčešće radimo određivanjem koncentracije serumskog feritina i vrijednosti TAST-a, mada imaju ograničenu senzitivnost i specifičnost. Feritin odražava zalihe željeza u organizmu. Nedostatak mu je nespecifičnost jer se povećava u toku akutne ili kronične upale, nekih tumora, bolesti jetre i brojnih drugih stanja što čini problem kada je feritin povećan jer se ne zna pravi razlog povišenja. Ako je feritin nizak, sigurno je da je željezo potrebno nadomještati. Vrijednost od 100 pmol/L smatra se donjom granicom, kada je potrebno nadomještati željezo u bolesnika s KBB. Drugi pokazatelj za procjenu statusa željeza je transferin a u praksi se koristi pojam TIBC (ukupni kapacitet za vezanje željeza). Gotovo cijelo željezo u plazmi vezano je za transferin. Glavni nedostatak određivanja transferina je podložnost utjecaju brojnih stanja. Manje vrijednosti transferina prisutne su kod infekcija, malnutricija, stresa a razlike između laboratorija pri određivanju transferina iz istog uzorka znaju biti velike. Zasićenje transferinskih receptora (transferrin saturation - TSAT) se obično izražava kao postotak ukupnog kapaciteta vezanja željeza (TIBC). TSAT odražava količinu željeza koja je dostupna za eritropoezu, a izračunava se prema formuli: $TSAT = (Fex100 / TIBC)$. Vrijednost TSAT 50 % pokazuje da je 50 % vezanih mjesta na molekuli transferina zauzeto željezom. TSAT manji od 20 % je pokazatelj manjka željeza (33). Smatra se da bi se kod razine feritina 500 ng/mL i TSAT 30 % trebala razmotriti primjena LSE (34). Pacijenti koji primaju dovoljne količine LSE trebali bi se prebaciti na nadomjesnu terapiju željezom kada serumska razina feritina padne na <100 ng/mL i TSAT na 20 %, no postavlja se pitanje sigurnosti dugoročne terapije željezom. Stoga se kod ovih pacijenata moraju raditi učestale kontrole statusa željeza radi prekidanja terapije da bih se izbjeglo prekomjerno davanje ili dodavanja željeza. Barem jednom mjesečno treba se provjeriti razinu feritina i TSAT kod pacijenata koji su na nadomjesnoj terapiji željezom, te bar jednom u tri mjeseca kod onih koji nisu na nadomjesnoj terapiji (35).

Dugotrajnu primjenu željeza treba izbjegavati jer povećan unos željeza može dovesti do povećanog taloženja željeza u jetri, pogoršanja ateroskleroze, oksidativnog stresa i povećanog rizika od infekcije (36,37). Prednost se daje peroralnoj primjeni kada god je moguće. Željezo se daje u dozi od 200 mg podijeljeno u 2-3 doze. Unatoč ozbiljnim nuspojavama u obliku kardiovaskularnih incidenata kod intravenske primjene željeza (38) zbog poremećene crijevne apsorpcije kod bolesnika 4. i 5. stupnja KBB, ipak se preporučuje intravenska primjena željeza u dozi od 25 do 150 mg i.v. tjedno. Postotak hipokromnih eritrocita (*Percentage of hypochromic red blood cells* - HRC) i koncentracija hemoglobina u retikulocitima (*Reticulocyte hemoglobin concentration* - CHr) može pomoći u procjeni statusa željeza. Funkcionalni nedostatak željeza označava vrijednost HRC >10 %, dok vrijednosti HRC <2,5 % označavaju normalnu vrijednost (39). 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/kg TT).

ZAKLJUČAK

Sustavnom provedbom primarne i sekundarne prevencije uz edukaciju i implementaciju nacionalnih smjernica u svakodnevni rad liječnik obiteljske medicine može utjecati na poboljšanje zdravstvene skrbi bolesnika s bubrežnom anemijom.

Liječenje anemije kronične bubrežne bolesti temelji se na nacionalnim smjernicama. Primjena LSE koristi bolesnicima s bubrežnom anemijom. Ciljna koncentracija Hb koju valja trajno održavati je 110-120 g/L. Odluku o početku liječenja s LSE treba strogo individualizirati kako u predijaliznih tako i kod dijaliziranih bolesnika uzimajući u obzir rizike i koristi.

L I T E R A T U R A

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int* 2013; 84: 5-14.
2. Takahashi S, Okada K, Yanai M. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) of Japan: Results from the initial screening period. *Kidney Int* 2010; 77: 17-23.
3. Mahapatra HS, Gupta YP, Sharma N, Buxi G. Identification of high-risk population and prevalence of kidney damage among asymptomatic central government employees in Delhi, India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27: 362-70.
4. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K i sur. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72.
5. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO i sur. The future burden of CKD in the United States: A simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 403-11.
6. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SA i sur. The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0157323.
7. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation. 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. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 215-21.
8. Li Y, Shi H, Wang WM i sur. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3872.
9. Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M i sur. Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 763-72.
10. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 391-9.
11. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P i sur. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 2016; 5: 358-66.
12. Racki S, Maleta I. Role of renal anemia in progression of chronic kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 33-7.
13. Kes P. Lijekovi koji stimuliraju eritrocitopoezu: 21 godina kliničkog iskustva. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 1-2.
14. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S i sur. High Target Hemoglobin With Erythropoiesis-Stimulating Agents Has Advantages in the Renal Function of Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 16: 529-540.
15. Cody J, Daly C, Campbell M i sur. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD003266.
16. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N i sur. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
17. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC i sur. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
18. Singh AK, Szczek L, Tang KL i sur. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.

19. Reardon G, Wasserman MR, McKenzie RS, Hord RS, Kilpatrick B, Bailey RA. The prevalence and recognition of chronic kidney disease and anemia in long-term care residents. *Consult Pharm* 2012; 27: 627-40.
20. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26: 445-54.
21. Chowdhury R, Candela-Lena JI, Chan MC i sur. Selective small molecule probes for the hypoxia inducible factor (HIF) prolyl hydroxylases. *ACS Chem Biol* 2013; 8: 1488-96.
22. Rabinowitz MH. Inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase domain oxygen sensors: tricking the body into mounting orchestrated survival and repair responses. *J Med Chem* 2013; 56: 9369-402.
23. Khan S, Amedia CA: Economic burden of chronic kidney disease. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 422-34.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
25. Fox CH, Vest BM, Kahn LS i sur. Improving evidence-based primary care for chronic kidney disease: study protocol for a cluster randomized control trial for translating evidence into practice (TRANSLATE CKD). *Implement Sci* 2013; 8: 88.
26. Vest BM, York TRM, Sand J, Fox CH, Kahn LS. Chronic Kidney Disease Guideline Implementation in Primary Care: A Qualitative Report from the TRANSLATE CKD Study. *J Am Board Fam Med* 2015; 28: 624-31.
27. Boulware LE, Troll MU, Jaar BG, Myers DI, Powe NR. Identification and referral of patients with progressive CKD: a national study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 192-204.
28. Agrawal V, Ghosh AK, Barnes MA, McCullough PA. Awareness and knowledge of clinical practice guidelines for CKD among internal medicine residents: a national online survey. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 1061-69.
29. Fox CH, Brooks A, Zayas LE, McClellan W, Murray B. Primary care physicians' knowledge and practice patterns in the treatment of chronic kidney disease: an Upstate New York Practice-based Research Network (UNYNET) study. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 54-61.
30. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation. [Treatment of anemia in chronic kidney disease-position statement of the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation and review of the KDIGO and ERBPB guidelines]. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 215-21.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2: 5-14.
32. Kes P. Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu: prošlost, sadašnjost i budućnost. *Acta Med Croatica* 2009; 63 (Supl.1): 3-63.
33. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I. Kako treba održavati ravnotežu željeza u dijaliziranih bolesnika koji su liječeni lijekovima koji stimuliraju eritropoezu. *Acta Med Croatica* 2009; 63 (Supl.1): 54-61.
34. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s). *Kidney Int* 2012; 82: 952-60.
35. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be? *Nephron* 2015; 131: 202-9.
36. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S i sur. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 77-83.
37. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C i sur. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 2012; 125: 991-9.
38. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 ; 88: 905-14.
39. Mužić K, Rački S. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Medicina fluminensis* 2010; 46: 471-81.

SUMMARY

ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

L. BUKMIR, M. FIŠIĆ, I. DIMINIĆ-LISICA and A. LJUBOTINA

*University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine and Family Medicine Office,
Rijeka, Croatia*

Renal anemia develops secondary to chronic kidney disease (CKD) and its incidence increases with the progression of CKD. The aim is to inform family physicians about the latest developments and ways of approaching the issue, in accordance with national guidelines. The PubMed and Cochrane systematic reviews databases were searched for the 1996-2015 period using the following key words: anemia, chronic renal failure, erythropoietin, and primary health care. In addition, all relevant articles and textbooks available were manually searched to suggest the following conclusions. The use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA) slows down the progression of CKD, reduces the need for blood transfusions and improves the patient quality of life. Target hemoglobin (Hb) concentration to be permanently maintained is 110-120 g/L. Higher Hb levels are associated with higher mortality and major cardiovascular events in dialysis patients. Target hemoglobin level should be strictly individualized depending on CKD stage (both non-dialyzed and dialyzed population), age, other risks, initial and maintenance treatment. Early recognition and appropriate correction of anemia using ESA is of utmost importance in CKD patients. Systematic primary and secondary prevention measures along with education and professional implementation of national guidelines in daily work of family practitioners can improve medical care of patients with CKD.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, primary health care

KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA NA DIJALIZI

NATAŠA MRDULJAŠ-ĐUJIĆ

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra obiteljske medicine, Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Postira, Hrvatska

Mjerenje kvalitete života povezane sa zdravljem (engl. *Health Related Quality Of Life* - HRQOL) dio je općeg koncepta kvalitete života. Prema istraživanjima, u bolesnika na dijalizi kvaliteta života je značajno niža u odnosu na opću populaciju. Cilj rada je prikazati važnost i utjecaj kvalitete života bolesnika na dijalizi na ishode liječenja. Za izradu rada korišten je pregled literature baze podataka MEDLINE i EBSCO u listopadu 2016. godine, za razdoblje od 2005. do 2016. godine. Transplantacija bubrega nudi bolju HRQOL od dijalize, dok između bolesnika na hemodijalizi i onih na peritonejskoj dijalizi nema značajne razlike u HRQOL. Dobra klinička praksa u liječenju bolesnika na dijalizi zasniva se na individualnom pristupu i poboljšanju kvalitete života, za što je nužna suradnja obiteljskih liječnika i konzultanata-nefrologa. U svakodnevnoj praksi, korištenjem upitnika o kvaliteti života pacijenata na dijalizi povećala bi se svijest o iznimno važnom segmentu skrbi za dijalizirane bolesnike, jer je kvaliteta života mjera ishoda liječenja tih bolesnika.

Ključne riječi: dijaliza, obiteljski liječnik, kronična bubrežna bolest, kvaliteta života

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Nataša Mrduljaš-Đujić, dr. med.
22 lipnja 5
21 410 Supetar, Hrvatska
E-pošta: md.natasa@gmail.com

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je jedan od vodećih javno zdravstvenih problema u svijetu. Istraživanja provedena na različitim rasama i u različitim dijelovima svijeta pokazala su da otprilike jedna od 10 odraslih osoba ima neki oblik oštećenja bubrega. Gubitak funkcije bubrega odražava se na mnoštvo regulacijskih mehanizama različitih sustava u organizmu i skrb za bolesnika u kojeg je došlo do gubitka funkcije bubrega zahtijeva složenu timsku interakciju zdravstvenih profesionalaca, pacijenta i obitelji. U ljudi s kroničnom bubrežnom bolešću povećan je rizik od povišenog krvnog tlaka, šećerne bolesti, srčanog i moždanog udara (1).

KBB je progresivna bolest definirana redukcijom bubrežne funkcije, odnosno vrijednošću glomerularne filtracije (GFR, engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) GFR <60 mL/min/1,73 m² tijekom najmanje 3 mjeseca i/ili dokazom oštećenja bubrega, uključujući perzistentnu albuminuriju definiranu kao >30 mg albumina u urinu/g kreatinina u urinu tijekom najmanje 3 mjeseca. Zatajenje bubrega definirano je smanjenjem GFR na <15 mL/min/1,73 m² (tablica 1) (1).

Tablica 1.

Stadiji kronične bubrežne bolesti prema procjeni glomerularne filtracije (GFR - mL/minutu/1,73 m²) (2)

1. Oštećenje bubrega uz normalnu GFR ≥ 90 .
2. Blago smanjenje GFR 60 – 89.
3. Umjereno smanjenje GFR 30 – 59.
4. Znatno smanjenje GFR 15 – 29.
5. Završni stadij bubrežne bolesti < 15 (2).

U prvom i drugom stadiju KBB bolesnici se u pravilu kontroliraju kod obiteljskog liječnika. U trećem stadiju KBB, koji već postaje kronično bubrežno zatajenje (KBZ), potrebno je obratiti pozornost na rane metaboličke komplikacije kao što su anemija i poremećaj mineralnog metabolizma. Četvrti stadij KBZ je uvod u završni stadij KBB, a u tom stadiju bolesnika je potrebno podrobno upoznati s metodama nadomjesne terapije bubrežne funkcije – hemodijalizom (HD), peritonejskom dijalizom (PD), transplantacijom bubrega ili pak konzervativnim zbrinjavanjem (1,2).

Uobičajeno razumijevanje kvalitete života povezano sa zdravljem, HRQOL, zasnovano je na definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, WHO (engl. *World Health Organisation*) kao stanju kompletnog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustva bolesti i nemoći (3).

Skupina znanstvenika WHO je 1993. godine definirala kvalitetu života kao "osobnu percepciju pozicije u životu u kontekstu kulture i vrijednosnog sustava u kojem netko živi i u odnosu na svoje ciljeve, očekivanja, standarde i interese". Definirali su šest velikih domena kvalitete života: fizičko zdravlje, psihološko stanje, razine samostalnosti, socijalne odnose, faktore okoline i duhovne interese uključujući i osobna vjerovanja. Predstavlja multidimenzionalni koncept koji ugrađuje osobnu percepciju ovog i drugih aspekata života (4).

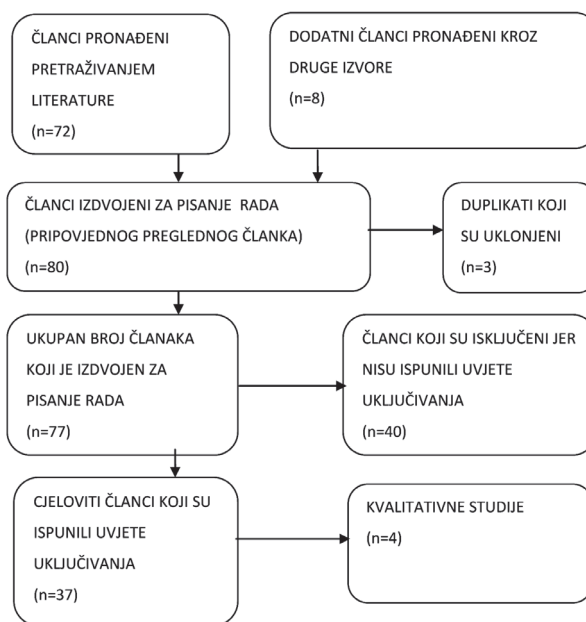
U novije vrijeme prepoznata je važnost utjecaja intervencija povezanih sa zdravljem na kvalitetu života pacijenata, pa raste i interes za mjerenje kvalitete života povezane sa zdravljem (HRQOL). Medicinska praksa i liječenje usmjereno je pacijentu (engl. *patient centered*), pa se sve više koriste iskustva pacijenta i njegovi odgovori (povratne informacije) u provođenju najboljih terapijskih odluka. Ovo je posebno važno u pacijenata s kroničnim bolestima koji žive bez očekivanja za izlječenjem i koji jako puno trpe na fizičkom, psihološkom i socijalnom planu. Kvaliteta skrbi koju pružaju liječnici i sestre uglavnom ovisi o njihovoj percepciji pacijentovog fizičkog i psihološkog zdravlja. Zbog toga je vrlo važno pitati pacijente o njihovoj kvaliteti života povezanoj sa zdravljem (HRQOL) koristeći neke od instrumenata za procjenu (5,6).

Cilj rada je prikazati važnost i utjecaj kvalitete života bolesnika na dijalizi na ishode liječenja.

METODE

Za izradu rada korišten je pregled literature baze podataka MEDLINE (*United States National Library of Medicine, Bethesda, MD, USA*) - Pubmed i EBSCO (*EBSCO Information Services HQ 10 Estes Street Ipswich, MA 01938*) za razdoblje 1. 1. 2005. – 31. 10. 2016., prema ključnim riječima: dijaliza, obiteljski liječnik, kvaliteta života i kronična bubrežna bolest.

Prilikom traženja članaka zadani su kriteriji: recenzirani, cjeloviti znanstveni članci, pisani engleskim jezikom (sl.1).



Slika 1. Dijagram tijeka prikupljanja članaka za pregledni članak

Uključni kriteriji obuhvatili su cjelovite pregledne članke ili istraživanja o kvaliteti života dijaliziranih i kao instrument koriste neki od upitnika za HRQOL (SF-36, KDQOL-SF ili WHOQOL) (tablica 2) (7,8,9,10). Kvantitativna istraživanja imaju uzorak veći od 100 ispitanika, i ispitanici su stariji od 18 godina.

Tablica 2.

Najčešće korišteni upitnici za mjerenje HRQOL u kroničnih bubrežnih bolesnika

NAZIV	Vrsta	Domene/skale	Broj pitanja
Short form health survey (SF 36) (6)	generički	8 (fizička funkcija, fizičko ograničenje, tjelesna bol, ukupno zdravlje, vitalnost, socijalno funkcioniranje, emocionalno ograničenje, mentalno zdravlje)	36
World Health Organisation Quality of Life -100 (WHOQOL-100) (7)	generički	6 (fizičko zdravlje, psihičko, razina samostalnosti, socijalni odnosi, okolina, duhovnost/ religija/ osobna vjerovanja)	100
World Health Organisation Quality of Life – short form (WHOQOL-BREF) (8)	generički	4 (fizičko zdravlje, psihičko, socijalni odnosi i okolina)	26
Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) (9,10)	generički + specifični za kroničnu bubrežnu bolest	8+12 (simptomi, posljedice bubrežne bolesti, opterećenje bubrežnom bolesti, radni status, kognitivna funkcija, kvaliteta socijalnih interakcija, seksualna funkcija, spavanje, socijalna podrška, podrška osoblja na dijalizi, zadovoljstvo pacijenta, ukupno zdravlje)	80 (36+44)

Isključni kriteriji odnose se na članke koji su istraživali druge aspekte nadomjesne bubrežne terapije osim kvalitete života, obuhvaćali uzorak ispitanika mlađih od 18 godina, istraživali kvalitetu života bubrežnih bolesnika koji nisu na dijalizi i koristili druge upitnike osim onih gore navedenih.

RASPRAVA

Priprema za dijalizu i odabir metode

Rana edukacija pacijenata s KBB o nadomjesnoj bubrežnoj funkciji daje pacijentu vrijeme da se fizički i psihički pripremi za tu promjenu. Terapijske opcije uključuju konzervativnu terapiju (bez dijalize), hemodijalizu (HD) - u centru, satelitskom centru i kućna HD; peritonejsku dijalizu (PD) - kontinuirana ambulantna PD (CAPD) i automatizirana PD (APD) i transplantaciju bubrega (Tx) - Tx od umrle osobe, živućeg srodnika i od nesrodne živuće osobe (1).

Konzervativno zbrinjavanje nefrološkog bolesnika sve više je prepoznato kao alternativna opcija dijalizi za starije odrasle s multimorbidnim stadijem 5 KBB. Takvo zbrinjavanje je prihvaćeno u renalnim jedinicama u Velikoj Britaniji i može se predložiti za bolesnika s teškom demencijom, teškom perifernom žilnom bolešću, završnim stadijem zatajivanja srca, teškom mentalnom bolešću ili uznapredovalom malignom bolešću (11).

Čak i kada su dobro informirani, mnogi pacijenti imaju poteškoće u odlučivanju o modalitetu terapije, vaskularnom pristupu i početku dijalize. Studije pokazuju da su negativne percepcije bolesti povezane s progresijom bolesti i brojnim psihosocijalnim ishodima u nedijaliziranih KBB pacijenata (12). S druge strane, percepcija o osobnoj kontroli bolesti daje bolesniku veći osjećaj samostalnosti i vrlo često je pozitivno povezana s većim samopoštovanjem u bolesnika, a time i s unutarnjim lokusom kontrole, boljom prilagodbom na bolest i liječenje što se pozitivno održava na kvalitetu života (13,14). Procjena kvalitete života u bolesnika na dijalizi je proces koji je u stalnoj promjeni, ovisno o životnim prioritetima i vrijednostima i prema kvalitativnim istraživanjima, kreće se od stava da je život na dijalizi vrijedan življenja koji je obično zastupljen na početku dijalize, preko sumnji u tu tvrdnju, do stava da život na dijalizi nije vrijedan življenja kod starijih, umornih i iscrpljenih bolesnika (5).

Dokazi iz drugih kliničkih populacija ukazuju da je percepciju bolesti moguće mijenjati psihološkim intervencijama koje su učinkovitije ako se započnu ra-

nije, prije nego što vjerovanja budu imala šansu da se učvrste. Prema tome, optimalno je djelovanje na percepciju bolesti u ranijem stadiju KBB (12).

Odluka o načinu dijalize (PD:HD) treba biti individualizirana i uključivati druge važne ishode uključujući kvalitetu života. Najviše na odabir utječu: dob, motiviranost, pokretljivost, samostalnost, obiteljska pomoć, prihvaćanje bolesti, radna sposobnost, šećerna bolest, žilna bolest, respiratorna bolest, prethodne operacije, suradljivost bolesnika te status hepatitisa B i C. Prva godina dijalize vrijeme je prilagodbe i varijacije simptoma. Edukacija o bolesti i prilagodbi hemodijalize životu mogu doprinijeti adaptaciji na dijalizu. Velike opservacijske studije kažu da je preživljavanje pacijenata na PD u usporedbi s HD slično, mada rezultati nisu uvijek jednoznačni. Stariji pacijenti, dijabetičari i oni s multiplim komorbiditetom imaju lošiju prognozu na PD u usporedbi s HD, dok oni mlađi bez komorbiditeta bolje preživljavaju na PD (veća fleksibilnost, autonomija) (15). Velika brazilska studija Alvaresa i sur. 2012. godine pokazala je da su u bolesnika na HD bolji rezultati u dimenzijama funkcionalnog kapaciteta, fizičkom i socijalnom aspektu u usporedbi s bolesnicima na PD (16). S druge strane, u meta analizi Liema i sur. 2008. godine nema razlike između kvalitete života bolesnika na HD i PD (17).

Peritonejska dijaliza je jednostavan, relativno jeftin oblik renalne nadomjesne terapije, nedovoljno korišten u mnogim dijelovima svijeta. Razlozi su vrlo često "mitovi" o praksi PD u pacijenata, ali i u profesionalaca. PD je moguća u onih s prethodnim abdominalnim kirurškim zahvatom, u debelih, u onih s koronarnom prenosnicom. Hipertoni peritonejski dijalizat tek je jedan od nekoliko faktora u razvoju oštećenja peritonejske membrane. Motiviranost i suradljivost bolesnika često je prednost za PD kao metodu liječenja. Bolja pokretljivost, samostalnost, prihvaćanje bolesti i obiteljska pomoć često su bolji preduvjeti za PD (18).

Bolesnici u dobi preko 80 godina su najviše rastući segment populacije sa stadijem 5 KBZ, kada započinju dijalizu. Unatoč brojnim prednostima koje za njih pruža PD, nedovoljno se koristi u starijih (19). Problemi starijih poput: anksioznosti, depresije, demencije, vizualnih oštećenja, kognitivnih oštećenja utječu na samostalno obavljanje PD. Pomoć kućne njege i članova obitelji može riješiti ovaj problem. PD u domovima za starije nudi terapiju za starije bez potpore obitelji. U ovom smislu, automatizirana PD ili noćna PD oslobađa pacijentovo dnevno vrijeme za aktivnosti u domu za starije, povećava socijalizaciju i nudi bolju rehabilitaciju koja poboljšava njihovu QOL. Bolja komunikacija između njegovatelja i bubrežnog tima ključna je za poboljšanje povjerenja osoblja i doprinjet će većem korištenju PD u domovima za starije (20).

Dijabetičari su posebna i najteža skupina bolesnika. Ne postoji dovoljno dokaza o prednosti HD ili PD u ovih bolesnika, ali je mlađim dijabetičarima razumno predložiti PD kao prvu metodu izbora da bi se krvožilje što dulje sačuvalo za krvožilni pristup. Današnje postavke sveobuhvatne skrbi predlažu PD kao metodu liječenja bolesnika s očuvanom preostalom funkcijom bubrega i u bolesnika sa zatajenjem funkcije transplantiranog bubrega (1).

U SAD-u se čini da postojeća distribucija načina dijalize ne odražava izbor pacijenata. Petogodišnje preživljavanje pacijenata na HD i PD je slično, kao i kvaliteta života povezana sa zdravljem. Naglašena je ušteda vezana za PD. Smatra se da bi se 20-40 % pacijenata moglo tretirati PD, posebno uzevši u obzir rastuću populaciju pacijenata u zadnjem stadiju bubrežne bolesti i nedovoljne mogućnosti transplantacije. Korištenje PD je značajno niže u odnosu na ostale zemlje sjeverne Amerike, zapadne Europe, Australiju i Novi Zeland (21).

Hemodijaliza je sama po sebi dugotrajna (*"time consuming"*) i povezana s mnogim simptomima koji su vrlo često izazvani komorbiditetnim bolestima i stanjima. U pacijenata je opažen izražen umor, nesanica, bolovi različite etiologije, depresija, seksualne disfunkcije i značajno reducirana kvaliteta života (22). Prisutnost komorbiditeta značajno utječe na kvalitetu života pacijenata na HD, veći komorbiditet povišuje mortalitet (23). Uočena je i značajna povezanost niske razine serumskog albumina i manje HRQOL čije značenje još nije dovoljno razjašnjeno. Uz to, starija dob i slabiji dohodak značajno reduciraju HRQOL u bolesnika na HD. Terapija pacijenata na hemodijalizi povezana je s čestim hospitalizacijama i visokim troškovima (22,24).

Transplantacija bubrega kao najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije posljednjih godina u Hrvatskoj neprestano se povećava, naročito nakon ulaska u Eurotransplant 2007. godine. Dobrom organizacijom sustava donorskih bolnica, transplantacijske službe te pripreme bolesnika za transplantaciju, stvorene su pretpostavke za daljnji razvoj transplantacije bubrega u Hrvatskoj. Evaluacija za transplantaciju može trajati mjesecima dok se kompletira. Liste čekanja za donaciju bubrega su različite, ali u prosjeku traju preko 5 godina (1). Općenito, pacijenti na dijalizi imaju značajno manju kvalitetu života od transplantiranih, dijelom sigurno i zbog mlađe dobi transplantiranih. Ovo je važna činjenica za kreatore zdravstvenog sustava, vezano za ekonomsku evaluaciju bubrežne terapije i za pacijente, povezano s mogućnostima terapije i odlukom vezanom za terapiju (25,26).

Populacija dijaliziranih pacijenata značajno je opterećena simptomima koji se često ne tretiraju dovoljno i

snižavaju njihovu kvalitetu života. Ovi bolesnici često se susreću s nesanicom, smanjenim fizičkim funkcioniranjem, depresijom, emocionalnom nestabilnošću, psihološkim distresom, nedovoljnim poznavanjem bolesti i nedostatkom socijalne podrške, ali i s financijskim problemima (27). Razlozi mogu biti nedovoljno dobra organizacija skrbi (tko rješava ove simptome, obiteljski liječnik ili nefrolog), ili nedovoljna svijest o postojanju simptoma u onih koji skrbe o KBB. Ono što je još važnije je da ponekad i nema rješenja za problem (22).

Potrebno je da se skrb o dijaliziranim unaprijedi na način da se sveobuhvatna – cjelovita kronična dijaliza i primarna skrb pruži ovim pacijentima suradnjom i komunikacijom s obiteljskim liječnicima. Bolja komunikacija bi smanjila dupliciranje usluga ili propuste u skrbi. Ipak, čini se da se bolesnici s KBB upućuju nefrolozima rjeđe nego što bi to bilo potrebno kao i da obuhvat probira za KBB na primarnoj razini nije dovoljan. Jedan od razloga je i preopterećenost obiteljskih liječnika, ali i nedovoljna edukacija. Uz to, važno je spomenuti i komunikaciju s nefrolozima i koncept podijeljene odgovornosti (engl. *"shared care"*, koncept datira još od 1977. god.) s obzirom da se radi o pacijentima koji trebaju oba liječnička profila gdje je potrebno razmijeniti informacije i postići zajednički dogovor o skrbi (28). Pozitivan primjer je onaj kanadskih nefrologa koji su se složili s obiteljskim liječnicima da bi za ovu skupinu pacijenata trebala dodatna edukacija, ali i vrijeme za kompletniju skrb, pa je ipak nužna razrada smjernica za edukaciju osoblja i pacijenata. Moderna medicina ide za tim da se zajedno s pacijentom donese plan skrbi (engl. *"advanced care plan"* – ACP) (tablica 3) (11,29,30).

Tablica 3.
Smjernice za skrb KBB/priprema za dijalizu (30)

• kliničko praćenje, edukacija o modalitetima nadomjesne terapije, edukacija o prehrani i početka dijalize
• redukcija rizika za KVB: fizička aktivnost, pušenje, lipidi, GUK
• arterijski tlak
• poremećaj metabolizma kosti i minerala: kontrola kalcija, fosfora, PTH
• regulacija anemije
• cijepljenje protiv B hepatitisa
• renoprotekcija: angiotenzin II antagonisti (ACE inhibitor, ARB)
• procjena za transplantaciju i upućivanje prije početka dijalize

Kvaliteta života

Važnost kvalitete života je u zadnje vrijeme dosta prepoznata od osiguravajućih kuća, zdravstvenih radnika, regulatornih agencija i istraživača, unutar i izvan

okruženja bubrežnih bolesnika. Mjerenje kvalitete života vezane za zdravlje ima značajnu prediktivnu vrijednost na preživljavanje i hospitalizaciju, posebno u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB). Rutinsko korištenje HRQOL u procjeni u skrbi za pacijente s KBB predstavlja važnu priliku za nefrologe da bolje ugrade vrijednosti i brigu za pacijenta u svoju skrb (30).

HRQOL je postao prepoznati ishod u studijama pacijenata na HD. Uspoređujući rezultate u razmaku od 13 godina nije nađena razlika u kvaliteti života, ali usporedbom s općom populacijom u Danskoj kvaliteta života ostaje ozbiljno narušena u 2015. g. Prema tome, potrebno se usmjeriti na intervencije koje mogu povećati kvalitetu života u pacijenata na HD (31).

Pacijenti s KBB u stadiju predijalize imaju viši zbroj HRQOL od onih HD i PD, ali niži od odgovarajuće populacije zdravih odraslih. Transplantacija bubrega nudi bolju HRQOL od dijalize. Viša razina Hb predviđa oboje, više zbrojeve u fizičkoj i mentalnoj domeni SF-36. Pacijenti na PD općenito imaju niže zbrojeve komorbiditeta, na početku završnog stadija bubrežne bolesti nezavisno od ostalih faktora koji utječu na izbor modaliteta. Komorbiditet je uobičajen u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti i važan je doprinosi faktor kliničkog ishoda i kvalitete života. Pacijenti stariji od 65 godina značajno su viših zbrojeva na ljestvici stresa izazvanog dijalizom i općenito su zadovoljniji životom (32).

Usporedbom kvalitete života pacijenata na HD i PD, pacijenti na PD uglavnom su vrednovali svoju QOL višom od HD pacijenata, mada su HD možda uživali relativno bolju QOL u njihovoj fizičkoj dimenziji tijekom vremena. Komponente mentalnog zdravlja su usporedive između dviju skupina dijaliziranih. Nakon ovog istraživanja zaključuje se da nema jednostavnog (da ili ne) odgovora na pitanje koji modalitet dijalize popravljaju QOL. U svakom slučaju, dovoljno dobro razumijevanje medicine zasnovane na dokazima u ovom području olakšat će pojedinačno odlučivanje (33).

U istraživanju Ginieri-Coccossis i sur. 2008. godine uspoređeni su pacijenti na HD u odnosu na one na CAPD. U pacijenata na HD niži je zbroj QOL domene fizičkog zdravlja, socijalnih odnosa i okoline, kao i zbroj ukupnog mentalnog zdravlja. Razlike između skupina s obzirom na duljinu trajanja terapije nisu bile velike i značajne. Prema tim rezultatima može se zaključiti da pacijenti u HD modusu, posebno oni koji su dulje vremena na dijalizi, imaju iskustvo više oštećene kvalitete života u usporedbi s pacijentima na CAPD (34). U Ateni, prema istraživanju Paraskevija 2011. godine, postoje razlike u dva modaliteta terapije, HD i PD, u kojima HD imaju lošiji QOL u nekoliko aspekta

ta, u prvom redu njihove okoline i socijalnih odnosa. Obe skupine prijavile su povišeni stupanj depresije. HD pacijenti izvijestili su o više suicidalnih misli i poteškoća spavanja u usporedbi s PD pacijentima (35). Neke komponente HRQOL (fizička, kvaliteta socijalnih interakcija i pažnja osoblja) razlikuju se prema mjestima gdje se dijaliza obavlja. Općenito, kvaliteta života je bolja u satelitskim jedinicama u odnosu na bolnice (36).

Povećanje kvalitete života bolesnika na dijalizi usmjereno je prije svega na rješavanje zdravstvenih komplikacija: malnutricije, anemije, nesanice, depresije i nedostatka fizičke aktivnosti, te drugih mogućih komorbiditeta. Uspješno rješavanje ovih stanja poboljšava prognozu bolesnika sa zatajenjem bubrega (KBB). Obitelji koje skrbe o oboljelima i profesionalni negovatelji dijaliziranih pacijenata su realni i svjesni pacijentove razine funkcioniranja i dobrobiti i mogu biti korisni izvori informacija o kvaliteti života pacijenata (2).

Malnutricija nastaje, između ostalog zbog slabog apetita, metaboličke acidoze, anemije, dijete s ograničenim unosom proteina. Nutritivni deficit čest je problem u dijaliziranih – povećava rizik smrtnosti (35). Uz obiteljskog liječnika i osoblje dijalize pacijent se može/treba obratiti i dijetetičarima specijaliziranim za potrebe bubrežnih bolesnika. Anemija je podloga za sniženu kogniciju i mentalnu aktivnost, slabost, umor, smanjenu izdržljivost i druge simptome koji se odnose na smanjenu sposobnost za obavljanje aktivnosti iz svakodnevnog života, što rezultira smanjenim QOL. Nesanica vodi umoru i smanjenom QOL-u, a nesanici doprinosi kronična bol, apneja u spavanju, sindrom nemirnih nogu i drugo. Kognitivna oštećenja povezana su s lošijom kvalitetom života, rizikom hospitalizacije i mortalitetom, uobičajena su pojava u bolesnika tretiranih hemodijalizom, posebno u domeni orijentacije, pažnje i izvršnih funkcija (36).

Strategije skrbi da bi se usporilo napredovanje bolesti i reducirao kardiovaskularni rizik su slične. Uključuju prehrambene intervencije, promjene stila života i korištenje lijekova radi kontrole krvnog tlaka, šećera u krvi i smanjenja albuminurije. Unatoč ovim intervencijama, bubrežna bolest u nekih pacijenata progredira. Tada pratimo komplikacije i komorbiditete. Najčešće se radi o: KVB i dislipidemiji, anemiji zbog poremećene eritropoeze i niskih zaliha željeza, malnutriciji, poremećaju metabolizma kosti i minerala, depresiji i smanjenom funkcionalnom statusu (2).

Umor (fizička slabost, iscrpljenost) je stanje smanjene fiziološke rezerve koja utječe ne samo na kliničke ishode nego i na pacijentu usmjerene ishode HRQOL. Nedostatak fizičke aktivnosti vodi umoru jer sama

aktivnost za vrijeme dana pomaže ljudima da dublje i dulje spavaju i da se osjećaju svježiji nakon buđenja. Odrasli svih dobi s ESRD i osjećajem umora čini se da ranije imaju iskustvo slabog HRQOL i njegovog pogoršanja tokom vremena (37). U starijih bolesnika na dijalizi nizak fizički kapacitet ima snažan utjecaj na sve komponente HRQOL, a posebno na mentalnu komponentu. Samostalnost i fizička izvedba su ključne za ukupno zdravlje ovih bolesnika (35).

Depresija se javlja u 20-30 % pacijenata na dijalizi, uobičajena je u kroničnoj bubrežnoj bolesti i može biti zaslužna za osjećaj umora i snižen QOL. Vrlo često se previdi u stanjima KBB, a i nedovoljno se liječi moguće i zbog slabe adherencije na terapiju zbog složenosti kompletnog liječenja tih pacijenata (38). Ima negativan utjecaj na kvalitetu života i smatra se faktorom koji značajno utječe na morbiditet i mortalitet u pacijenata s ESRD. Ovdje treba napomenuti i zadovoljstvo seksualnim životom koje odstupa značajno u svim dobnim skupinama. Zanimljivo je primijetiti da puno muškaraca na kroničnoj HD s erektilnom disfunkcijom nije zainteresirano za uzimanje terapije inhibitorima fosfodiesteraze 5, a liječnici isto tako nerado rutinski propisuju farmakološku terapiju za ovaj simptom (32,39).

Vjerovanja pacijenata o svom zdravlju važna su u smislu razumijevanja odgovora na kroničnu bolest. Razlikuju li se oni u različitim modalitetima terapija u KBB i jesu li povezani s HQOL, kao i s mentalnim zdravljem? Odgovor je pozitivan. U pacijenata na HD rezultat je govorio više o dimenziji unutrašnjeg zdravstvenog lokusa kontrole nego u PD bolesnika. Ovo je bilo povezano s boljim QOL i općim zdravljem u ukupnom uzorku. Naprotiv, dimenzija važnih drugih u zdravstvenom lokusu kontrole bila je povezana s višom razinom depresije (40).

HRQOL se popravlja u prijelazu od dijalize do transplantacije, ali klinički značajna promjena se opaža u domenama koje su specifične za bubrege. Usporedbom pacijenata na dijalizi i onih koji su ponovno došli na dijalizu nakon odbacivanja transplantiranog bubrega nije se našla razlika u kvaliteti života (HRQOL). Međutim, takva razlika postoji u žena u odnosu na muškarce (41,42).

Istraživano je sudjelovanje u životnim aktivnostima (fizička aktivnost, putovanje, rekreacija, sloboda i rad) u pacijenata s nadomjesnom funkcijom bubrega (HD, PD ili transplantacija) u razdoblju od 1985. do 2011. Pokazalo se da pacijenti s transplantiranim bubregom imaju iskustvo boljeg sudjelovanja u životnim aktivnostima u odnosu na one na dijalizi, dok među pacijentima na HD i PD nema razlike. Transplantaciju bubrega za pacijente na dijalizi treba potaknuti kad god je moguće (23,43).

Unatoč tehnološkom razvoju dijalize relativno visoka cijena dijalize nije se promijenila zadnjih 40-ak godina. Ekonomska evaluacija troškova dijalize konstantno pokazuje da kućna hemodijaliza i PD manje koštaju od HD u centrima. Puno više pacijenata bi moglo biti tretirano na ovaj način, što bi smanjilo troškove, bez negativnog utjecaja na ishode liječenja. Neki dokazi pokazuju da bi modalitet noćne dijalize ponudio bolje ishode uključujući i kvalitetu života, ali potrebno je napraviti još i ekonomsku studiju (44).

ZAKLJUČAK

Skrb o kroničnom bubrežnom bolesniku zahtijeva kompleksni timski pristup kao i suradnju obitelji, pacijenta i zdravstvenih radnika, a posebno obiteljskog liječnika i nefrologa odnosno sestre/tehničara na dijalizi. Kvaliteta života pacijenata na dijalizi vezana je za komunikaciju između primarne i sekundarne skrbi, što treba dodatno razvijati kao i unaprijediti edukaciju obiteljskih liječnika.

Dobra klinička praksa u liječenju bolesnika na dijalizi zasniva se na individualnom pristupu i poboljšanju kvalitete života.

Povećanje kvalitete života bolesnika na dijalizi usmjereno je prije svega rješavanju zdravstvenih komplikacija: malnutricije, anemije, nesanice, depresije i nedostatka fizičke aktivnosti, te prema potrebi i ostalih komorbiditetnih bolesti.

U pogledu kvalitete života, za bolesnika sa zatajenjem bubrežne funkcije najbolje rješenje je transplantacija bubrega, pa je nužno i nadalje ulagati napore da se čekanje na bubrege maksimalno smanji.

U svakodnevnoj praksi, korištenjem upitnika o kvaliteti života pacijenata na dijalizi povećala bi se svijest o iznimno važnom segmentu skrbi za dijalizirane bolesnike, jer je u ovih bolesnika kvaliteta života mjera ishoda liječenja.

L I T E R A T U R A

1. Rački S. Suvremeni pristup kroničnoj bubrežnoj bolesti – 45 godina riječkog iskustva. *Medicina fluminensis* 2010; 6: 344-51.
2. Snyder S, Pendergraph B. Detection and Evaluation of Chronic Kidney Disease. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1723-32, 1733-4.

3. Unruh ML, Hess R. Assessment of health-related quality of life among patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 345-52.
4. Padilla GV, Frank-Stromborg M, Koresawa S. Single Instruments for Measuring Quality of Life. U: Frank-Stromborg M, Olsen SJ, ur. *Instruments for Clinical Health Care Research*. Sudbury: Jones and Bartlett; 2004, 128-39.
5. Elliott B, Gessert Ch, Larson P, Russ T. Shifting responses in quality of life: People living with dialysis. *Quality Life Res* 2014; 23: 1497-504.
6. Germin Petrović D, Vujičić B, Pavletić Peršić M, Rački S. Kvaliteta života vezana uz zdravlje u bolesnika liječenih nadomještanjem bubrežne funkcije. *Medicina fluminensis* 2010; 46: 513-8.
7. Pibernik-Okanovic M., Szabo, S, Metelko, Z. Quality of Life in Diabetic, Otherwise Ill and Healthy Persons. *Diabetologia Croatica* 1996; 25: 117-21.
8. Theofilou P. Quality of life in patients undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis treatment. *J Clin Med Res* 2011; 3: 132-8.
9. Mazairac A, Grooteman M, Blankestijn P i sur. Differences in quality of life of hemodialysis patients between dialysis centers. *Quality Life Res* 2012; 21: 299-307.
10. Masina T, Chimera B, Kamponda M, Dreyer G. Health related quality of life in patients with end stage kidney disease treated with haemodialysis in Malawi: a cross sectional study *BMC Nephrol* 2016; 17: 61. doi:10.1186/s12882-016-0292-9.
11. Roderick P, Rayner H, Tonkin-Crine S i sur. A national study of practice patterns in UK renal units in the use of dialysis and conservative kidney management to treat people aged 75 years and over with chronic kidney failure. *Health Services Delivery Res* 2015; 3: 12 DOI: 10.3310/hsdr03120
12. Clarke AL, Yates T, Smith AC, Chilcot J. Patient's perceptions of chronic kidney disease and their association with psychosocial and clinical outcomes: a narrative review. *Clin Kidney J* 2016; 9: 494-502.
13. Timmers L, Thong M, Dekker FW i sur. Illness perceptions in dialysis patients and their association with quality of life. *Psychol Health*.2008; 23: 679-90.
14. Paraskevi T. Self-esteem in Greek Dialysis Patients. *Iranian J Kidney Dis* 2012; 6: 136-40.
15. Merchant AA, Quinn RR, Perl J. Dialysis modality and survival: does the controversy live on? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 276-83.
16. Álvares J, Cesar C, Acurcio F, Andrade E, Cherchiglia M. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Quality Life Res* 2012; 21: 983-91.
17. Liem YS, Bosch, JL, Hunink M. Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*.2008; 11: 733-41.
18. Lee MB, Bargman JM. Myths in peritoneal dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25: 000-000. DOI:10.1097/MNH.0000000000000274
19. Lenci LT, Campbell JD. Peritoneal dialysis in elderly patients. *Adv Perit Dial* 2012; 28: 79-83.
20. Kes P, Bašić Jukić N, Jurić I, Brunetta Gavranović B. Završni stadij zatajenja bubrega u starijih osoba. *Acta Med Croatica* 2012; 66: 22-36.
21. Jiwakanon S, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Peritoneal dialysis: an underutilized modality. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 573-7.
22. Feldman R, Berman N, Reid MC i sur. Improving symptom management in hemodialysis patients: identifying barriers and future directions. *J Palliat Med* 2013; 16: 1528-33.
23. Cohen SD, Kimmel PL. Quality of Life and Mental Health Related to Timing, Frequency and Dose of Hemodialysis. *Sem Dialysis* 2013; 26: 697-701.
24. Stojanovic M, Stefanovic V. Assessment of Health-related Quality of Life in Patients Treated With Hemodialysis in Serbia: Influence of Comorbidity, Age, and Income. *Artif Organs* 2007; 31: 53-60.
25. Liem Y, Bosch JL, Arends LR, Heijnenbroek-Kal MH., Hunink MGM. Quality of Life Assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health* 2007; 10: 390-7.
26. Wyld M, Morton RL, Andrew A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. *PLoS Med*.2012; 9: p1-10. 10 p. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001307
27. Alshraifeen A, McCreaddie M, Evans JMM. Quality of life and well-being of people receiving haemodialysis treatment in Scotland: A cross-sectional survey. *Int J Nurs Pract* 2014; 20: 518-23.
28. Charles C, Gafnv A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: What does it mean? (Or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997; 44: 681-92.
29. Zimmerman DL, Selick A, Singh R, Mendelssohn DC. Attitudes of Canadian nephrologists, family physicians and patients with kidney failure toward primary care delivery for chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 305-9.
30. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije 2008. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Available at: <http://www.hdndt.org/registarforward.htm> Accessed October, 30th 2016.
31. Knudsen SP, Eidemak I, Molsted S. Health related quality of life in 2002 and 2015 in patients undergoing hemodialysis: a single center study. *Renal Failure* 2016; 38: 1234-39.
32. Avramovic M, Stefanovic V. Health-related quality of life in different stages of renal failure. *Artif Organs* 2012; 36: 581-9.
33. Boateng EA, East L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. *J Ren Care* 2011; 37: 190-200.
34. Ginieri-Coccossis M, Theofilou P, Synodinou C, Tomaras V, Soldatos C. Quality of life, mental health and health beliefs in haemodialysis and peritoneal dialysis patients: investi-

gating differences in early and later years of current treatment. BMC Nephrol 2008; 9: 14. doi: 10.1186/1471-2369-9-14.

35. Lægreid IK, Aasarød K, Bye A, Leivestad T, Jordhøy M. The impact of nutritional status, physical function, comorbidity and early versus late start in dialysis on quality of life in older dialysis patients. Renal Failure. 2014; 36: 9-16.

36. O'Lone E, Connors M, Masson P i sur. Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis 2016; 67: 925-35.

37. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I i sur. Frailty and Health-Related Quality of Life in End Stage Renal Disease Patients of All Ages. J Frailty Aging 2016; 5: 174-9.

38. Grigoriou SS, Karatzaferi C, Sakkas GK. Pharmacological and Non-pharmacological Treatment Options for Depression and Depressive Symptoms in Hemodialysis Patients. Health Psychol Res 2015; 3: 1811. doi: 10.4081/hpr.2015.1811.

39. Weisbord SD. Sexual Dysfunction and Quality of Life in

Patients on Maintenance Dialysis. Sem Dialysis 2013; 26: 278-80

40. Theofilou P. Quality of life and mental health in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: the role of health beliefs. Int Urol Nephrol 2012; 44: 245-53.

41. Von der Lippe N, Waldum B, Brekke FB, Amro AA, Reisæter AV, Os I. From dialysis to transplantation: a 5-year longitudinal study on self-reported quality of life. BMC Nephrol 2014; 15: 191. doi: 10.1186/1471-2369-15-191.

42. Von der Lippe N, Waldum B, Østhus TB, Reisæter AV, Os I. Health related quality of life in patients in dialysis after renal graft loss and effect of gender. BMC Womens Health 2014; 14: 34. doi: 10.1186/1472-6874-14-34.

43. Purnell TS, Auguste P, Crews DC i sur. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. Am J Kidney Dis 2013; 62: 953-73.

44. Klarenbach S, Manns B. Economic evaluation of dialysis therapies. Semin Nephrol 2009; 29: 524-32.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE OF DIALYSIS PATIENTS

N. MRDULJAŠ-ĐUJIĆ

Family Medicine Office, Postira, University of Split, School of Medicine, Department of Family Medicine, Split, Croatia

Measuring the Health Related Quality of Life (HRQOL) is part of the general concept of quality of life. According to the survey, quality of life in dialysis patients is significantly lower as compared to general population. The aim is to show the importance and impact of the quality of life in dialysis patients on treatment outcomes. In October 2016, the MEDLINE and EBSCO databases were searched for the 2005-2016 period. Kidney transplantation offers better HRQOL as compared to dialysis, since there is no significant difference in HRQOL between patients on hemodialysis and those on peritoneal dialysis. Good clinical practice in the treatment of dialysis patients is based on individual approach and on improving the quality of life, for which collaboration of family doctors and consultant nephrologists is necessary. In daily practice, using questionnaires on the quality of life of dialysis patients would increase the awareness of this very important segment of care for dialysis patients because quality of life is an outcome measure of treatment in these patients.

Key words: dialysis, family physician, chronic renal disease, quality of life

MOKRAĆNA KISELINA KAO MOGUĆI ČIMBENIK RIZIKA BOLESTI SRCA I BUBREGA

MORENA BUTKOVIĆ

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Pula, Hrvatska

Asimptomatska hiperuricemija je česti biokemijski nalaz, ali se ne može smatrati bolešću. Unatoč visokoj prevalenciji hiperuricemije kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom (AH), kroničnom bubrežnom bolesti (KBB), kardiovaskularnim bolestima (KVB) i metaboličkim sindromom, hiperuricemija nije potvrđena kao uzročni čimbenik ovih poremećaja. Cilj rada je prikazati rezultate najnovijih istraživanja o značenju mokraćne kiseline kao mogućem čimbeniku rizika za bolesti srca i bubrega. Za potrebe ovog preglednog rada pretražena je najnovija znanstvena literatura objavljena tijekom 2015. i 2016. godine vezana za mogući utjecaj koncentracije mokraćne kiseline na nastanak bolesti srca i bubrega. Pretražena je i znanstvena literatura u medicinskim bazama podataka (PubMed, Cochrane, Medline, UpToDate) prema ključnim riječima: mokraćna kiselina, hiperuricemija, kardiovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest, a objavljena u periodu od studenog 2009. godine do listopada 2016. godine. Uzročna povezanost hiperuricemije sa posljedičnim poremećajima dokazana je jedino u poremećajima kod kojih dolazi do odlaganja kristala mononatrijeve soli mokraćne kiseline. Rezultati dosadašnjih istraživanja ne opravdavaju rutinsku primjenu inhibitora ksantin oksidaze kod asimptomatske hiperuricemije premda postoje studije sa manjim brojem ispitanika i kratkim periodom praćenja koje ukazuju na poboljšanje endotelne funkcije nakon primjene inhibitora ksantin oksidaze. Daje se prednost nefarmakološkoj intervenciji promjenom loših životnih navika. Liječenje asimptomatske hiperuricemije kod KBB još je predmet rasprava te su nužna dodatna istraživanja koja bi pokazala korist snižavanja koncentracije mokraćne kiseline u KBB. Liječnik obiteljske medicine (LOM) treba poznavati preporučeni pristup bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom. Zaključuje se da medicina temeljena na dokazima još ne preporučuje ciljano određivanje koncentracije mokraćne kiseline za utvrđivanje čimbenika rizika za KVB i KBB. Najnovija istraživanja upućuju na mogući utjecaj mokraćne kiseline u bolestima srca i bubrega te da liječenje asimptomatske hiperuricemije inhibitorima ksantin oksidaze može biti korisno u prevenciji bolesti srca i bubrega. Potrebna su dodatna istraživanja koja će to potvrditi.

Ključne riječi: mokraćna kiselina, hiperuricemija, kardiovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest

Adresa za dopisivanje: Morena Butković, dr. med.
Palladiniova 22
52 000 Pula, Hrvatska
Tel: 098366455
E-pošta: morena.butkovic@mail.inet.hr

UVOD

Mokraćna kiselina je otkrivena davne 1700. godine analizom kamenca mokraćnog mjehura. Jedno stoljeće kasnije, 1800. godine, dokazana je povezanost između hiperuricemije i osteoartritisa. Fizikalno-kemijska definicija hiperuricemije je koncentracija mokraćne kiseline koja dosiže teorijsku razinu topivosti, a to je 7 mg/dL (416 μ mol/L) mjereno automatskom enzimskom metodom (urikaza), odnosno 6 mg/dL (356 μ mol/L) u slučaju kolorimetrijske metode (1). Kod asimptomatske hiperuricemije prisutna je povećana koncentracija mokraćne kiseline koja nije povezana sa simptomima

koji nastaju zbog odlaganja kristala mononatrijeve soli mokraćne kiseline. Povezanost koncentracije mokraćne kiseline i kardiovaskularnih i drugih stanja prisutno je i kod koncentracija mokraćne kiseline koje su ispod teorijske razine topivosti (2,3).

Više koncentracije mokraćne kiseline nalaze se kod muškaraca, starijih dobnih skupina, višeg arterijskog tlaka, većih vrijednosti kolesterola i većeg indeksa tjelesne mase (4-6).

Prevalencija hiperuricemije u Republici Hrvatskoj je 13,9 % u općoj populaciji sa statistički značajno većom

zastupljenošću u muškaraca u odnosu na žene (26 % u odnosu na 6 %) te se kod hiperuricemije češće pojavljuju i hiperglikemija te dislipidemija u odnosu na osobe sa normalnom koncentracijom mokraćne kiseline (7).

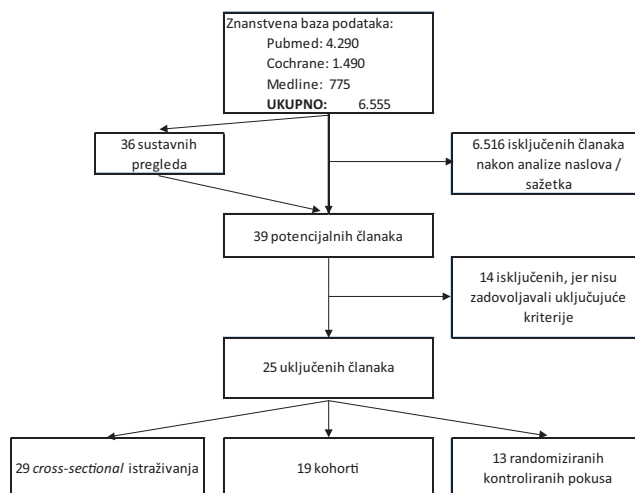
Mokraćna kiselina u fiziološkim koncentracijama ima antioksidativni učinak. Zajedno s ostalim antioksidansima ekstracelularne tekućine čini obranu organizma od reaktivnih oksidativnih spojeva (8). Smatra se da je mokraćna kiselina odgovorna za 2/3 ukupnog antioksidativnog kapaciteta plazme.

U povišenoj koncentraciji mokraćna kiselina ima i prooksidativni učinak te aktivira cirkulirajuće trombocite i nepovoljno djeluje na funkciju endotela, smanjuje endotelno otpuštanje dušičnog oksida i inhibira sustav dušičnog oksida u bubrezima (9). Upravo oksidativni stres zbog aktivnosti enzima ksantin oksidaze može biti povezan s procesom ateroskleroze, te tako objasniti povezanost hiperuricemije s arterijskom hipertenzijom (AH) i kardiovaskularnim bolestima (KVB) (10). Stoga je cilj ovog članka istražiti poznate znanstvene činjenice o značenju mokraćne kiseline kao mogućem čimbeniku rizika za bolesti srca i bubrega

METODE

Pretražena je najnovija stručna literatura objavljena tijekom 2015. i 2016. godine objavljena u časopisima *European Journal of Internal Medicine*, *International Journal of Cardiology* te *Annals of Medicine* koja je izvještavala o mogućem utjecaju koncentracije mokraćne kiseline na nastanak bolesti srca i bubrega. Pretražena je i znanstvena literatura u medicinskim bazama podataka (*PubMed*, *Cohrane*, *Medline*, *UpToDate*) prema ključnim riječima: mokraćna kiselina, hiperuricemija, kardiovaskularna bolest, kronična bubrežna bolest, a objavljena od studenog 2009. do listopada 2016. godine (sl. 1). Pretraživanja su se temeljila na sljedećim uključujućim kriterijima: sustavni pregledi koji izvještavaju o mogućoj uzročnoj povezanosti koncentracije mokraćne kiseline i bolesti srca i bubrega te o mogućem utjecaju inhibitora ksantin oksidaze na kardiovaskularne ishode i tijekom KBB; randomizirana kontrolirana ispitivanja o mogućem utjecaju liječenja asimptomatske hiperuricemije na poboljšanje endotelne funkcije. Pretraženo je 13 studija koje su istraživale povezanost koncentracije mokraćne kiseline s kardiovaskularnim ishodima, te tri studije koje su ispitivale utjecaj liječenja asimptomatske hiperuricemije inhibitorima ksantin oksidaze.

Isključujući kriteriji: studije koje nisu na engleskom jeziku, te studije koje ispituju simptomatsku hiperuricemiju (giht).



Sl. 1. Literatura dijagrama tijekom

RASPRAVA

Je li asimptomatska hiperuricemija nezavisni čimbenik rizika za bolesti srca i bubrega?

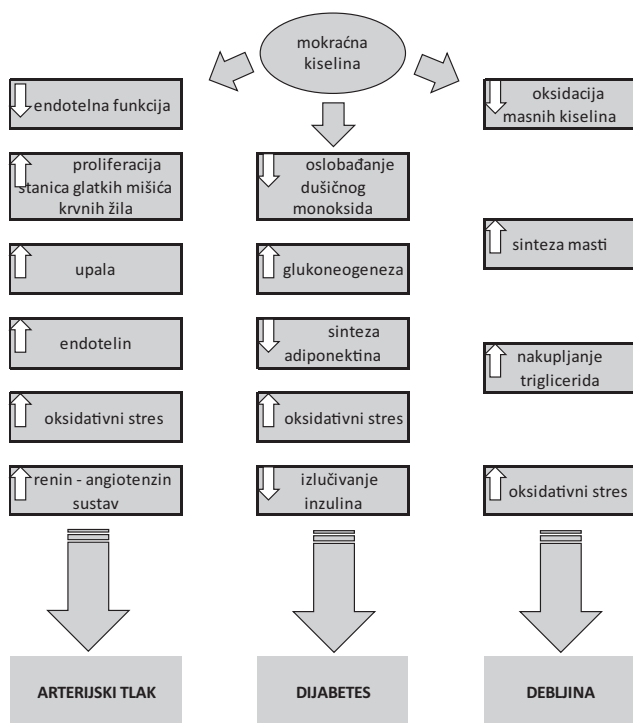
U većem broju kliničkih i epidemioloških studija posljednjih je 50-tak godina ispitivana povezanost povišene koncentracije mokraćne kiseline s povećanim rizikom obolijevanja od KVB te povezanost AH i koncentracije mokraćne kiseline.

Najvažniji promjenjivi čimbenik rizika za nastanak KVB i cerebrovaskularnog inzulta je AH.

Provedeno je nekoliko studija koje su ispitivale povezanost povećane koncentracije mokraćne kiseline i rizika od novonastale AH. Studije su pokazale porast relativnog rizika za novonastalu AH s porastom koncentracije mokraćne kiseline u zdravih i normotenzivnih ispitanika i ta je povezanost neovisna od ostalih poznatih čimbenika rizika (11-13).

Novija epidemiološka studija je potvrdila da osobe s AH u dobi od 30 godina imaju povećan kardiovaskularni rizik kada se usporede s normotenzivnim osobama (14). Stoga je nedavno provedena studija u općoj populaciji koja je ispitivala koncentraciju mokraćne kiseline kod osoba s neliječenom AH te loše reguliranom liječenom AH u usporedbi sa normotenzivnim osobama i osobama s dobro kontroliranom AH. Čini se da povećana koncentracija mokraćne kiseline može biti odgovorna za neadekvatnu kontrolu AH kod liječenih hipertoničara. Osobe s loše reguliranom AH i povećanom koncentracijom mokraćne kiseline imaju povećani rizik od arterioskleroze što također uzrokuje lošu regulaciju AH (15). Više provedenih studija ukazuje da povećana koncentracija mokraćne kiseline može biti nezavisni čimbenik rizika za KVB (4,16-18).

Postoje i studije koje su pokazale da povećana koncentracija mokraćne kiseline ima značajnu ulogu i u razvoju inzulinske rezistencije i dijabetesa, abdominalne pretilosti, dislipidemije i AH što su sve karakteristike metaboličkog sindroma (19) (sl. 2).



Sl. 2. Prikaz mogućeg utjecaja mokraćne kiseline na patogenezu hipertenzije, šećerne bolesti i debljine

Stoviše, pojedine studije ukazuju na uključivanje određivanja koncentracije mokraćne kiseline kao jednog od dijagnostičkih kriterija za definiranje metaboličkog sindroma (20). Cicero i sur. u svojem istraživanju idu i korak dalje te pokazuju da kontrola koncentracije mokraćne kiseline u zdravoj populaciji može odgoditi pojavu AH tijekom života i pozitivno utjecati na koncentraciju glukoze natašte u općoj populaciji (21). Problem su različiti dizajni navedenih istraživanja koji uključuju različite profile ispitanika. Rasprave ukazuju na potrebu daljnjih istraživanja koja bi dodatno ujednačila profile ispitanika za očekivane ishode istraživanja. Tako će daljnja istraživanja trebati dodatno razmotriti dokazanu snažnu povezanost koncentracije mokraćne kiseline sa spolom, dobi i renalnom funkcijom uz čestu prisutnost povećane koncentracije mokraćne kiseline u osoba s ostalim poznatim čimbenicima rizika za KVB te uključiti ove elemente prilikom definiranja profila ispitanika. Poznata je i povezanost hiperuricemije s ljudskim genomom. Identificirano je devet gena od kojih je osam odgovorno za transporte mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima bubrega čije genske varijante dovode do hiperuricemije.

Činjenica da osobe koje imaju varijante gena povezane s hiperuricemijom nemaju veću učestalost hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti ili metaboličkog sindroma dodatno potvrđuje potrebu daljnjih istraživanja. Također možemo reći da postoje slabi dokazi ili su nedovoljno istraženi da pacijenti s gihtom ili hiperuricemijom imaju povećani rizik od razvoja KVB (22).

Mokraćna kiselina i bubreg

Oko 14 % odrasle populacije boluje od kronične bubrežne bolesti (KBB). Dvije trećine starijih od 80 godina ima smanjenu glomerularnu filtraciju ispod 60 mL/min. KBB prisutna je i kod uredne glomerularne filtracije uz prisutnu albuminuriju. Kliničke smjernice za liječenje KBB iz 2013. navode da se kardiovaskularni rizik povećava kako smanjenom glomerularnom filtracijom tako i prisustvom albuminurije (23).

Bubrezi imaju važnu ulogu u homeostazi mokraćne kiseline. Oko dvije trećine mokraćne kiseline koje nastaju u tijelu metabolizmom purina izlučuju se bubrežima. Više od 90 % hiperuricemija je posljedica smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline i povećane reapsorpcije mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima. Poznato je stoga da renalna insuficijencija povećava rizik hiperuricemije što dodatno oštećuje bubrege. Analizirajući tako povezanost hiperuricemije i KBB, teško je reći što je uzrok, a što posljedica.

Pacijentima sa simptomatskom hiperuricemijom (gihtom) treba pratiti bubrežnu funkciju, a pacijentima sa KBB treba kontrolirati koncentraciju mokraćne kiseline i pitati ih za simptome gihta.

Premda neke studije pokazuju da uspješno farmakološko liječenje povišene koncentracije mokraćne kiseline u bolesnika sa KBB, usporava progresiju KBB te odgađa ili čak prevenira potrebu za dijalizom (24), još uvijek nema konsenzusa u pogledu liječenja asimptomatske hiperuricemije kod KBB. Studije koje su istraživale je li alopurinol, inhibitor ksantin oksidaze, usporava progresiju KBB ili poboljšava kardiovaskularne ishode uključivale su manji broj ispitanika te su imale kratko razdoblje praćenja (25). Također jedna manja studija ispitivala je utjecaj još jednog inhibitora ksantin oksidaze, febuksostata, te je na manjem broju pacijenata u razdoblju od samo 24 tjedna, pokazala povećanje glomerularne filtracije i tendenciju smanjenja proteinurije kod umjerene do teške KBB (26). Potrebne su dodatne studije koje će pokazati moguću korist snižavanja koncentracije mokraćne kiseline kod KBB.

Trebamo li liječiti asimptomatsku hiperuricemiju?

Istraživanja na štakorima su pokazala da hiperuricemija dovodi do endotelne disfunkcije, ali i da liječenje

inhibitorom ksantin oksidaze alopurinolom, poboljšava endotelnu funkciju u životinja s hiperuricemijom (28,29).

U tijeku je veliko kliničko istraživanje o utjecaju snižavanja koncentracije mokraćne kiseline na ishode kardiovaskularnih i kroničnih bubrežnih bolesti u kojoj se istražuje učinak inhibitora ksantin oksidaze u starijih pacijenata s hiperuricemijom. Prve rezultate bi trebali očekivati krajem 2017. godine (30).

U Europi nema odobrenih lijekova za liječenje asimptomatske hiperuricemije. Primjena inhibitora ksantin oksidaze u asimptomatskoj hiperuricemiji do sada nije bila utemeljena na dokazima premda se često propisuje kako bi se smanjio rizik bolesti srca, krvnih žila i bubrega. Postojeći dokazi ne opravdavaju primjenu inhibitora ksantin oksidaze kod asimptomatske hiperuricemije.

Sustavni *Cochrane* pregledi iz 2013. godine o farmakološkom liječenju hiperuricemije kod AH izdvajaju samo jednu studiju u koju je uključeno 30 adolescenata u dobi od 11 do 17 godina s novo dijagnosticiranom AH i hiperuricemijom, te je dokazano da alopurinol snižava arterijski tlak (31). Broj uključenih ispitanika isključivo adolescentske dobi ograničavajući je čimbenik ove studije. Dakle, nema čvrstih dokaza o koristi upotrebe alopurinola u liječenju pacijenata s AH.

Brojni drugi lijekovi imaju sekundarni utjecaj na koncentraciju mokraćne kiseline što je važno u odabiru terapije kod pacijenata s hiperuricemijom i komorbiditetima. Losartan urikozuričkim djelovanjem smanjuje koncentraciju mokraćne kiseline za 20-25 %, a blokatori kalcijevih kanala na isti način za 3-10 %. Beta blokatori nepoznatim mehanizmom povećavaju koncentraciju mokraćne kiseline za 6-9 %, a diuretici povećanom reapsorpcijom mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima za 6-19 %. Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitora) i diuretika te alfa blokatori neutralno djeluju na koncentraciju mokraćne kiseline (sl. 3).

losartan		20-25%	urikozurički efekt
blokatori kalcijevih kanala		2-10%	urikozurički efekt
beta blokatori		6-9%	nejasan mehanizam
diuretici		6-19%	povećana reapsorpcija mokraćne kiseline u proksimalnim tubulima bubrega
inhibitori ACE		ublažava porast uzrokovan diureticima	urikozurički efekt

ACE: angiotenzin konvertirajući enzim

Sl. 3. Lijekovi koji utječu na koncentraciju mokraćne kiseline

Pristup bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom

Kod primarne perzistentne hiperuricemije ne postoje bolesti i stanja kao ni uzimanje lijekova koji utječu na stvaranje ili izlučivanje mokraćne kiseline. Primarna hiperuricemija kod muškaraca obično počinje u pubertetu, dok se kod žena pojavljuje u postmenopausalnom razdoblju zbog utjecaja estrogena na izlučivanje mokraćne kiseline.

U sekundarnoj hiperuricemiji prisutno je povećano stvaranje mokraćne kiseline ili je smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline, a povezano je s genetskom predispozicijom, komorbiditetom, lijekovima, prekomjernim korištenjem purina ili toksinima.

Tablica 1.
Čimbenici povezani s visokim koncentracijama mokraćne kiseline:

Čimbenici povezani sa visokim koncentracijama mokraćne kiseline:
• Muškarci
• Starije osobe
• Povišeni arterijski tlak
• Povišena koncentracija kolesterola
• Povišena koncentracija kreatinina
• Povišen ITM
• Uporaba diuretika
• Unos alkohola, mesa i morskih plodova
• Utjecaj genetike, rase, etničke skupine

ITM: indeks tjelesne mase

Rizični čimbenici koji pogoršavaju hiperuricemiju i povećavaju vjerojatnost pojave gihta uključuju konzumaciju alkohola, posebno piva, mesnih proizvoda i plodova mora, diuretika, beta blokatora, ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora osim losartana, hipertenzija i debljina. U suprotnosti s perzistentnom hiperuricemijom, akutno povećanje koncentracije mokraćne kiseline nakon konzumacije crnog vina u zdravih pojedinaca štiti arterijski endotel od oksidativnog stresa (32).

Postoji preporuka da se asimptomatska hiperuricemija koja prelazi 8 mg/dL (480 μ mol/L) obvezno provjeri ponovnim određivanjem koncentracije mokraćne kiseline za tjedan dana (1). Ako je kontrolni nalaz koncentracije mokraćne kiseline od 7 do 8 mg/dL (416-476 μ mol/L), dovoljna je ponovna kontrola koncentracije mokraćne kiseline za 6 do 12 mjeseci zbog male incidencije pojave gihta kod tih koncentracija mokraćne kiseline.

Kada kontrolni nalaz prelazi 8 mg/dL (480 μ mol/L) pristupa se definiranju uzroka asimptomatske hiperuricemije.

Početna procjena uključuje temeljitu obiteljsku i osobnu anamnezu te fizikalni pregled. Posebno treba obratiti pažnju na prisutnost pozitivne obiteljske anamneze za hiperuricemiju, komorbiditete, uzimanje lijekova i navike u prehrani i stilu života.

Laboratorijska obrada obvezno uključuje kontrolu bubrežne funkcije te kompletnu krvnu sliku i diferencijalnu krvnu sliku, kalcij i hepatogram. Ovakav pristup otkrit će uzrok hiperuricemije kod 80-90 % pacijenata.

Kod muškaraca mlađih od 30 godina i premenopausalnih žena kod kojih nije pronađen uzrok sekundarne hiperuricemije, u daljnjoj obradi mogu se određivati mokraćna kiselina/kreatinin u jutarnjem uzorku urina što nam omogućava razlikovanje povećane produkcije mokraćne kiseline sa prekomjernim izlučivanjem od smanjenog klirensa mokraćne kiseline.

Kod svih pacijenata s perzistentnom asimptomatskom hiperuricemijom preporuča se nefarmakološka intervencija koja uključuje promjenu životnih navika za smanjenje koncentracije mokraćne kiseline. Nedostatni su dokazi koji bi potvrđivali korist farmakološke intervencije kod asimptomatske hiperuricemije.

Dakle, svim pacijentima s perzistentnom hiperuricemijom kojima je koncentracija mokraćne kiseline iznad 8 mg/dL (480 μ mol/L), a nemaju simptome odlaganja kristala mononatrijeve soli mokraćne kiseline, preporuča se nefarmakološka intervencija koja uključuje dijetu bez purina, izbjegavanje alkohola, smanjenje prekomjerne tjelesne težine i redovita tjelovježba.

Ako pacijenti s perzistentnom asimptomatskom hiperuricemijom imaju komorbiditete, preporuča se upotreba lijekova koji smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline. Tako se u liječenju hiperlipidemije preporuča fenofibrat (33), a kod AH se preporuča losartan ili blokator kalcijevih kanala (34). Također treba izbjegavati lijekove koji mogu izazvati hiperuricemiju i giht kao što su tiazidi, diuretici Henleove petlje, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora osim losartana te beta blokatori.

Još nisu provedene randomizirane i velike prospektivne studije koje bi pokazale kliničku korist od farmakološke intervencije kod asimptomatske hiperuricemije.

Uloga liječnika obiteljske medicine u skrbi za bolesnike sa asimptomatskom hiperuricemijom

Liječnik obiteljske medicine (LOM) u suradnji s konzilijarnim liječnicima skrbi o bolesnicima sa asimptomatskom hiperuricemijom stoga je nužno poznavati rezultate najnovijih istraživanja.

LOM svojim specifičnim položajem u sustavu, trajnoj i kontinuiranoj te osobi orijentiranoj skrbi koju provodi najpozvaniji je pratiti kardiovaskularni rizik osoba u skrbi (35).

Određivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika rutinski je alat u svakodnevnom radu LOM-a. Vrijednost arterijskog tlaka u kombinaciji sa čimbenicima rizika, oštećenjima ciljnih organa te pridruženim KVB ili bubrežnim bolestima služe za stratifikaciju kardiovaskularnog rizika.

Prisustvo perzistirajuće asimptomatske hiperuricemije kod pojedinca zahtijeva evaluaciju mogućeg uzroka hiperuricemije od strane LOM-a. Potrebno je pratiti osobe koje imaju povećani rizik za nastanak gihta i ostalih bolesti uzrokovanih odlaganjem kristala mokraćne kiseline. Personaliziranim pristupom svakom pacijentu, uvažavajući prisutne čimbenike rizika KVB, LOM će eventualno prisutnu i asimptomatsku hiperuricemiju razmotriti u sklopu individualnog kliničkog konteksta te u skladu s medicinom temeljenom na dokazima.

Zadatak LOM-a je edukacija pacijenta o promjeni životnih navika za smanjivanje povećane koncentracije mokraćne kiseline što uključuje smanjenje tjelesne težine, dijetu sa smanjenim unosom purina te ograničenje konzumiranja alkohola. Nužno je liječenje svih komorbiditeta o kojima LOM skrbi te poznavanja učinka pojedinih lijekova na razinu mokraćne kiseline.

Specifična karakteristika rada LOM-a uključuje i kvartarnu prevenciju. Kvartarna prevencija je postupak identificiranja pacijenta rizičnog podlijevanja prekomjernoj medikalizaciji te predlaganje pacijentu etički prihvatljivih intervencija (36).

Stoga je izuzetno važno da LOM bude upoznat s najnovijim dokazima u pristupu bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom.

ZAKLJUČAK

Mokraćna kiselina je dugo smatrana biološki inertnom. Danas možemo reći da mokraćna kiselina ima mnoge biološke funkcije. Pojedine studije upućuju na važnu ulogu asimptomatske hiperuricemije u bolestima srca i bubrega, ali ne postoje dokazi o uzročnoj vezi asimptomatske hiperuricemije sa AH, KVB i KBB. Potreban je personalizirani pristup bolesniku sa asimptomatskom hiperuricemijom uvažavajući ukupan kardiovaskularni rizik i prisustvo svih promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika rizika. Medici-

na temeljena na dokazima još ne preporučuje ciljano određivanje koncentracije mokraćne kiseline za utvrđivanje čimbenika rizika za KVB i KBB.

Rezultati dosadašnjih istraživanja ne opravdavaju rutinsku primjenu inhibitora ksantin oksidaze kod asimptomatske hiperuricemije. Daje se prednost nefarmakološkoj intervenciji promjenom loših životnih navika.

LOM treba poznavati dostupne dokaze o značenju asimptomatske hiperuricemije kako bi personaliziranim pristupom svakom bolesniku vodeći se spoznajama kvartarne prevencije, uspješno provodio medicinu temeljenu na dokazima.

L I T E R A T U R A

1. Becker AM. Uric acid balance. U: UpToDate. 2015. Dostupno na URL adresi: www.uptodate.com. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
2. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Rodríguez-Iturbe B i sur.: Hemodynamics of hyperuricemia. *Semin Nephrol* 2005; 25:19.
3. Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: cardiovascular and renal complications. U: Terkeltaub R, ed. *Gout and Other Crystal Arthropathies*. Philadelphia: Elsevier, 2012, 226.
4. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *JAMA* 2000; 283: 2404–10.
5. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M660–M664.
6. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78: 147–53.
7. Kackov S, Simundić AM, Nikolac N, Bilusić M. The association of uric acid with glucose and lipids in general population: Croatian cross-sectional study. *Col Antropol* 2011; 25: 1055–9. (PubMed: 22397238)
8. Hayden MR, Tyagi SC. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1: 3.
9. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol* 2014; 2014: 852954.
10. Cicero AF, Rosticci M, Cagnati M i sur. Serum uric acid and markers of low-density lipoprotein oxidation in nonsmoking healthy subjects: data from the Brisighella Heart Study. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 661–8.
11. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 102–10.
12. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M i sur. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens* 2014; 32: 1237–44.
13. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 298–303.
14. Rapsomaniki E, Timmis A, George J i sur. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–911. Dostupno na URL adresi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1). Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
15. Cicero AFG, Rosticci M, Fogacci F, Grandi ED, Addato S, Borghi C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*, 2016. Dostupno na URL adresi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijim.2016.07.026>. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
16. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K i sur. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1546–51.
17. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–50.
18. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1811–21.
19. Kanbay M, Jensen T, Solak Y i sur. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med* 2016; 29: :3–8. doi: 10.1016/j.ijim.2015.11.026.
20. Silva HA, Carraro JC, Bressan J, Hermsdorff HH. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. *Einstein* 2015; 13: 202–8.
21. Cicero A.F, Rosticci M, Bove M *et al.* for the Brisighella Heart Study Group (2016): Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella Heart Study. *Ann Med*, DOI:10.1080/07853890.2016.1222451.
22. van Durme C, van Echteld IA, Falzon L, Aletaha D, van der Heijde DM, Landewe RB. Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature. *J Rheumatol* 2014; Supplement 92: 9–14. (PubMed: 25180123)
23. Stevens PE, Levin A, for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012.Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825–30.
24. Kang DH, Nakagawa T, Feng L i sur. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888–97.
25. Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, i sur. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1–77, v–vi.

26. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res* 2014; 37: 919-25.
27. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979; 67: 74-82.
28. Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E i sur. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94: 932-5.
29. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-6.
30. Queensland Aktual. The CKD-FIX Trial: controlled trial of slowing of kidney disease progression from the inhibition of xanthine oxidase. 2016 . Dostupno na URL adresi: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=343216&isReview=true>. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
31. Gois PH, Souza ER. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008652.
32. Vuković J, Modun D, Budimir D i sur. Acute, food-induced moderate elevation of plasma uric acid protects against hyperoxia-induced oxidative stress and increase in arterial stiffness in healthy humans. *Atherosclerosis* 2009; 207: 255-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.012. Epub 2009 Apr 17. (PubMed: 19457484)
33. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB i sur. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 321-5.
34. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012; 344: 81-90.
35. European Academy of Teachers in General Practice (Network within Wonca Europe) The European definition of general practice/family medicine short version Euract, 2005. Dostupno na URL adresi: <http://www.woncaeurope.org/sites/default/files/documents/Definition%20EURACTshort%20version.pdf>. Datum pristupa informaciji: 13.10.2016.
36. Leibovici L, Lièvre M. Medicalisation: peering from inside medicine. *BMJ* 2002; 324: 859-66.

SUMMARY

URATE AS A POTENTIAL RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASES

M. BUTKOVIĆ

Family Medicine Office, Pula, Croatia

Although asymptomatic hyperuricemia is rather often in laboratory reports, it cannot be considered a disease. Despite the high prevalence of hyperuricemia in patients with arterial hypertension (AH), chronic kidney disease (CKD), cardiovascular disease (CVD) or metabolic syndrome, hyperuricemia is not confirmed as a causative factor of these disorders. The aim is to point to the latest studies of the importance of urate as a possible cardiorenal risk factor. The literature published in 2015 and 2016 was searched for the possible impact of urate level on the development of cardiorenal diseases. The PubMed, Cochrane, Medline, and UpToDate databases were searched for the literature published between November 2009 and October 2016 using the following key words: urate, hyperuricemia, cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Causative correlation of hyperuricemia is confirmed only in disorders where deposits of monosodium urate crystals are present. Results of recent studies do not justify routine use of xanthine oxidase inhibitors in asymptomatic hyperuricemia. Some studies with small numbers of patients and short follow up report on endothelial function improvement on therapy with xanthine oxidase inhibitors. Nonpharmacological intervention by changing unhealthy lifestyle is preferred. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in CKD is still debated, and additional studies are necessary to demonstrate the benefit of lowering urate level in CKD. Family doctors (general practitioners) should be familiar with the recommended approach to patients with asymptomatic hyperuricemia. Evidence based medicine still does not recommend target determination of serum urate level for identifying CVD and CKD risk factors. Recent studies suggest the possible effect of uric acid in cardiorenal diseases and that treatment of asymptomatic hyperuricemia with xanthine oxidase inhibitors may also be useful in CVD prevention. Additional studies are needed to prove this statement.

Key words: urate, hyperuricemia, cardiovascular disease, chronic kidney disease

TERMINALNA BUBREŽNA BOLEST, LIJEČENJE DIJALIZOM I ZBRINJAVANJE KOMORBIDITETA

DRAGAN KLARIĆ

Opća bolnica Zadar, Odjel za nefrologiju i Centar za dijalizu, Zadar, Hrvatska

Kronična bubrežna bolest (KBB) je definirana kao stanje oštećenja bubrežne funkcije u trajanju više od tri mjeseca. Promjene se manifestiraju patološkim nalazima u serumu i urinu, uz česte morfološke promjene bubrega te smanjenje glomerularne filtracije (GF). Cilj rada je ukazati na mogućnosti nadomještanja bubrežne funkcije te zbrinjavanja pratećih bolesti tijekom liječenja dijalizom. Na osnovi smanjenja GF, kronična bubrežna bolest klasificira se u pet stupnjeva, što omogućava lakši pristup liječenju pojedinih skupina bolesnika ovisno o stupnju oštećenja. Nadomještanje bubrežne funkcije može biti dijalizom ili transplantacijom te u određenim situacijama i simptomatsko, ako osoba ne pristaje na liječenje dijalizom. Pothranjenost, arterijska hipertenzija, bubrežna anemija i koštanomineralne bolesti bubrega često su prisutne kod bolesnika u višim stupnjevima KBB, a posebno u V. stupnju i u fazi nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom. Mortalitet u V. stadiju KBB je veoma visok. Zaključak: pravodobno liječenje smanjuje mortalitet i morbiditet bolesnika s KBB.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, nadomještanje bubrežne funkcije, dijaliza

Adresa za dopisivanje: Prim. Dragan Klarić, dr. med.
Odjel za nefrologiju, Centar za dijalizu
Opća bolnica Zadar
Bože Peričića 5
52 3000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: dragan.klaric@zd.t-com.hr

UVOD

Kronična bubrežna bolest je definirana smanjenjem bubrežne funkcije dulje od tri mjeseca i klasificirana je prema stupnju smanjenja glomerularne filtracije (GF) u pet stadija (1,2). U petom stadiju su bolesnici s klirensom kreatinina ispod 15 mL/min/1,73 m², s liječenjem dijalizom ili bez liječenja dijalizom. Osim smanjenja GF, KBB često prate i drugi poremećaji kao što su: gubitak proteina urinom, albuminurija i proteinurija, hematurija, poremećaji koštano mineralnog metabolizma, anemija, morfološko-ultrazvučne promjene te patohistološke promjene ovisne o etiologiji bubrežne bolesti. Konzervativno liječenje je najmanje primjenjivo u V. stupnju KBB kada se prednost daje nadomjesnom liječenju dijalizom ili transplantacijom. Tendencija porasta V. stupnja KBB je izazov za sve zdravstvene sustave, jer je liječenje u toj fazi bolesti, pogotovo dijalizom najskuplje, a za bolesnika znači razvoj mnogih komorbiditeta, visoku smrtnost i najlošiju kvalitetu života (2,3). Nema idealne metode nadomještanja bubrežne funkcije jer svako nadomje-

štanje razvija novi komorbiditet. U radu su opisane metode nadomještanja bubrežne funkcije u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti kao i prateće bolesti kroničnog nadomještanja bubrežne funkcije.

RASPRAVA

Kliničke manifestacije KBB mogu biti različite. Kod srca je to porast arterijskog tlaka, popuštanje srca, aritmije, pad srčanog kontraktiliteta, perikarditis, kalcifikacije krvnih žila. Manifestacije na plućima su tahipneja, pleuralni izljevi, plućni edem, pleuritis, povećani rizik od pneumonije. Elektrolitski i metabolički poremećaji: acidoza, hiperkalijemija, hiperkalcijemija, hiperfosfatemija, hiponatrijemija, povećana razgradnja proteina. Neurološki poremećaji su: mišićna iritabilnost, tremor, grčevi, tresavica, tetanija, halucinacije, konfuzija, slabost, hiporefleksija, parestezija, moždani edem. Hematološki poremećaji su: nedostatak eritropoetina i smanjenje broja eritrocita, poreme-

ćaji koagulacije, sklonost krvarenju, kompromitirani imunološki sustav. Gastrointestinalni problemi su: anoreksija, mučnina, uremijski gastritis, povraćanje, povećan rizik krvarenja iz probavnog sustava. Endokrini poremećaji su: manjak vitamina D, povećana koncentracija paratireoidnog hormona (PTH), poremećeno stvaranje spolnih hormona. Neki od navedenih poremećaja se rješavaju postupkom dijalize, a neki progrediraju u prateće bolesti. Tako je završni stadij KBB karakteriziran poremećajima kao što su arterijska hipertenzija, dislipidemija, poremećaj koštano-mineralnog sustava i poremećaj acidobazne ravnoteže. Ako još nije započeto liječenje dijalizom, u slučaju neprimjerenih vrijednosti kalcija, fosfora ili PTH treba ih ispravljati prema smjernicama i preporukama. Nužno je pratiti serumske bikarbonate i korigirati acidozu (5). Savjetuju se umjerena fizička aktivnost, prestanak pušenja i konzumacije alkohola. Pothranjenost je često prisutna u stanju terminalne bubrežne bolesti (TBB) i povećava se s progresijom bolesti. Potrebno je pravodobno započeti liječenje jednom od metoda dijalize ili transplantacijom.

Nadomjesno liječenje bubrežne funkcije u krajnjem stadiju kronične bubrežne bolesti može biti na više različitih načina. Preko pedeset godina je prošlo od kada je bolesnicima s terminalnom kroničnom bubrežnom bolesti (TKBB) omogućeno preživljenje nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom. Više od pola stoljeća pa i danas metoda je u stalnom tehnološkom usavršavanju, a razvili su se razni modaliteti dijaliznog liječenja veoma sofisticiranim aparatima. Danas se hemodijalizom u svijetu liječi preko 1,6 milijuna ljudi. Najveći broj je u Japanu, a zahvaljujući dobrom transplantacijskom programu u Hrvatskoj je broj pacijenata liječenih dijalizom sve manji. Osim hemodijalizom (HD), nadomještanje bubrežne funkcije moguće je i peritonejskom dijalizom (PD) ili, u najboljem slučaju, transplantacijom bubrega (3,4). Indikacije za nadomještanje bubrežne funkcije su: smanjenje glomerularne filtracije ispod 15 mL/min, hipervolemija, plućni edem, hiperkalemija ($>6,0$ mmol/L), metabolička acidoza ($\text{pH} < 7,2$) uzrokovana KBB, simptomatska uremija (perikarditis, encefalopatija, krvarenje, mučnina, povraćanje, svrbež) (5).

Hemodijaliza

Hemodijaliza je metoda vantjelesnog pročišćavanja krvi koja se temelji na nekoliko fizikalnih principa: difuzije, ultrafiltracije ili konvekcije te adsorpcije od strane membrana za dijalizu. Ona omogućava proces razmjene čestica između krvi s jedne strane i dijalizata s druge strane. Razmjena čestica uvjetovana je veličinom pora na membrani dijalizatora te molekularnom težinom čestica. Taj transport se odvija difuzijom i konvekcijom. Iako je liječenje hemodijalizom u određenom vremenu

bilo ograničeno dobi ili nekim pridruženim bolestima, danas nema kontraindikacija za liječenje ovom metodom nadomještanja TKBB. Bez obzira na nadomjesnu bubrežnu funkciju, bolesnici na hemodijalizi umiru oko osam puta češće od opće populacije (6).

Sve je veći broj bolesnika u starijoj životnoj dobi koji se uključuju na liječenje dijalizom. Oni imaju više komorbiditeta, kompliciranije pristupe vaskularnom sustavu, a trebaju i intenzivniju njegu i skrb što dodatno povećava troškove liječenja. Kod vrlo starih bolesnika, teško pokretnih te u stanjima gdje nije jasna socijalna situacija ne bi trebalo žuriti s nadomještanjem bubrežne funkcije ako pacijenti nisu vitalno ugroženi. Prednost bi trebalo dati konzervativnim mjerama, pogotovo ako nema uremijskih simptoma i prijetće hiperkalemije, a klirens kreatinina je oko 7 mL/min/1,73 m².

Bolesniku treba pristupiti individualno jer je studija IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late*) pokazala da nisu bolje preživjeli oni pacijenti koji su započeli liječenje s višim klirensom kreatinina u odnosu na one koji su liječenje započeli kasnije pri nižim vrijednostima kreatinina (7). Učestalost postupka hemodijalize je najmanje dva puta tjedno (rijetko i u posebnim situacijama), ali je uobičajeno i najčešće tri puta tjedno te ponekad (u slučaju indikacija) četiri puta tjedno tijekom 4-5 sati po tretmanu. Dulje trajanje postupaka i veća učestalost tijekom tjedna doprinose boljoj kvaliteti liječenja i manjoj smrtnosti, što se tumači boljim klirensom malih toksičnih molekula te boljom volumnom kontrolom. Pristup za dijalizu postiže se preko arteriovenske fistule (AVF), odnosno spoja arterije i vene radi čega se vene prošire zbog većeg arterijskog tlaka i tako postaju lakše dostupne za punkciju. Kako se radi o najučinkovitijem pristupu krvotoku, AVF zavrijeđuje veliku pozornost i brigu od strane osoblja i posebno pacijenta (ne opterećivati fizički nedominantnu ruku na kojoj je AVF, ne koristiti manšete tlakomjera, sata i sl. na toj ruci, ne vaditi krv na toj ruci).

Privremeni venski kateteri postavljeni u velike vene vrata (rjeđe u suplaviju ili femoralnu venu) za HD su jedna od mogućnosti ako bolesnik treba hitnu dijalizu, a nema fistulu ili ako nema mogućnosti za njenom konstrukcijom. Radi smanjenja infekcije ovim pristupima rade se tunelirani centralni venski kateteri (CVK). Smanjen efektivni protok kroz katetere i infekcija ovih pristupa mogu biti dodatni čimbenici lošijeg preživljavanja ovih bolesnika (8,9).

Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza je kontinuirana metoda pročišćavanja krvi kroz peritonejsku membranu (potrbušnicu) koja se odvija unutar tijela bolesnika, uz pomoć otopine za dijalizu u peritonejskoj (trbušnoj) šupljici

ni. Peritonejska membrana je polupropusna i preko nje se izmjenjuju tvari iz krvi u dijaliznu tekućinu u trbušnoj šupljini, ona propušta molekule određene molekularne mase te na taj način otpušta višak tekućine i ostale štetne tvari koje organizam eliminira inače zdravim bubrezima. Ove tvari slobodno prelaze iz medija gdje se nalaze u suvišku u medij gdje ne postoje, a to je dijalizna otopina koja se preko katetera za PD ubacuje u trbušnu šupljinu. Zbog osmotske razlike u krvi i dijalizatu dolazi do eliminacije tekućine dok se osmotski gradijent ne izjednači. Ovaj mehanizam izlučivanja vode zove se ultrafiltracija. Na osmotski učinak utječe koncentracija osmotski aktivne tvari u dijaliznoj otopini i vrijeme zadržavanja otopine u peritonejskoj šupljini (veća je kad koristimo veću koncentraciju aktivne tvari u dijaliznoj otopini i što je vrijeme zadržavanja dulje). Tvari difuzijom iz otopine s većom koncentracijom prelaze u otopinu s manjom koncentracijom (što je veća razlika u koncentraciji brzina prijenosa je veća) i obrnuto je proporcionalna s molekularnom masom otopljenih tvari (što je molekula veća, brzina prolaza je manja). Da bi sve dobro funkcioniralo, osnovni uvjet je zdrava potrbušnica (10,11).

Peritonejski kateter je isključivo namijenjen za liječenje PD-om. On se vrškom postavi u malu zdjelicu, a vanjskim dijelom izvan trbušne šupljine, mora biti prohodan jer je to uvjet za normalno provođenje PD-a. Na kateter se montira međukateter, tj. nastavak koji se mijenja svakih šest mjeseci (funkcija mu je smanjenje infekcija), a na njegovom vrhu nalazi se kapica koja se mijenja nakon svake izmjene otopine za PD. Otopine za PD su sterilne i sadrže različite postotke glukoze koja zbog osmotskog učinka navlači vodu iz cirkulacije u otopinu. Ovisno o potrebi uklanjanja tekućine iz organizma koristi se otopina s manjim ili višim postotkom glukoze. Neke tvari, npr. laktati, prelaze iz otopine u krv, a potom se metaboliziraju u bikarbonat, što je nužno u ispravljanju acidoze. Glukozne otopine se mogu zamijeniti s drugima koje ne sadrže glukozu, a imaju osmotski potencijal kako se glukozu ne bi reapsorbirala u krv, što je osobito nepovoljno kod dijabetičara. Postoji nekoliko modaliteta PD-a. Modaliteti mogu biti kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza (CAPD) gdje je zadržavanje otopine u peritonejskoj šupljini kontinuirano tijekom 24 sata uz izmjene 3-4 puta/dan. Kod intermitentne peritonejske dijalize (IPD) radi se o brzim izmjenama tekućine pomoću aparata u trajanju 8-12 sati/dan, 3-4 puta/tjedan. Automatizirana peritonejska dijaliza (APD) je kombinacija IPD-a te CAPD-a uz pomoć aparata. Može se kombinirati trajanje zadržavanja i volumena otopina po izmjeni te brzina i broj izmjena. Proces se može odvijati tijekom noći, a tijekom dana može ostati 1-2 litre tekućine, što se zove "mokri dan" ili trbušna šupljina ostaje prazna, što se zove "suhi dan". Svi modaliteti se provode u kući bolesnika (10-12).

Kod asistirane PD asistencija podrazumijeva bilo apsolutnu, bilo djelomičnu ili privremenu pomoć u izvođenju postupka peritonejske dijalize neovisno o modalitetu. Ona kao metoda može biti izbor, pogotovo ako se radi o starim bolesnicima, bolesnicima s posebnim potrebama i djeci. Program edukacije osoba koje provode CAPD je nužan. Ova metoda može biti i intermitentna ili imati manji broj izmjena kod starijih osoba, a kako se odvija dobrovoljnim radom ukućana i organiziranom zdravstvenom zaštitom, svakako je jeftinija metoda (12,13). Postoje izvještaji u literaturi o francuskom i danskom modelu asistirane PD koja je dobro integrirana u zdravstveni sustav pa je za pretpostaviti da će se po tom modelu veći broj pacijenata, pogotovo starije životne dobi sve više liječiti tom metodom. Asistirana CAPD se preferira u Francuskoj, dok je asistirana APD preferirana u Danskoj (14).

Transplantacija bubrega

Uspješnom transplantacijom bubrega postiže se dobra funkcija pa je samim time transplantacija najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije (15). Ona je indicirana u stanjima KBB u završnom stadiju gdje je već započeto liječenje HD-om ili gdje postoji potreba, ali liječenje još nije započeto - preemtivna transplantacija (19,17). U situacijama zatajenja više organa (bubreg i jetra, bubreg i gušterača, bubreg i srce), moguća je transplantacija više organa - simultana transplantacija. Za transplantaciju bubrega mogu postojati apsolutne i relativne kontraindikacije. Svi bolesnici da bi bili na listi za transplantaciju moraju biti prethodno obrađeni i ne smiju imati kontraindikacije za transplantaciju. Nakon obrade pacijent se uvrštava na listu čekanja. Nacionalna lista čekanja je dio liste Eurotransplanta gdje vrijede ista pravila. Organ s liste čekanja Eurotransplanta dodjeljuje se odabirom za sve zemlje članice prema kriterijima: duljina liječenja dijalizom, podudarnost u krvnoj grupi primatelja i darivatelja, njihova tkivna podudarnost te stupanj senzibiliziranosti primatelja. Sjedište Eurotransplanta nalazi se u Leidenu, Nizozemska (18). Otkako je Republika Hrvatska članica Eurotransplanta, znatno se povećao broj transplantacija s liste čekanja. U Hrvatskoj je povećan broj darivatelja organa pa je postala prva u Europi i svijetu prema broju transplantacija u odnosu na broj stanovnika.

Bolesti u sklopu nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom

Najčešće se radi o sljedećim poremećajima koji zahtijevaju specifično liječenje: arterijska hipertenzija, anemija, koštano mineralne bolesti bubrega i malnutricija.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je izrazito učestala u završnom stadiju bubrežne bolesti, kada je potrebno nadomjestiti bubrežnu funkciju s prevalencijom od 50 % do 85 % (19,20). Arterijska hipertenzija definira se kao predijalizni arterijski tlak $>140/90$ mm Hg, odnosno postdijalizni arterijski tlak $>130/80$ mm Hg (21), a liječenje arterijske hipertenzije u ovoj skupini bolesnika je manje uspješno nego u općoj populaciji (22).

Arterijska hipertenzija u hemodijaliznoj populaciji je višezročna i kompleksna te se njena prevalencija, za razliku od opće populacije, ne povećava s dobi niti na nju utječu spol ili etnička pripadnost (23,24). Za nastanak i lošu kontrolu arterijske hipertenzije uz opće čimbenike kao što su pušenje, sol, hiperlipidemija, u KKB na dijalizi su prisutni i faktori vezani za gubitak bubrežne funkcije (renin, aldosteron, simpatikus) i oni vezani uz njeno nadomještanje (volumno opterećenje, interdijalitički donos tekućine, procjena suhe tjelesne težine i adekvatna doza dijalize) (24). Postdijalizni arterijski tlak je dobar pokazatelj kontrole arterijskog tlaka i kardiovaskularnog rizika (25).

Patofiziologija arterijskog tlaka u HD populaciji može pomoći u adekvatnom odabiru lijekova za hipertenziju. Zato lijekovi izbora mogu biti ACE-I ili blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori, antagonisti kalcija (vođeci računa o komorbiditetima). Poznato je da među antihipertenzivima ACE- inhibitori imaju najveći učinak na smanjenje mase lijeve klijetke u dijaliziranih bolesnika (26).

Nema dugoročne kontrole arterijskog tlaka u bolesnika na HD, ako se istodobno ne uspostavi nadzor nad volumenom i unosom soli.

Anemija

Stupanj anemije često je povezan sa smanjenjem GF. Tako u četvrtom stadiju KBB anemiju ima oko 30 % bolesnika, a kod započinjanja liječenja dijalizom 70-80 % bolesnika. Kod pridruženih upalnih bolesti stupanj anemije je još veći (27). Osim nedostatka eritropoetina, anemiji doprinose i druga stanja kao što je gubitak krvi samim postupkom hemodijalize, upala, promjene koštane srži u sklopu hiperparatiroidizma, malnutricija i druga stanja u sklopu uremijskog sindroma. U KB bolesnika anemiju treba započeti liječiti eritropoetinom da se smanji kardiovaskularni morbiditet, uspori progresija KBB, poboljša kvaliteta života te produlji život (28). Za optimalnu učinkovitost eritropoetina nužna je adekvatna nadoknada željeza. Ako se radi samo o manjku željeza, anemija će se manifestirati kao mikrocitna, dok će u nedostatku folne kiseline i vitamina B12 imati karakteristike ma-

krocitne anemije. Nužna je nadoknada željeza, folne kiseline i vitamina B12. Kod bolesnika na hemodijalizi nadoknada željeza je i.v., a kod bolesnika s KBB koji nisu na HD i kod CAPD bolesnika, prvo treba započeti liječenje peroralnim preparatima. Ako je terapija neadekvatna, treba primijeniti i.v. željezo. Odluku kada i kojim preparatom treba započeti liječiti bolesnika donosi nefrolog ili tim individualno za svakog bolesnika. Svakako liječenje treba započeti ako su vrijednosti hemoglobina između 90-100 g/L. U terapiji održavanja te vrijednosti se ne bi smjele smanjivati ispod 100 g/L. Zadovoljavajuća razina hemoglobina za bolesnike liječene dijalizom je između 110 i 120 g/L (29). Vrijednosti željeza moraju biti u granicama, a zalihe željeza pacijenata pod terapijom - feritin treba biti veći od 200 ug/L, a ako su vrijednosti veće od 800 ug/L, terapiju željezom treba prekinuti.

Zahvaljujući terapiji eritropoetinom smanjila se potreba za transfuzijskom terapijom anemije, a samim time i broj bolesnika s HCV ili Hbs Ag infekcijom. Ne smije se zanemariti doprinos preventivnog cijepljenja pacijenata protiv hepatitisa B te odvajanje Hbs Ag pozitivnih pacijenata u posebne prostorije i na posebne aparate za hemodijalizu.

Konačno, smanjenjem transfuzija smanjena je mogućnost senzibilizacije, što je važno kod potencijalnih primatelja transplantata.

Koštano-mineralna bolest bubrega

Smanjenjem glomerularne filtracije smanjuje se i fosfourežna funkcija bubrega, a time se povećava njegova koncentracija u serumu. Zbog smanjenja bubrežne mase dolazi i do smanjenja u stvaranju aktivnog metabolita vitamina D-kalcitriola u bubrežima. Zbog manjka vitamina D i povećanja fosfora u krvi dolazi do smanjene reapsorpcije kalcija, što za posljedicu ima povećano lučenje parathormona i hiperplaziju paratiroidnih žlijezda. Povećana koncentracija parathormona može izazvati fibrozu koštane srži i na taj način doprinijeti razvoju bubrežne anemije, povećanog kalcificiranja mekih tkiva i gubitka koštane mase (sl.1). U terapijskom smislu potreban je rani nadzor nad hiperfosfatemijom, hipo- i hiperkalcemijom te nadoknadom vitamina D. Kalcitriol ili parikalcitriol se primjenjuju kod bolesnika kada su vrijednosti PTH veće 4-5 puta od normalnih. Dozu treba titrirati prema vrijednostima kalcija. U slučaju potrebe liječenja hiperkalcijemije i sniženja PTH kao efektivna terapija pokazalo se liječenje kalcimimetikom sinakalcetom. U određenim slučajevima neizbježna je sklerozacija ili kirurška terapija – paratiroidektomija (30).



Sl. 1 a) Vide se strukturalno mrljaste promjene neurokranija; b) rdg zdjelice, femura i tibije prikazuje dekalcinaciju kostiju uz vidljivu sklerozaciju krvnih žila noge (vidljiv kalcifikat u desnoj ingvinalnoj regiji).

Prehrambeno-nutritivne preporuke kod bolesnika na dijalizi

Bolesnici s GFR nižom od 15 mL/min na hemodijalizi i PD-u trebaju prehranu s višim unosom visokovrijednih bjelančevina i to 1,2 g/kg tjelesne težine (TT). To je zato što proces hemodijalize potiče razgradnju i zaustavlja sintezu proteina, a kod PD bolesnika povećan je gubitak bjelančevina preko peritonejske membrane. Kod pacijenata na APD unos proteina treba biti u početku isti kao kod CAPD, ali se kasnije treba povećati na 1,3 g/kg TT. U slučaju akutnog peritonitisa pacijenti na CAPD-u trebaju dnevno unositi visokovrijedne bjelančevine u iznosu od 1,5 g/kg TT/dan. Energetske potrebe iznose 35 kcal/kg TT. Unos fosfora treba ograničiti na 800-1000 mg/dan, pogotovo ako je razina fosfora povećana iznad 1,6 mmol/L (30). Unos kalija treba ograničiti, a namirnice bogate kalijem posebno pripremati (tablica 1).

Tablica 1.
Dnevne dijetetsko-prehrambene preporuke kod bolesnika s KBB

	KBB V. stupanj i nisu na dijalizi	KBB na hemodijalizi	KBB na peritonejskoj dijalizi
Bjelančevine	0.6-0.8 g/kg/dan povećati na 1.0 g/kg kod većeg gubitka ili teže bolesti	Ne manje od 1.2 g/kg/dan	1.2 g/kg/dan, a kod peritonitisa >1.5 g/kg
Energetski unos	30-35 kcal/kg/dan	30-35 kcal/kg/dan	30-35 kcal/kg/dan uključujući energetski dodatak iz dijalizata
Natrij	80-100 mmol/dan	80-100 mmol/dan	80-100 mmol/dan
Kalij	< 1 mmol/kg, ako je kalij povećan iznad preporučenih vrijednosti	< 1 mmol/kg, ako je kalij povećan iznad preporučenih vrijednosti	Obično nije potrebna prilagodba ako pacijent nema sklonost hiperkalijemiji
Fosfor	800-1000 mg uz vezače fosfora ako je fosfor povećan	800-1000 mg uz vezače fosfora ako je fosfor povećan	800-1000 mg uz vezače fosfora ako je fosfor povećan

KBB – kronična bubrežna bolest

Vitamini i elementi u tragovima neophodni su za normalno funkcioniranje organizma, oni su sastojci raznovrsne prehrane. Procesom hemodijalize doći će do gubitka u vodi topivih vitamina B i C koje treba nadoknaditi, ako prehrana nije adekvatna.

Unos tekućine kod pacijenata na hemodijalizi je onoliko koliko izmokre + 500 mL/dan. Kod pacijenata na CAPD-u unos tekućine je slobodniji, a često nije potrebno ograničenje kalija, no to je ipak individualno.

Zadržavanjem tekućine zbog KBB zadržavaju se razne toksične supstancije koje mogu utjecati na smanjenje apetita, razvoj upale i malnutricije. Glukozna otopina za PD povećava osjećaj sitosti kod bolesnika na PD i na taj način doprinosi inapetenciji i pothranjenosti (32).

Kako postoje brojne razlike u tipu, izvoru i samom omjeru fosfata naspram bjelačevinama, potrebno je imati u vidu kakvu bi hranu bolesnici trebali izbjegavati, a kakvu bi trebali više unositi. Dodatne komplikacije u educiranju samih pacijenata stvaraju i skriveni izvori fosfata u prehrani. Naime, živimo u vremenu u kojem se prerađena hrana nudi kao standard, a sastavni dio takve prehrane su i brojni aditivi od kojih mnogi sadrže anorganske fosfate za koje smo već utvrdili da imaju vrlo visoku biodostupnost te povećavaju serumske razine fosfata. Nadalje, biljna prehrana, npr. sjemenke i mahunarke koje su bogate fosfatima imaju nisku stopu intestinalne apsorpcije zbog prisutstva brojnih fitata u fosfatima. Stoga bi se mješavinu animalne i biljne hrane bogate fitičkom kiselinom trebalo poticati, dok se prerađenu hranu treba izbjegavati. Čini se da visok unos proteina te nizak unos P zajedno s normalnim serumskim razinama P pokazuje najnižu stopu mortaliteta u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežnog zatajenja. Nadalje, sama priprema hrane također može smanjiti razinu P. Pravilna prehrana zajedno s adekvatnom terapijom vezača fosfata i primjenom vitamina D, edukacija pacijenata o izvorima fosfata te smjernice o prehrani mogli bi značajno poboljšati kvalitetu života bolesnika na dijalizi (31-33).

ZAKLJUČAK

Kod bolesnika s KBB treba liječiti arterijsku hipertenziju, posebno šećernu bolest, jer su gotovo 50 % bolesnika na dijalizi dijabetičari. Probirom uz pomoć liječnika obiteljske medicine treba pravodobno otkrivati i liječiti dijabetičku nefropatiju regulacijom glikemije, dislipidemije, smanjenjem mikroalbuminurije, regulacijom krvnog tlaka primjenom ACE-I, blokatora angiotenzinskih receptora, regulacijom unosa soli i bjelančevina, promicanjem tjelovježbe, zabranom pušenja.

Tim mjerama možemo smanjiti brzinu napredovanja KBB, odgoditi njen krajni stadij i potrebu nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom. U V. stupnju uz adekvatnu dijalizu nužna je pravodobna primjena eritropoetina, željeza, vitamina, a serumske vrijednosti kalcija i fosfora trebaju biti normalizirane. Također je nužno smanjiti pothranjenost bolesnika koja je visokoprevalentna u KBB.

L I T E R A T U R A

1. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Dostupno na URL adresi: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Datum pristupa informaciji: 21. listopada 2016.
3. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365(9456): 331-40.
4. Čala S. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Dostupno na URL adresi: <http://hdndt.org/registar/hrn12.html>. Datum pristupa informaciji: 10. studenog 2016.
5. Zawada ET. Initiation of dialysis. U: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, ur. *Handbook of Dialysis* 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001, 3-10.
6. Carrero JJ, de Mutsert R, Axelsson J i sur. Sex differences in the impact of diabetes on mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 270-6.
7. Cooper BA, Branley P, Bulfone L i sur. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.
8. Moist LM, Lok CE, Vachharajani Tj i sur. Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient. *Semin Dial* 2012; 25: 640-8.
9. Rothuizen TC, Wong C, Quax PH, van Zonneveld AJ, Rabelink TJ, Rotmans JI. Arteriovenous access failure: more than just intimal hyperplasia? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1085-92.
10. Blake PG, Daugirdas JT. Physiology of peritoneal dialysis. U: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, ur. *Handbook of Dialysis* 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001, 283-7.
11. Predovan G, Klarić D. Determination of Creatinine in PETs and Laboratory Calculations of Peritoneal Dialysis Adequacy. *J Life Sci* 2012; 6: 670-8.
12. Klarić D, Prkačin I. Assisted peritoneal dialysis. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 91-5.
13. Klarić D. Asistirana peritonealna dijaliza [sažetak]. U: Slovensko-hrvatski susret o peritonejskoj dijalizi-Zbornik pozvanih predavanja; 2016. svibanj 13.-14, Bled, Slovenija.
14. Béchade C, Lobbedez T, Ivarsen P, Povlsen JV. Assisted Peritoneal Dialysis for Older People with End-Stage Renal Disease: The French and Danish Experience. *Perit Dial Int* 2015; 35: 663-6.
15. McGill RL, Ko TY. Transplantation and the primary care physician. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 433-8.
16. Morath C, Schmied B, Mehrabi A i sur. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes. *Clin Transplant* 2009; Suppl 21: 115-20.
17. Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 592-7.
18. Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2-3.
19. Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J i sur. Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol* 1999; 51: 77-82.
20. Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D i sur. Hypertension in chronic hemodialysis patients: Current view on pathophysiology and treatment. *Clin Nephrol* 2000; 53: 164-8.
21. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on Hypertension and Antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (suppl 1): 1-290.
22. 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). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
23. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 389-98.
24. Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 257-65.
25. Harvey PR, Holt A, Nicholas J, Dasgupta I. Is an average of routine postdialysis blood pressure a good indicator of blood pressure control and cardiovascular risk? *J Nephrol* 2013; 26: 94-100.
26. Kes P, Ljutić D. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Acta Med Croatica* 1998; 52(Suppl 1): 1-10.
27. Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2007; 107: 4-9.
28. Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M. Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2316-26.
29. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti-stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i

ERBP. Acta Med Croatica 2014; 68: 215-21.

30. Bašić-Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R i sur. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Lijec Vjesn 2016; 138: 107-120.

31. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P i sur. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. Clin Nutr 2006; 25: 295-310.

32. Jakić M, Stipanić S, Mihaljević D, Lovčić V, Klarić D, Jakić M. Utjecaj glukoze apsorbirane iz dijalizata na prirast tjelesne težine peritonejskom dijalizom liječenih bolesnika. Lijec Vjesn 2005; 127: 116-20.

33. Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D i sur. Preporuke za praćenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Lijec Vjesn 2015; 137: 1-8.

SUMMARY

END-STAGE RENAL DISEASE, DIALYSIS TREATMENT AND MANAGEMENT OF COMORBIDITY

D. KLARIĆ

Zadar General Hospital, Department of Nephrology, Center for Dialysis, Zadar, Croatia

Chronic kidney disease is clearly defined as a state of damaged kidney function lasting for more than three months. Changes manifest in serum and urine pathological findings with frequent morphological changes in the kidneys and reduction in glomerular filtration. The aim is to show the possibilities of renal replacement therapy and waste related disease during dialysis treatment. The methods are based on strong evidence and guidelines. Glomerular filtration is the basis in evaluating the stage of chronic kidney disease. Based on the measures of glomerular filtration reduction, chronic kidney disease is classified into five stages, thus facilitating approach to treatment of particular groups of patients depending on the level of glomerular filtration damage. Kidney function can be replaced by dialysis or transplantation and in certain cases symptomatically if the patient refuses dialysis treatment. Malnutrition, hypertension, kidney anemia and bone-mineral disease are often present in patients with higher stages of chronic kidney disease, particularly stage 5 and kidney function replacement by dialysis. In conclusion, timely treatment reduces morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, renal replacement therapy, dialysis

KOMPLICIRANE INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA U ODRASLIH

IVAN ĆOSIĆ i VEDRANA ĆOSIĆ¹

Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Zavod za urologiju KBC-a Osijek i

¹Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Osijek, Hrvatska

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su najčešće bakterijske infekcije koje mogu zahvaćati donji dio (cistitis, prostatitis) ili gornji dio (pijelonefritis, bubrežni apsces, perinefritički apsces) mokraćnog sustava. Razlučivanje kompliciranih od nekompliciranih IMS najčešće se temelji na prisutnosti strukturnih ili funkcijskih abnormalnosti mokraćnog sustava koje povećavaju rizik od neuspjeha liječenja te razvoja teških komplikacija. Čimbenici koji povećavaju taj rizik su strana tijela, kamenci, opstrukcija, neurogeni mjehur, transplantacija bubrega, imunosupresija i trudnoća. Komplicirane IMS obuhvaćaju čitav spektar stanja koja povećavaju rizik od neuspjeha liječenja, kao i teških komplikacija kao što su bakterijemija i sepsa, perinefritički apsces, oštećenje funkcije bubrega i emfizematozni pijelonefritis. Da bi se izbjegli potencijalno poražavajući ishodi potrebna je prikladna dijagnostička obrada, antibiotsko i kirurško liječenje te adekvatno praćenje bolesnika. Učestalost pojave kompliciranih IMS će se u budućnosti povećavati jer je prosječna dob u populaciji sve veća, sve je veća učestalost šećerne bolesti, a i broj imunokompromitiranih i imunosuprimiranih se povećava. Vrlo je bitno da se komplicirane IMS ne samo na vrijeme prepoznaju nego i primjereno i agresivno liječe kako bi se skratilo trajanje bolesti i smanjio rizik od pojave antibiotske rezistencije.

Ključne riječi: infekcije mokraćnog sustava, trudnoća, dijabetes melitus, transplantacija bubrega

Adresa za dopisivanje: Ivan Ćosić, dr. med.
Zagrebačka 61
31 220 Višnjevac, Hrvatska
E-pošta: ivan.cosic.os@gmail.com

UVOD

Infekcije mokraćnog sustava (IMS) su infekcije u bilo kojem dijelu mokraćnog sustava - bubrezi, mokraćovodi, mjehur ili mokraćna cijev. Većina infekcija uključuje donji urinarni trakt - mjehur i mokraćnu cijev.

Žene imaju veći rizik razvoja IMS nego muškarci i često ih proživljavaju opetovano (rekurentne IMS). Infekcija ograničena na mokraćni mjehur (cistitis) može biti bolna i neugodna ali najčešće prolazi za nekoliko dana, ali teške posljedice mogu se pojaviti ako se IMS širi na bubrege (pijelonefritis).

Većina se epizoda cistitisa i pijelonefritisa u zdravih odraslih žena u premenopauzi koje nisu trudne smatra nekompliciranim. Komplicirane IMS, bilo donjeg ili gornjeg dijela mokraćnog sustava, povezane su sa stanjem koje povećava rizik od neuspjeha liječenja. Komplicirajući čimbenici IMS navedeni su u tablici 1.

Tablica 1.

Komplicirajući čimbenici infekcija mokraćnog sustava

• Muški spol
• Trudnoća
• Bolnički dobivena infekcija
• Prisutnost katetera, stenta ili nefrostome
• Intermitentna kateterizacija mokraćnog mjehura
• Vezikoureteralni refluks (VUR) ili druge funkcionalno-anatomske abnormalnosti
• Bubrežna insuficijencija
• Transplantacija bubrega
• Imunosupresija
• Šećerna bolest
• Intervencije na mokraćnom sustavu unazad 15 dana
• Trajanje simptoma duže od 7 dana ili uzimanje antibiotika unazad 2-3 mjeseca.

Infekcija mikroorganizmom koji je rezistentan na antibiotike širokog spektra se također smatra kompliciranim.

Najčešći uzročnik nekompliciranih IMS u 75-95 % slučajeva je bakterija *Escherichia coli* s povremenim učešćem drugih vrsta gram negativnih bakterija iz obitelji *Enterobacteriaceae*, kao što su *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Staphylococcus saprophyticus* (1). Mikrobnj spektar komplicirane IMS je širi i obuhvaća osim gore navedenih vrsta i bakterije iz roda *Pseudomonas*, *Serratia* i *Providencia*, enterokoke, stafiločke i gljivice (2). Također, treba reći da su mikroorganizmi koji uzrokuju komplicirane IMS češće rezistentni na najčešće korištene antibiotike, a prevalencija rezistencije na antibiotike se povećava (3).

Simptomi i kliničke manifestacije kompliciranih IMS su širokog spektra, od dizurije pa sve do sepse i disfunkcije multiplih organskih sustava, a navedeni su u tablici 2. Ponekad podmlkli simptomi, kao što su slabost, umor, mučnina ili bol u trbuhu, mogu trajati tjednima ili mjesecima (4).

Tablica 2.
Simptomi i kliničke manifestacije kompliciranih infekcija mokraćnog sustava

• Dizurija
• Učestalo mokrenje
• Urgencija
• Suprapubična bol
• Hematurija
• Visoka temperatura (>38 °C)
• Zimica
• Bolovi u lumbalnim ložama
• Osjetljivost kostovertebralnog kuta
• Mučnina/povraćanje
• Sepsa
• Disfunkcija multiplih organskih sustava
• Šok

Pijelonefritisi se često smatraju kompliciranim IMS, ali u inače zdravih odraslih osoba bez rizika za opstrukciju ili komplikaciju ne zahtijevaju obvezno hospitalnu intravensku primjenu antibiotika. Kod bolesnika kod kojih postoji rizik opstrukcije ili komplikacija, simptomi sepse, visoke temperature ili teški komorbiditeti potrebni su intravenska hidratacija i antibiotici, također je kod tih bolesnika potrebno učiniti slikovne pretrage (RTG, UZV, CT) radi otkrivanja eventualnog opstruktivnog faktora.

Akutni komplicirani pijelonefritis nastaje progresijom infekcije gornjeg mokraćnog sustava u tkivo bubrega te se može komplicirati u kortikomedularni apsces, perirenalni apsces, emfizematozni pijelonefritis ili papilarnu nekrozu. Rizični faktori za takav slijed događaja su opstrukcija ili disfunkcija mokraćnog sustava, dijabetes i uzročnici koji su rezistentni na primijenjenu antibiotsku terapiju.

Kronični pijelonefritis nastaje kao posljedica rekurentnih infekcija koje su često povezane s veziko-ureteralnim refluksom (VUR) ili opstruktivnim bubrežnim kamencima.

Kod bolesnika kod kojih simptomi perzistiraju i 48 do 72 sata nakon početka adekvatne terapije ili je došlo do povratka simptoma nekoliko tjedana od prethodnog liječenja IMS, potrebno je učiniti dodatnu obradu za komplicirane IMS. Obrada uključuje laboratorijske i radiološke slikovne pretrage (5). Analizom urina (mikroskopska ili test trakom) kod bolesnika s kompliciranim IMS bez bubrežne opstrukcije nalazimo piuriju, a pojava leukocita u nakupinama ukazuje na bubrežno porijeklo piurije. Kod bolesnika kod kojih postoji bubrežna opstrukcija piurija i bakteriurija mogu izostati. Urinokulturu bi trebalo učiniti prije početka antibiotske terapije. Radiološka obrada je obavezna za bolesnike s pijelonefritisom koji imaju težu kliničku sliku, imaju bubrežne kolike, urolitijazu ili urološki zahvat u anamnezi, dijabetes, ranije epizode pijelonefritisa ili urosepse te za bolesnike koji su imunosuprimirani (6). Ultrazvuk i kompjuterizirana tomografija (CT) pomažu pri procjeni prisustva anatomske anomalije, stanja koje može odgoditi odgovor na terapiju kao što su kamenac, opstrukcija i papilarna nekroza, a mogu i dijagnosticirati komplikacije infekcija u obliku apscesa (renalni, perirenalni i pararenalni). Metoda izbora za procjenu anatomske ili fizioloških faktora povezanih s kompliciranim IMS je CT, jer ima veću senzitivnost u usporedbi s intravenskom urografijom (IVU) i ultrazvukom za otkrivanje bubrežnih promjena koje mogu dovesti do infekcije ili su uzrokovane infekcijom. Nativni CT je „zlatni standard“ za prikaz kamenaca, krvarenja, opstrukcija, apscesa i infekcija koje stvaraju plin (7). Aplikacija kontrasta je potrebna za prikaz promjena u bubrežnoj perfuziji. Magnetska rezonancija (MR) nema prednosti pred CT-om osim kada je potrebno izbjeći ionizirajuće zračenje ili aplikaciju kontrasta (8).

Liječenje kompliciranih IMS treba započeti odmah empirijskom antibiotskom terapijom uzimajući u obzir prethodno antibiotsko liječenje te nalaze prethodnih urinokultura uz naknadnu korekciju terapije prema urinokulturi uzetoj neposredno prije početka terapije. Treba istaknuti da u osnovi anatomske ili funkcionalne abnormalnosti mokraćnog trakta (kao

što su opstrukcija ili neurogeni mjehur) treba rješavati u suradnji s urologom.

Cilj ovog osvrta je prikazati suvremene spoznaje o incidenciji, patogenezi i liječenju kompliciranih IMS.

RASPRAVA

Postoje brojni entiteti kompliciranih IMS. Komplicirane IMS mogu biti povezane ili s bolestima i anomalijama mokraćnog sustava ili s drugim bolestima i stanjima.

Infekcije mokraćnog sustava u muškaraca

IMS u muškaraca mlađih od 50 godina su vrlo rijetke i najčešće su povezane s abnormalnostima mokraćnog sustava te se zato svrstavaju u komplicirane IMS. U starijih muškaraca su IMS česte i povezane su s opstrukcijom vrata mokraćnog mjehura (adenom prostate) i s instrumentalnim zahvatima. U muškaraca kod kojih se u tijeku IMS javlja febrilitet najčešće se radi o infekciji prostate te se uz dizuriju pojavljuje perinealna bol i seksualna disfunkcija. Prema smjernicama sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) empirijsko liječenje može se provoditi oralnim fluorokinolonima (Ciprofloksacin 2x500 mg/dan), terapija treba trajati najmanje 14 dana, a u slučaju izraženih simptoma prostatitisa 28 dana (9). Fluorokinoloni imaju široki antibiotski spektar i postižu visoke koncentracije u mokraćnom sustavu te su se pokazali superiornim (izuzev moksifloksacina) u liječenju kompliciranih IMS u usporedbi s ostalim antibioticima širokog spektra. Kako je rezistencija bakterije *Escherichia coli* na trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) u Hrvatskoj veća od 20 %, TMP/SMX se može upotrijebiti u ciljanoj terapiji ako antibiogram uzročnika pokaže da se radi o izolatu osjetljivom na TMP/SMX. Ako je uzročnik komplicirane IMS muškarca rezistentan na oba navedena antibiotika, može se primijeniti koamoksiklav ili cefalosporin sam ili u kombinaciji s aminoglikozidom (9).

Infekcije mokraćnog sustava uz opstrukciju urinarnog trakta

Djelomična ili potpuna opstrukcija urinarnog trakta uzrokuje zastoj (stazu) urina i tako dozvoljava bakterijama da se prekomjerno razmnože u urinu, ali i u tkivu bubrega. Opstrukcija uzrokuje promjene u protoku krvi kroz bubrege i smanjuje dotok neutrofila što smanjuje obrambene sposobnosti organizma i učinkovitost antimikrobnih lijekova. Opstrukcija mokraćnog sustava može biti prirođena (npr. valvule stražnje uretre) ili stečena (strikture, infravezikalne opstrukci-

je npr. uvećanom prostatom, cistokele, kamenci mokraćnog sustava, tumori mokraćnog sustava, tumori retroperitoneuma). Iako kamenci do 5 mm veličine u 90 % slučajeva spontano prođu mokraćnim sustavom, već i oni od 2 mm ponekad mogu izazvati kompletnu ureteralnu opstrukciju. Mikroorganizmi mogu biti uzrok stvaranja kamenaca (struvitni kamenci nastaju djelovanjem mikroorganizama koji razgrađuju ureju) u koje se „začahure“ i kasnije služe kao nidus za infekcije te je za potpuno izlječenje IMS potrebno odstraniti kamence. Bolesnike s urinarnom opstrukcijom i znakovima IMS potrebno je odmah nakon uzimanja uzoraka urina za urinokulturu početi empirijski liječiti antibioticima širokog spektra. Što hitnije je potrebno prekinuti opstrukciju za što je ovisno o razini opstrukcije potrebno postaviti urinarni kateter, ureteralnu protezu (JJ stent) ili perkutanu nefrostomu (PCN). Nakon što se prekine opstrukcija potrebno je učiniti kulturu urina iz uzoraka gornjeg, prethodno opstruiranog, mokraćnog sustava radi ciljanog liječenja. Definitivno liječenje uzroka opstrukcije (npr. uklanjanje kamenca, operacija prostate...) provodi se tek nakon izlječenja IMS (10).

Infekcije mokraćnog sustava u trudnoći

Pojavnost bakteriurije među trudnicama nije češća od pojavnosti bakteriurije u žena koje nisu trudne, ali je rekurentna bakteriurija češća tijekom trudnoće. Nasuprot tome, pojava pijelonefritisa je veća među trudnicama nego u općoj populaciji vjerojatno kao posljedica fizioloških promjena mokraćnog sustava tijekom trudnoće. U 75 % slučajeva bakteriurija se javlja u prvom tromjesečju trudnoće, a u 25 % slučajeva tijekom drugog i trećeg tromjesečja. Sveukupno se u 2-7 % žena tijekom trudnoće pojavi asimptomatska bakteriurija (11). Faktori rizika su prethodne epizode uroinfekcija, šećerna bolest, prethodne trudnoće i niži socioekonomski status (12). Probir na asimptomatsku bakteriuriju ($\geq 10^5$ bakterija/mL u dvije uzastopne kulture srednjeg mlaza urina, u razmaku ≥ 24 sata ili $\geq 10^2$ bakterija/mL u uzorku uzetom kateterom) treba učiniti u prvom tromjesečju trudnoće te u slučaju ranije poznate IMS ili asimptomatske bakteriurije, anomalije mokraćnog sustava ili šećerne bolesti prilikom svakog posjeta liječniku do poroda (9). Negativna urinokultura u prvom tromjesečju trudnoće isključuje potrebu za ponavljanjem urinokultura ako se ne pojave simptomi uroinfekcije. Ako se ne liječe 30-40 % trudnica s asimptomatskom bakteriurijom će razviti infekciju mokraćnog sustava. Akutni cistitis se javlja u 1-2 % trudnica, a akutni pijelonefritis u 0,5 do 2 % trudnica (13). Većina pijelonefritisa se javlja tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Sumnju na akutni cistitis treba postaviti kod trudnice koja se žali na iznenadnu pojavu dizurije, urgentan nagon na mokrenje te učestalo mokrenje. Posljednja dva simptoma su i

fiziološka pojava u trudnoći te se javljaju i bez cistitisa i bakteriurije. Pojavom vrućice, zimice i bolova u lumbalnim ložama može se postaviti i sumnja na pijelonefritis. Liječenje asimptomatske bakteriurije u trudnica uključuje antibiotsku terapiju prema antibiogramu urina te kontrolnu urinokulturu nakon završetka liječenja radi potvrde sterilizacije urina. ISKRA smjernice predlažu liječenje akutnog cistitisa betalaktamskim antibioticima tijekom 7 dana, a pijelonefritisa također betalaktamskim antibioticima ali tijekom 14 dana. Betalaktamski antibiotici su učinkoviti za liječenje IMS, a sigurni su za korištenje u trudnoći. S druge strane, kinoloni, tetraciklini i TMP/SMX se ne smiju primjenjivati u trudnica. U prvom i drugom tromjesečju trudnoće se za liječenje asimptomatske bakteriurije i akutnog cistitisa može koristiti nitrofurantoin (9). Lijek izbora može biti i fosfomicin koji je siguran u trudnoći i ima široki antibiotski spektar. IMS u trudnica imaju utjecaj i na ishod trudnoće pa tako povećavaju rizik od prijevremenog poroda, niže porođajne težine djeteta i perinatalni mortalitet (14). Rizik preeklampsije je također povezan s IMS u trudnoći. Bakterija *Escherichia coli* je najčešći uropatogen (70 % slučajeva) kako u trudnica tako i u žena koje nisu trudne, ostali češći mikroorganizmi koji uzrokuju IMS su *Klebsiella* spp. (3 %), *Enterobacter* spp. (3 %), *Proteus* (2 %) i G+ mikroorganizmi uključujući streptokok grupe B (10 %) (13). Relaksacija glatkog mišića kao i posljedična dilatacija uretera tijekom trudnoće pomažu ascendenciji bakterija iz mjehura prema bubregu i razvoj pijelonefritisa. Pritisak uvećanog uterusa na mokraćni mjehur također povećava rizik progresije cistitisa u pijelonefritis čemu može pridonijeti i imunosupresivni efekt trudnoće (15).

Bolničke infekcije mokraćnog sustava i infekcije mokraćnog sustava uz prisutnost urinarnog katetera.

IMS povezane s urinarnim kateterom često su dobivene u bolnici ili imaju jednake uzročnike kao i IMS stečena u bolnici. Bakteriurija u bolesnika s urinarnim kateterom je česta, a učestalost joj se povećava sa svakim danom kateterizacije za otprilike 3-10 % (16). Nakon mjesec dana kateterizacije bakteriurija se nalazi u gotovo svih bolesnika. Urinokultura se ne preporučuje kao rutinski test u asimptomatskih bolesnika s kateterom, a asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti antibioticima osim u trudnica, bolesnika koji su visoko rizični za razvoj teških komplikacija, bolesnika kod kojih se planira urološki zahvat i infekcija s bakterijom *Serratia marcescens*. Antibiotska profilaksa kateteriziranih bolesnika se ne preporučuje jer može dovesti do pojave rezistentnih mikroorganizama. U nalazu sedimenta urina dugotrajno kateteriziranih bolesnika redovito su prisutne bakteriurija i leukociturija. Najčešći mikroorganizmi izolirani kod kateteriziranih bolesnika su bakterije *E. coli*, *Enterococcus* spp, *Candida*

spp, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella* spp. 10-25 % kateteriziranih bolesnika će razviti simptomatsku IMS (17). Najčešći simptom IMS povezanih s urinarnim kateterom je febrilitet uz koji se javljaju piurija, suprapubična ili lumbalna nelagoda ili bol. Nespecifični simptomi mogu biti pogoršanje općeg stanja ili mentalnog statusa bolesnika. U simptomatskih bolesnika indicirano je odrediti urinokulturu, ako bolesnik može mokriti, iz srednjeg mlaza urina, a ako ne može mokriti (zbog infravezikalne opstrukcije) iz urina uzetog kroz svježe postavljani kateter. Potrebno je izbjegavati uzimanje uzoraka za urinokulturu iz urin vrećice. Do prispjeća nalaza urinokulture izbor antibiotika je empirijski uzimajući u obzir prethodne kulture urina, prethodnu antimikrobnu terapiju, prevalenciju rezistencije u lokalnoj populaciji te eventualnim alergijama bolesnika. U slučaju hospitalnog liječenja prvi izbor liječenja je ceftazidim u kombinaciji s aminoglikozidom, a u ambulantnom liječenju ciprofloksacin kao jedini peroralni antibiotik koji djeluje na bakteriju *Pseudomonas aeruginosa*. Ovisno o kliničkom odgovoru te o uzročniku liječenje treba trajati 7-14 dana (9). Izbjegavanje nepotrebnih kateterizacija, korištenje aseptičnih tehnika pri postavljanju katetera i što ranije odstranjenje katetera ključni su faktori u prevenciji IMS povezanih s kateterizacijom mokraćnog mjehura (18).

Infekcije mokraćnog sustava u bolesnika s neurogenim mjehurom i ozljedama kralježnice.

Kod bolesnika s neurogenim mjehurom i u onih koji imaju leziju kralježničke moždine IMS su najčešći uzrok febriliteta. Predisponirajući faktori u tih bolesnika su brojni i uključuju nepotpuno pražnjenje mjehura, stazu urina, povišeni tlak unutar mokraćnog mjehura, prepunjenost mokraćnog mjehura, VUR i česte kateterizacije (samokateterizacije). Također, bolesnici s ozljedama kralježnice ne mogu provoditi adekvatnu osobnu higijenu, a često im je imunitet oslabljen zbog brojnih komorbiditeta i kroničnih bolesti (19-21). Bolesnici s ozljedama kralježnice se rijetko prezentiraju s klasičnim simptomima IMS djelomično i zbog poremećaja osjeta i nepostojanja normalnog obrasca mokrenja. Tako se, na primjer, pijelonefritis ne mora prezentirati bolovima u lumbalnoj loži, a mokraćni kamenac nefrokolikom. Umjesto toga bolesnici se često javljaju zbog izrazito zamućenog i smrdljivog urina, nejasnih bolova u trbuhu ili leđima, klonulosti, febriliteta ili pojačane spastičnosti i autonomne disrefleksije. Najčešći mikroorganizmi u ovoj skupini bolesnika su bakterije *Escherichia coli*, *Proteus* spp. i *Klebsiella* spp., *Pseudomonas*, *Serratia*, *Providencia*, *Enterococcus* i *Staphylococcus*. Vrlo česte su i infekcije multiplim uzročnicima. Asimptomatsku bakteriuriju ne treba liječiti osim u bolesnika koji su imunokompromitirani, imaju VUR ili česte simptomatske infek-

cije. Kod simptomatskih infekcija potrebno je učiniti urinokulturu prije početka terapije, a zatim započeti empirijsko liječenje antibioticima širokog spektra. Lijek izbora kod ambulantnog liječenja je ciprofloksacin (9), a u hospitaliziranih bolesnika koamoksiklav u kombinaciji s gentamicinom. Hospitalizacija je potrebna za bolesnike s visokim febrilitetom i hemodinamskim promjenama, a osim antibiotika potrebno je primijeniti obilnu infuzijsku terapiju. Kod bolesnika s učestalim IMS potrebno je učiniti slikovne pretrage radi dijagnoze eventualnog opstruktivnog faktora, te urodinamika radi potvrde visokog tlaka (>40 mm H₂O) u mokraćnom mjehuru. Smanjenjem tlaka u mokraćnom mjehuru (antikolinergicima ili augmentacijom mokraćnog mjehura) može se smanjiti pojavnost IMS. U bolesnika s učestalim IMS kod kojih se obradom isključi opstruktivni uzrok ili povišen tlak u mokraćnim mjehuru može se provoditi profilaktična antimikrobna terapija.

Infekcije mokraćnog sustava kod dijabetičara

Kod dijabetičara se često, zbog preporučenog probira na postojanje mikroalbuminurije, slučajno otkrije asimptomatska bakteriurija. Asimptomatska bakteriurija često prethodi simptomatskim IMS u dijabetičara tipa 2 i zato je treba liječiti (22,23). U žena s dijabetesom postoji 5 puta veći rizik razvoja IMS. Klinička slika IMS je često teža u osoba s dijabetesom jer češće dolazi do infekcije bubrega, pijelonefritisa, nekroze bubrežnih papila, bubrežnog karbunkula, bubrežnog apscesa, perinefritičkog apscesa i emfizematoznog pijelonefritisa. Faktori koji dijabetičare čine osjetljivijima za razvoj kompliciranih IMS su: neuropatija autonomnog živčanog sustava koja dovodi do nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura, mikroangiopatija, disfunkcija leukocita i česta instrumentalizacija mokraćnog sustava kao i slabija opskrba antibioticima zbog dijabetičke nefroskleroze i bubrežne bolesti. Nativnom snimkom mokraćnog sustava mogu se dijagnosticirati kamenci i većina slučajeva emfizematoznih pijelonefritisa. U slučaju IMS u dijabetičara s razvojem febriliteta potrebno je učiniti UZV mokraćnog sustava zbog sumnje na opstrukciju. CT-om se mogu dijagnosticirati bubrežni apsces, emfizematozni pijelonefritis i druge komplikacije IMS.

Najčešći uzročnik IMS u dijabetičara je bakterija *Escherichia coli*, a izbor antibiotika je često empirijski i jednak kao i u osoba koje ne boluju od dijabetesa (22). U prvoj liniji su to fluorokinoloni, a s TMP/SMX treba biti oprezan jer može dovesti do hipoglikemije u dijabetičara koji su na oralnoj terapiji. Bolesnike koji razviju febrilnu IMS treba liječiti intravenskom primjenom antibiotika npr. derivatima penicilina te fluorokinolonima u kombinaciji s gentamicinom (ovisno o bubrežnoj funkciji).

Emfizematozni pijelonefritis

Emfizematozni pijelonefritis (EP) je rijetka ali vrlo opasna komplikacija IMS uzrokovana mikroorganizmima koji stvaraju plin i dovodi do akutne nekroze parenhima bubrega i perirenalne infekcije (24). Smrtnost je visoka (40-50 %) unatoč liječenju (25). Javlja se u dijabetičara, bolesnika s nekrozom bubrežnih papila, bubrežnom opstrukcijom i oštećenjem bubrežne funkcije. Dijagnoza se često postavlja zakašnjelo, a simptomi uključuju visoku temperaturu, bol u lumbalnim ložama i povraćanje. Na nativnoj slici abdomena može se vidjeti intraparenhimsko nakupljanje plina najčešće unutar gornjeg pola bubrega ali metoda izbora za postavljanje dijagnoze je CT. U liječenju EP bitni su nadoknada tekućina, kontrola glikemije, antimikrobna terapija širokog spektra te prekid opstrukcije mokraćnog sustava (ako postoji). U nekih je bolesnika potrebna i hitna nefrektomija iako je, ako je moguće, bolje učiniti otvorenu drenažu, a bubrež sačuvati. Perkutana drenaža često nije dovoljna zbog gustoće i viskoznosti gnojnog sadržaja (26).

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava u bolesnika s transplantiranim bubregom

IMS su najčešće infekcije nakon transplantacije bubrega, a povezane su s razvojem akutnog staničnog odbacivanja, pogoršanjem funkcije presatka (engl. *graft*), gubitkom presatka i smrću bolesnika (27-30). U prvoj godini nakon transplantacije bubrega IMS se javlja u 25 % bolesnika i čine 45 % komplikacija povezanih s infekcijama. Rizikni faktori su ženski spol, starija dob, rekurentne IMS prije transplantacije, VUR, produljena kateterizacija, postavljen ureteralni (JJ) stent, kadaverični presadak, policistična bolest bubrega i odgođena funkcija presatka (29,31). IMS najčešće nastaju ascencijom mikroorganizama u mjehur kroz mokraćnu cijev, daljnja ascendencija u transplantirani bubrež omogućena je postavljenim ureteralnim stentom i refluksom urina kroz novoformirano uretero-vezikalno ušće. Policistični nativni bubrezi mogu biti rezervoar bakterija i predisponirajući faktor za razvoj rekurentnih IMS. U do 90 % slučajeva uzročnici IMS u transplantiranih su G-organizmi, najčešće bakterija *Escherichia coli*. Ostali česti uzročnici su bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* i *Klebsiella oxytoca* (31). Kod transplantiranih bolesnika preporučuje se učiniti urinokulturu 2, 4, 8 i 12 tjedana od transplantacije radi detektiranja i liječenja bakteriurije te preveniranja simptomatskih IMS. Transplantiranim bolesnicima se profilaktički ordinira TMP/SMX u dozi 1x960 mg *per os*. Optimalno trajanje terapije nije poznato ali većina transplantacijskih centara profilaksu provodi 6-12 mjeseci. Terapija TMP/SMX također prevenira i oportunističke infekcije kao što je upala pluća uzrokovana gljivicom *Pneumocystis*

jirovecii (32). Klinička slika IMS u transplantiranih bolesnika započinje dizurijom, učestalim mokrenjem, hematurijom i suprapubičnom boli, a nastavlja se temperaturom, boli u presatku, zimicama i malaksalošću. Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike, sedimenta urina, urinokulture i hemokulture. Nakon što se postavi dijagnoza i započne liječenje IMS potrebno je isključiti strukturne i funkcionalne anomalije mokraćnog sustava te eventualno njihova korekcija. Bolesnicima se kao prvi korak učini ultrazvuk bubrežnog transplantata, nativnih bubrega i mjehura. Nativnim CT-om se mogu dijagnosticirati kamenci mokraćnog sustava i kompleksne ciste bubrega. U slučaju sumnje na inficiranu cistu nativnih policističnih bubrega indicirano je učiniti PET-CT sken. Kod sumnje na VUR radi se mikcijska cistouretrografija, a urodinamske studije kod sumnje na disfunkciju mjehura ili infravezikalnu opstrukciju. Liječenje IMS u transplantiranih bolesnika s blažim simptomima provodi se oralnim antibioticima prema antibiogramu urina tijekom 10-14 dana, a inicijalno empirijsko liječenje do dospijeca urinokulture najčešće se započinje ciprofloksacinom 2x250 mg, levofloksacinom 1x500 mg, amoksicilinom 3x500 mg ili nitrofurantoinom 2x100 mg kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (33). Kod bolesnika s težim simptomima liječenje se provodi intravenskom primjenom antibiotika koji pokrivaju i G+ i G- uzročnike. Najčešće primjenjivani empirijski tretmani uključuju monoterapiju piperacilin-tazobaktamom ili meropenemom ili kombinaciju vankomicina i cefepima. Kada bolesnik postane afebrilan i simptomi uroinfekcije nestanu, terapija se mijenja u oralnu (često ciprofloksacin, ako je uzročnik osjetljiv, zbog njegove visoke koncentracije u mokraćnom sustavu). Trajanje terapije je najčešće 14-21 dan (33).

ZAKLJUČAK

Komplicirane IMS obuhvaćaju čitav spektar stanja koja povećavaju rizik od neuspjeha liječenja, kao i teških komplikacija kao što su bakterijemija i sepsa, perinefritički apsces, oštećenje funkcije bubrega i emfizematozni pijelonefritis. Da bi se izbjegli potencijalno poražavajući ishodi potrebna je prikladna dijagnostička obrada, antibiotsko i kirurško liječenje te adekvatno praćenje bolesnika. Učestalost pojave kompliciranih IMS će se povećavati jer se povećava i populacija bolesnika koji imaju povećani rizik za razvoj kompliciranih IMS. Prosječna dob u populaciji je sve veća, sve je veća učestalost šećerne bolesti, a i broj imunokompromitiranih i imunosuprimiranih se povećava. Vrlo je bitno da se komplicirane IMS ne samo na vrijeme prepoznaju nego i primjereno i agresivno liječe kako bi se skratilo trajanje bolesti i smanjio rizik od pojave antibiotske rezistencije.

L I T E R A T U R A

1. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM i sur. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 273-80.
2. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging* 2005; 22: 627-39.
3. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997; 53: 583-92.
4. Fairley KF, Carson NE, Gutch RC i sur. Site of infection in acute urinary-tract infection in general practice. *Lancet* 1971; 2: 615-8.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG i sur. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103-20.
6. Johnson JR, Vincent LM, Wang K i sur. Renal ultrasonographic correlates of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 15-22.
7. Kawashima A, LeRoy AJ. Radiologic evaluation of patients with renal infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 433-56.
8. Demertzis J, Menias CO. State of the art: imaging of renal infections. *Emerg Radiol* 2007; 14: 13-22.
9. Škerk V; Tambić Andrašević A, Andrašević S i sur. ISKRA smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava – hrvatske nacionalne smjernice. *Lijec Vjesn* 2009; 131: 105-18.
10. Watson RA, Esposito M, Richter F i sur. Percutaneous nephrostomy as adjunct management in advanced upper urinary tract infection. *Urology* 1999; 54: 234-9.
11. Alvarez JR, Fechner AJ, Williams SF i sur. Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus. *Am J Perinatol* 2010; 27: 231-4.
12. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2: 50-7.
13. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD i sur. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 18-23.
14. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 713-20.
15. Sweet RL. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy. *Semin Perinatol* 1977; 1: 25-40.
16. Haley RW, Hooton TM, Culver DH i sur. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981; 70: 947-59.
17. Leuck AM, Wright D, Ellingson L i sur. Complications of Foley catheters--is infection the greatest risk? *J Urol* 2012; 187: 1662-66.
18. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE i sur. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hos-

pitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35: 464-79.

19. Biering-Sorensen F. Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion. Curr Opin Urol 2002; 12: 45-9.

20. Roseman JM, Devivo MJ, Huang CT i sur. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. J Urol 2000; 164: 21-6.

21. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. Urol Clin North Am 1999; 26: 821-8.

22. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 735-50.

23. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. Rev Infect Dis 1991; 13: 150-4.

24. Schaeffer A. Infections of the urinary tract. Campbell's urology. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2002, 515-90.

25. Ahlering TE, Boyd SD, Hamilton CL i sur. Emphysematous pyelonephritis: a 5-year experience with 13 patients. J Urol 1985; 134: 1086-8.

26. Koh KB, Lam HS, Lee SH. Emphysematous pyelonephritis: drainage or nephrectomy? Br J Urol 1993; 71: 609-11.

27. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA i sur. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2006; 20: 401-9.

28. Pellé G, Vimont S, Levy PP i sur. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. Am J Transplant 2007; 7: 899-907.

29. Lee JR, Bang H, Dadhania D i sur. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: a single-center report of 1166 kidney allograft recipients. Transplantation 2013; 96: 732-8.

30. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG i sur. Impact of urinary tract infection on allograft function after kidney transplantation. Clin Transplant 2014; 28: 683-90.

31. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG i sur. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. Ann Transplant 2013; 18: 195-204.

32. Green H, Rahamimov R, Gafter U i sur. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transpl Infect Dis 2011; 13: 441-7.

33. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. Eur J Clin Invest 2008; 38 Suppl 2: 58-65.

SUMMARY

COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS IN THE ELDERLY

I. ĆOSIĆ and V. ĆOSIĆ¹

Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, University Hospital Center, School of Medicine, Department of Urology and ¹Department of Family Medicine, Osijek, Croatia

Urinary tract infections (UTI) are the most common bacterial infections involving lower (cystitis, prostatitis) or upper (pyelonephritis, renal abscess, perinephric abscess) urinary tract. Differentiation of complicated and uncomplicated UTI is usually based on the presence of structural or functional urinary tract abnormalities, which can increase the risk of treatment failure and development of serious complications. Factors that increase the risk are foreign bodies, stones, obstruction, neurogenic bladder, kidney transplantation, immunosuppression, and pregnancy. Complicated UTI includes a spectrum of conditions that increase the risk of treatment failure, as well as of serious complications such as bacteremia and sepsis, perinephric abscess, renal impairment and emphysematous pyelonephritis. To avoid the potentially devastating outcomes, appropriate diagnostic procedures, antibiotic and surgical treatment, and appropriate follow-up are required. The incidence of complicated UTI will grow in the future due to general aging of the population, increasing incidence of diabetes, and ever growing number of immunocompromised and immunosuppressed patients. It is of key importance to recognize complicated UTI on time, and treat it wisely and aggressively to reduce duration of the disease and the risk of antibiotic resistance.

Key words: urinary tract infection, pregnancy, urinary retention, diabetes, kidney transplantation

PREGLEDNI ČLANCI SUSTAVA COCHRANE O KARCINOMU PROSTATE

DAVORKA VRDOLJAK^{1,2}

¹Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra obiteljske medicine i

²Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Sućidar 79, Split, Hrvatska

Karcinom prostate je česti maligni tumor osoba starije dobi, koji zauzima značajan udio u ukupnom morbiditetu, ali vrlo malen u mortalitetu. U Republici Hrvatskoj je prema učestalosti drugi najčešći tumor u muškaraca. Oko probira, ranog otkrivanja i liječenja karcinoma prostate postoje mnoge dvojbe. Zato su u članku prikazani rezultati svih Cochrane sustavnih preglednih članaka (SR) s temom karcinoma prostate, koji su objavljeni u posljednjih osam godina. U lipnju 2016. pretražena je Cochrane baza sustavnih preglednih članaka prema ključnim riječima: *Systematic Reviews, Prostate Cancer (Malignancy, Neoplasm)*. Uključni kriterij bio je objava Cochrane SR-a ili njihovih nadopuna u posljednjih osam godina. Učinjen je inicijalni probir sažetaka s uključenjem i/ili isključenjem iz daljnje analize i pribavljeni su cjeloviti tekstovi svih uključenih SR-a. Razvrstani su u četiri tematske cjeline: SR o prevenciji, probiru, liječenju i psihosocijalnim aspektima. Pretraživanjem je pronađeno ukupno 19 Cochrane SR s temom karcinoma prostate. Isključena su četiri članka koja nisu odgovarala specifičnoj temi, a za preostalih 15 pribavljeni su cjeloviti tekstovi. Od toga je jedan SR bio o probiru, dva o prevenciji, većina odnosno jedanaest o liječenju, a jedan o psihosocijalnim aspektima vezanim uz karcinom prostate. Zaključak: Utemeljeno na rezultatima Cochrane SR o karcinomu prostate, nije opravdan masovni/populacijski probir na ovu bolest. Treba provoditi individualizirani/oportunistički probir u muškaraca dobi 55-69 godina, uvijek potpuno informirajući bolesnika i vodeći računa o mogućim koristima i štetnostima toga postupka.

Ključne riječi: Cochrane kolaboracija, sustavni pregledi, karcinom prostate

Adresa za dopisivanje: Davorka Vrdoljak, dr. med.
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
Sućidar 79
21 000 Split, Hrvatska
E-pošta: davorka.vrdoljak@mefst.hr

UVOD

Karcinom prostate je javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama. Najčešće se javlja u muškaraca starije životne dobi. Kako se udio starijih u općoj populaciji i očekivano trajanje života stalno povećavaju, a dijagnostika sve šire koristi i broj dijagnosticiranih karcinoma prostate postaje sve veći (1). U Republici Hrvatskoj je karcinom prostate bio po učestalosti treći najčešći tumor u muškaraca (iza karcinoma pluća i kolorektuma), a prema novim podacima Nacionalnog registra za rak na drugom je mjestu (iza karcinoma pluća) (2). Zastupljen je sa 16 % u ukupnoj incidenciji malignoma u osoba muškoga spola (3). Najvažniji čimbenici rizika za pojavu ovoga tumora su dob (> 65 godina), rasa (crna nosi najveći, a azijska najmanji rizik) i pozitivna obiteljska anamneza (karcinom prostate u brata ili oca povećava rizik obolijevanja osobe

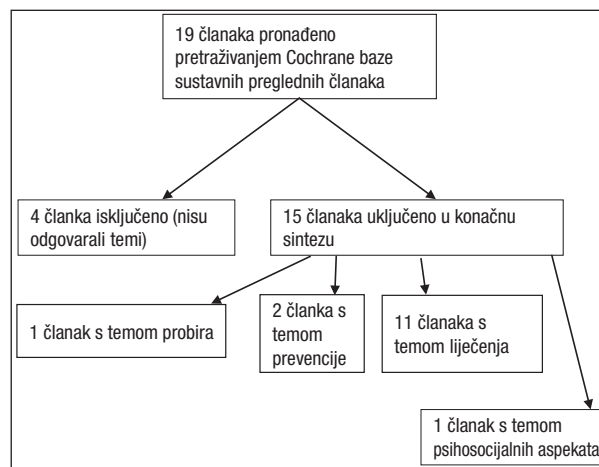
za 2-3 puta). Manje značajni i još nedovoljno sigurno dokazani rizični čimbenici za ovu bolest jesu: spolno ponašanje (onkogeni humani papiloma virus, HPV), ekspozicija zračenju, pušenje, konzumacija alkohola, te prehrana bogata mastima, mliječnim proizvodima i crvenim mesom (4). Iako se veliki broj karcinoma prostate dijagnosticira svake godine, smrtnost od ove bolesti je relativno mala: često je to slučajan obdukcijski nalaz i većina bolesnika umre s karcinomom prostate, a ne zbog njega. Patohistološki su obično adenokarcinomi, vrlo rijetko sarkomi (pretežno u djece), te planocelularni ili duktalni tranzicijski karcinomi. Ovisno o stupnju diferencijacije tumorskih stanica u bioptičkom uzorku, tumorima prostate pridružuje se patohistološki gradus tzv. *Gleason score* koji može imati raspon vrijednosti od 2 do 10. Brojčano manji Gleasonov skor znači veći stupanj stanične diferenciranosti, manji potencijal metastaziranja i manji 10-go-

dišnji rizik smrti (5,6). U 85 % slučajeva, karcinomi prostate lokalizirani su u perifernoj prostatičnoj zoni i ne izazivaju nikakve simptome urinarnog trakta. Bolest je dugo asimptomatska i indolentna, a prvi simptomi se jave u kasnijoj fazi bolesti (opstrukcija uretre, koštani bolovi zbog osteoblastičnih metastaza u rebra, zdjelicu ili kralježnicu) (7). Mnogo je dvojbi vezano uz: prevenciju (likopen, inhibitori 5 α reduktaze), potrebu i način provođenja probira (digitorektalni pregled $\pm$ PSA, populacijski ili oportunistički), te načine liječenja karcinoma prostate. Opcije liječenja uključuju: pažljivo čekanje i praćenje (engl. *watchful waiting*), brahiradioterapiju, vanjsko zračenje, prostatektomiju, antiandrogensko medikamentno ili kirurško liječenje ili kombinaciju ovih načina. Pitanja koja se sve češće pojavljuju u kliničkoj praksi jesu: ima li smisla sustavni probir populacije na karcinom prostate korištenjem biokemijskog biljega prostata specifičnog antigena, PSA (s obzirom na slabu osjetljivost i stopu lažno pozitivnih rezultata); je li smisleno rano otkrivanje ovog tumora koji je u pravilu spororastući i po biološkom ponašanju gotovo benigni, a vrlo rijetko brzorastući i agresivan; produljuju li radikalne kirurške tehnike život bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate u usporedbi s metodom čekanja i praćenja, koje opcije liječenja preporučiti bolesniku s ranim karcinomom prostate i treba li ih uopće preporučiti budući da lokalizirani karcinom prostate zapravo nema utjecaja na duljinu trajanja života? U svjetlu bolesniku usmjerene skrbi (engl. *patient centered care*) i potrebe zajedničkog informiranog odlučivanja u procesu liječenja, liječnik za okvir takvog odlučivanja treba koristiti najbolje dokaze proizašle iz metodološki kvalitetnih studija (8). Prema Oxfordskoj piramidi medicine utemeljene na dokazima (engl. *evidence based medicine*, EBM) u hijerarhiji i snazi dokaza prednjače sustavni pregledni članci (engl. *systematic reviews*, SR) proizašli iz randomiziranih kontroliranih studija (RCS) (9). Cochrane sustavni pregledni članci smatraju se zlatnim standardom u kategoriji sustavnih pregleda zbog njihove sveobuhvatnosti (sve relevantne baze podataka i „siva“ literatura se pretražuju bez jezičnog ograničenja), objektivnosti (barem dva istraživača samostalno uključuju literaturu i ekstrahiraju podatke prema unaprijed definiranim kriterijima), kritičnosti (detaljno se analizira moguća pristranost u istraživanjima), samostalnosti (autori sustavnih preglednih članaka Cochrane ne smiju biti financirani od farmaceutske industrije), recentnosti (SR se obnavljaju svake 3 godine) i relevantnosti [u postupak odabira teme i pripreme članka uključuju se i pacijenti i njihove udruge te pripremaju sažetci na jednostavnom jeziku (engl. *plain language summaries*)]. Cochrane SR se objavljuju u bazi sustavnih preglednih članaka (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*) čiji su sažetci dostupni on line na mrežnim stranicama časopisa knjižnica Cochrane (engl. *Cochrane Library*) (10,11). U svjetlu

navedenog, pri odlučivanju o liječenju bolesnika s karcinomom prostate pristup treba biti individualiziran uz uvažavanje stadija i gradusa tumora, ali i životne dobi bolesnika, njegovog općeg stanja i komorbidnosti, kao i bolesnikovih osobnih stavova i želja. Kako je karcinom prostate česta bolest koja utječe na duljinu (u manjoj mjeri) i kvalitetu života bolesnika (u većoj mjeri), a oko probira, ranog otkrivanja i liječenja postoje mnoge dvojbe, u ovom smo članku odlučili prikazati rezultate preglednih članaka sustava Cochrane o karcinomu prostate, koji su objavljeni u posljednjih osam godina.

METODE

U lipnju 2016. godine pretražena je Cochrane baza sustavnih preglednih članaka prema ključnim riječima: *Systematic Reviews*, *Prostate Cancer (Malignancy, Neoplasm)*. Odabran je vremenski uključni kriterij: Cochrane SR ili njihove nadopune (engl. *updates*) objavljeni u posljednjih osam godina. Nakon nalaženja i pregleda svih sažetaka, učinjen je inicijalni probir i uključanje i/ili isključenje iz daljnje analize. Potom su pribavljeni cjeloviti tekstovi svih uključenih SR (sl. 1). SR su potom razvrstani u četiri tematske cjeline: prevencija, probir, liječenje karcinoma prostate i psihosocijalni aspekti. Tako svrstani u tematske cjeline prikazani su i u odjeljku Rasprava ovoga pripovjednog preglednog članka.



Sl. 1. Dijagram tijeka uključivanja radova u pregledni članak (n=15)

REZULTATI

Pretraživanjem je pronađeno ukupno 19 preglednih članaka sustava Cochrane o karcinomu prostate. Isključena su četiri članka koja nisu odgovarala speci-

fičnoj temi, a za preostalih 15 pribavljeni su cjeloviti tekstovi i načinjena njihova analiza. Od 15 uključenih članaka, jedan je bio o probiru (Ilic D, Neuberger MM, *et al*, 2013.), dva o prevenciji (Ilic D, Forbes KM, *et al*, 2011; Wilt TJ, MacDonald R, *et al*, 2012), jedanaest o liječenju (Kunath F, Grobe HR, *et al*, 2014; Daly T, Hickey BE, *et al*, 2011; Hegarty J, Beirne PV, *et al*, 2012; De Conti P, Atallah AN, *et al*, 2012; Shelley M, Wilt TJ, *et al*, 2012; Schmitt B, Bennett C, *et al*, 2011; Peinemann F, Grouven U, *et al*, 2011; Wilt TJ, Nair B, *et al*, 2011; Yuen KK, Shelley M, *et al*, 2010; Kumar S, Shelley M, *et al*, 2009; Shelley M, Craig H, *et al*, 2009), a jedan o psihosocijalnim aspektima vezanim uz karcinom prostate (Parahoo K, Mc Donough S, *et al*, 2013).

RASPRAVA

Probir na karcinom prostate

Ilić, Neuberger, Djulbegović i Dahm u SR objavljenom 2013. godine, analizirali su učinkovitost postupka probira (PSA ± digitorektalni pregled) na karcinom prostate. Razmatrali su i učinak probira na specifični mortalitet (od karcinoma prostate) i opći mortalitet (od svih uzroka), kao i moguće nuspojave probira te učinke na kvalitetu života bolesnika. Nakon meta-analize podataka RCS-a nije se prikazala statistički značajna razlika u smrtnosti od karcinoma prostate, osim u jednom istraživanju u kojem je iznosila 21 % za muškarce dobi 55-69 godina. S druge strane, probir je povećavao rizik nepotrebne dijagnostike i nesvrhovitog liječenja (engl. *overdiagnosis and hypertherapy*) uz povećan rizik nuspojava: erektilne disfunkcije, krvarenja, infekcije, boli, pneumonije i urinarne inkontinencije. Zaključak autora je da rutinski probir na karcinom prostate nije opravdan, a u muškaraca s očekivanim trajanjem života 10-15 godina je i posve nekoristan (12).

Prevencija karcinoma prostate

Ilić, Forbes i Hased načinili su 2011. godine SR pregledavši RCS o upotrebi likopena, antioksidansa koji bi mogao koristiti u prevenciji karcinoma prostate. Meta-analizom međutim nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji PSA među skupinama koje su dobivale likopen odnosno placebo. Zaključak autora je da nema dokaza o učinku likopena na prevenciju karcinoma prostate (13).

Wilt i sur. u SR članku iz 2012, istraživali su uporabu inhibitora 5 α reduktaze kao mogućih lijekova za kemoprevenciju karcinoma prostate. Zaključili su da: inhibitori 5 α reduktaze smanjuju rizik karcinoma prostate, ali mogu povećati rizik karcinoma s višim

Gleasonovim skorom u bolesnika koji su redovito podvrgnuti probiru određivanjem koncentracije PSA i digitorektalnim pregledom. Taj učinak je bio konstantan neovisno o dobi, rasi i obiteljskoj anamnezi, ali ograničen na muškarce s početnim PSA < 4 ng/mL (14).

Liječenje karcinoma prostate

Peinemann i sur. u svom SR iz 2011. uspoređivali su učinkovitost niskodozne brahiradioterapije i radikalne prostatektomije u bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate. Razlike u petogodišnjem preživljenju bez bolesti među ovim dvjema terapijskim metodama nije bilo, ali su bolesnici liječeni radioterapijom rjeđe imali urinarne inkontinencije, a operirani rjeđe patili od urinarne iritacije (sve promatrano nakon 6 mjeseci od provedenog zahvata). Zaključuju da se lokalizirana brahiradioterapija ugrađivanjem radioaktivnih izvora u prostatu čini razumnom alternativom radikalnoj prostatektomiji u bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate (15).

Daily i sur. u SR iz 2011. proučili su istraživanja o primjeni radioterapije odmah nakon radikalne prostatektomije u bolesnika s karcinomom prostate koji se proširio izvan kapsule žlijezde, preko reznih rubova i/ili u sjemenske mjehuriće. Pritom nisu pronašli jasne dokaze treba li takve bolesnike odmah postoperacijski zračiti ili ih pratiti i rukovoditi se povećanjem koncentracije serumskog PSA pa sukladno tomu naknadno podvrgnuti zračenju. Zaključuju da zasad nema dokaza o prednosti ranog postoperacijskog zračenja bolesnika s visokim rizikom recidiva karcinoma prostate u usporedbi s praćenjem PSA i njihovim naknadnim zračenjem (16).

U SR Hegartyjeve i sur. 2012., uspoređivane su tehnike liječenja lokaliziranog karcinoma prostate radikalnom prostatektomijom u usporedbi s čekanjem i praćenjem. Zbog metodološki nedovoljno kvalitetnih studija nisu se mogli izvući konačni zaključci, no prikazali su se pozitivni učinci radikalne prostatektomije u mlađih muškaraca (dobi <65 godina), ali uz povećani rizik erektilne disfunkcije i urinarne inkontinencije. Zaključuju da se zasad ni jednoj ni drugoj tehnici ne može dati prednost u liječenju lokaliziranog karcinoma prostate. Potrebno je naknadno analizirati rezultate RCS koje su trenutno u tijeku.

Shelley i sur. u svom SR iz 2012. proučili su učinak relativno novog postupka liječenja smržavanjem (krioterapijom) za lokalizirani karcinom prostate. Zaključuju da je krioterapija obećavajuća metoda liječenja lokaliziranog karcinoma prostate, ali broj studija je zasad nedovoljan za čvrst i nedvojbjen zaključak (18).

U liječenju uznapredovalog karcinoma prostate (stadiji T3 i T4), androgenska supresija s ciljem smanjenja koncentracije serumskeg testosterona jest kamen temeljac liječenja. De Conti i sur. su u SR iz 2012. uspoređivali intermitentnu s kontinuiranom androgenskom supresijom u ovih bolesnika. Zaključili su da nisu našli da je ijedna od dvije metode supresije bila učinkovitija, a neki ograničeni dokazi pokazuju da bi intermitentna primjena mogla biti jednako učinkovita kao kontinuirana, ali uz manje nuspojava (19). Što se tiče početka androgenske supresije u ovih pacijenata (odmah ili odgođeno), Wilt i sur. su u svom SR iz 2011. zaključili da rana supresija smanjuje progresiju uznapredovalog karcinoma prostate i napredovanje bolesti, te malo (ali statistički značajno) produljuje preživljenje bolesnika, no za konačnu procjenu potrebna su dodatna istraživanja (20). U SR Kunatha i sur. iz 2014. uspoređivalo se liječenje nesteroidnim antiandrogenima u monoterapiji s kastracijom (medikamentnom ili kirurškom - orhidektomijom) u bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate. Zaključak autora: nesteroidni antiandrogeni su manje učinkoviti od kastracije u pogledu duljine preživljenja i kliničke progresije, uz veću učestalost neželjenih nuspojava (21). Učinak maksimalne androgenske blokade uporabom antiandrogena u kombinaciji s medikamentnom ili kirurškom kastracijom u bolesnika na preživljenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate u usporedbi s isključivo kastracijom, bio je predmet interesa Schmitta i sur. u njihovu SR iz 2011. Zaključuju da maksimalna androgenska blokada ima skroman učinak na preživljenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate, ali po cijenu povećane učestalosti nuspojava i značajno umanjene kvalitete života. U liječenju mnogih malignih bolesti primjenjuje se neoadjuvantno liječenje (kao inicijalno, s ciljem smanjenja veličine tumora kako bi se učinio operabilnim), kao i ono adjuvantno (nakon kirurškog zahvata, s ciljem odstranjenja mikrometastaza) (22). Učinak neo-adjuvantnog i adjuvantnog hormonskog liječenja bolesnika s lokaliziranim i lokalno uznapredovalim karcinomom prostate uspoređen je u SR Kumara i sur. iz 2009. godine. Zaključak autora: Hormonsko liječenje kombinirano s prostatektomijom ili zračenjem ima značajne pozitivne učinke u bolesnika s lokaliziranim i lokalno uznapredovalim karcinomom prostate. Neoadjuvantno hormonsko liječenje pomaže lokalnu kontrolu bolesti i povećava kvalitetu života, dok adjuvantno uz lokalnu kontrolu značajno pridonosi i preživljenju bolesnika. Dodatna istraživanja su potrebna za precizno određivanje doziranja i duljine trajanja hormonskog liječenja (23). Shelley i sur. u svom SR iz 2012. proučili su učinak relativno novog postupka liječenja smrzavanjem (krioterapijom) za lokalizirani karcinom prostate. Zaključuju da je krioterapija obećavajuća metoda liječenja lokaliziranog karcinoma prostate, ali broj studija je zasad nedovoljan za čvrst i

nedvojben zaključak, o čemu valja obavijestiti bolesnike sklone ovoj terapijskoj opciji (24).

I upotreba bifosfonata u bolesnika s koštanim metastazama karcinoma prostate čini se da je učinkovita (SR Yuena i sur. iz 2010.). Zaključuju da bifosfonati smanjuju bol i incidenciju koštanih fraktura u bolesnika s metastatskim karcinomom prostate. No, u različitim istraživanjima analiziranim u ovom SR, sutori su koristili različite ljestvice za procjenu boli, što je otežalo mogućnost čvrstog zaključivanja (25).

Biopsihosocijalni aspekti u bolesnika s karcinomom prostate

Parahoo i skupina suradnika prikazala je u svom SR iz 2013. skroman i kratkotrajan učinak psihosocijalnih intervencija (kognitivno-bihevioralnih, psihoedukacijskih, suporta i savjetovanja) na kvalitetu života bolesnika s karcinomom prostate (26).

ZAKLJUČAK

Karcinom prostate je česti maligni tumor osoba starije dobi, koji zauzima značajan udio u morbiditetu, ali vrlo malen u mortalitetu. Primarna prevencija ove bolesti nije moguća. U sekundarnoj prevenciji koriste se: određivanje koncentracije PSA i digitorektalni pregled. Nema jasnih dokaza da je rutinski probir populacije na karcinom prostate korištenjem PSA opravdan ni da spašava živote, a u muškaraca s očekivanim trajanjem života 10-15 godina je potpuno nekoristan uz povećani rizik pretjerane dijagnostike i nesvrhovitog liječenja. Digitorektalni pregled je nestandardizirana metoda koja umnogome ovisi o liječniku koji je izvodi, nedovoljno je točna i slabe prediktivne vrijednosti u slučaju pozitivnog nalaza. Utemeljeno na dosadašnjim dokazima EBM-a, nije opravdan masovni/populacijski probir na karcinom prostate. Treba provoditi individualizirani/oportunistički probir u muškaraca dobi 55-69 godina, uvijek potpuno informirajući i vodeći računa o mogućim koristima i štetnostima toga postupka.

L I T E R A T U R A

1. GLOBOCAN 2008 Fast stats: Estimated age-standardized incidence and mortality rates. Geneva: WHO, 2008.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2012. Bilten br. 37. Zagreb, 2014.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (2013). Incidencija i mortalitet raka u Hrvatskoj 2011. Bilten br. 36. Zagreb, 2013.

4. Tao ZQ, Shi AM, Wang KX i sur. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 85-92.
5. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 11: 58-64.
6. Graefen M. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer-a multi-institutional update. *Aktuell Urol* 2004; 35: 377-8.
7. Gnanapragasam VJ, Kumar V, Langton D i sur. Outcome of transurethral prostatectomy for the palliative management of lower urinary tract symptoms in men with prostate cancer. *Int J Urol* 2006; 13: 711-15.
8. Committee on Quality of Health Care in America. Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
9. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> [stranici pristupljeno 21.lipnja 2016].
10. <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/> [stranici pristupljeno 10.lipnja 2016].
11. <http://www.cochranelibrary.com/> [stranici pristupljeno 17. lipnja 2016].
12. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M i sur. Screening for prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2013;1. Art No: CD004720.
13. Ilic D, Forbes KM, Hased C. Lycopene for the prevention of prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2011;11. Art No: CD008007
14. Wilt T, MacDonald R, Haggerty K i sur. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention 2012 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2012;2. Art No: CD05842.
15. Peineman F, Grouven U, Hemkens LG i sur. Low-dose brachytherapy for men with localized prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 7.Art No: CD008871.
16. Daly T, Hickey BE, Lehman M i sur. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 12. Art No: CD007234.
17. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E i sur. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 2. Art No: CD05404.
18. Shelley M, Harrison C, Coles B i sur. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 4. Art No: CD04194.
19. De Conti P, Attalah AN, Arruda HO i sur. Intermittent versus continuous suppression for prostatic cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 2. Art No: CD03983.
20. Wilt T, Nair B, MacDonald R i sur. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 5. Art No: CD02497.
21. Kunath F, Grobe HR, Rucker G i sur. Non steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 12. Art No: CD07668.
22. Schmitt B, Benett C, Seidenfeld J i sur. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; 5. Art No: CD00493.
23. Kumar S, Shelley M, Harrison C i sur. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 4. Art No: CD04701.
24. Shelley M, Wilt T, Coles B i sur. Cryotherapy for localised prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 2. Art No: CD03955.
25. Yuen KK, Shelley M, Sze MW i sur. Bisphosphonates for advanced prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 2. Art No: CD04994.
26. Parahoo K, McDonough S, McCaughan E i sur. Psycho-social interventions for men with prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 12. Art No: CD008529.

SUMMARY

COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS ON PROSTATE CANCER

D. VRDOLJAK^{1,2}

¹*University of Split, School of Medicine, Department of Family Medicine and*

²*Specialist Office of Family Medicine, Split, Croatia*

Prostate cancer is a common malignant tumor of the elderly, which accounts for a significant proportion of total morbidity but very low of mortality. In Croatia, it is the second most common cancer in men. Currently, there are many doubts concerning screening, early detection and treatment of prostate cancer. Therefore, this article brings results of Cochrane systematic reviews (SRs) on the topic of prostate cancer published in the last eight years. In June 2016, Cochrane database of systematic reviews was searched using the following keywords: Systematic Reviews, and Prostate Cancer (Malignancy, Neoplasm). Inclusion criterion was publication date of the Cochrane SR or its update in the last eight years. The abstracts were initially screened and those that matched the topic were included in further analysis. Then full texts of all SRs involved were obtained. SRs were classified into four topics: prevention, screening, treatment and psychosocial aspects. Our search retrieved a total of 19 Cochrane SRs on the topic of prostate cancer. Excluded were four articles that did not match the specific topic, and the remaining 15 full texts were obtained. One of these was on screening, two on prevention, the majority, i.e. eleven were on treatment, and one on the psychosocial aspects related to prostate cancer. Based on the results of the Cochrane SRs on prostate cancer, instead of mass/population screening, the individualized/opportunistic screening approach should be applied in men aged 55-69, always providing full information to the patient and taking into account the potential benefits and harms of this procedure.

Key words: Cochrane collaboration, systematic reviews, prostate cancer

OSOBITOSTI SKRBI ZA PACIJENTA S TRANSPLANTIRANIM SOLIDNIM ORGANOM U OBITELJSKOJ MEDICINI

IVANA KATIĆ MILOŠEVIĆ

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Ivana Katić Milošević, Sinj, Hrvatska

Transplantacija je ponekad jedina terapijska opcija liječenja akutnog ili kroničnog zatajenja organa. U skrbi za pacijente s transplantiranim organom prisutne su brojne komplikacije koje uzrokuju moćni imunosupresivni lijekovi, kardiovaskularne, neoplastične i metaboličke bolesti. One su povezane sa značajnijim pobolom i smrtnosti u skupini bolesnika nakon transplantacije i kao takve postaju važan dio prateće skrbi. U prvoj godini nakon transplantacije pacijenti održavaju redovite kontakte s transplantacijskim centrima, a liječnik obiteljske medicine ima ulogu povezivanja sa specijalističkim centrom te detekcije i rješavanja zdravstvenih problema i pitanja koje se ne odnose samo na transplantaciju. Nakon toga uloga liječnika obiteljske medicine postaje sve važnija i aktivnija u prevenciji pobola i smrtnosti, odgovarajućom i pravodobnom intervencijom u detekciji nuspojava imunosupresivne terapije i prijetecih metaboličkih poremećaja. Cilj ovog rada je prikazati ulogu obiteljskog liječnika u praćenju pacijenta nakon transplantacije solidnog organa.

Ključne riječi: transplantacija, imunosupresivi, metabolički poremećaj, liječnik obiteljske medicine

Adresa za dopisivanje: Ivana Katić Milošević, dr. med.
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
Put Ruduše 26
21 230 Sinj, Hrvatska
E-pošta: ivana8km@gmail.com

UVOD

Transplantacija je opće prihvaćena, ponekad i jedina terapijska opcija za liječenje akutnog ili kroničnog zatajenja organa. Liječenje transplantacijom solidnih organa u Hrvatskoj je u porastu, sa stopom od 40 darivatelja na 1 milijun stanovnika. Hrvatska je uz Španjolsku jedina zemlja na svijetu koja je uspjela ostvariti tako visoku stopu darivatelja organa. U 2015. godini zahvaljujući plemenitoj odluci o darivanju organa 169 preminulih darivatelja, priliku za presađivanje organa dobilo je 399 pacijenata na listi čekanja. Odraž je to solidarnosti i visoke osviještenosti naših građana o važnosti osobne odluke svakog pojedinca o darivanju organa poslije smrti.

Tijekom 2015. godine presađeno je 213 bubrega, 141 jetra, 37 srca i 8 gušterača.

Transplantacijski zahvati uspješno su realizirani u pet licenciranih transplantacijskih centara i to u KB Merkur, KBC Zagreb, KBC Rijeka, KB Dubrava i KBC Osijek. Kvaliteta transplantacijskih zahvata, zahvaljujući iskusnim multidisciplinskim transplantacijskim timovima, na razini je najboljih EU centara (1).

Pronalaženje potencijalnog donora početna je točka transplantacijskog procesa i osnovni zadatak transplantacijskog koordinatora (u Hrvatskoj taj posao obavljaju uglavnom liječnici anesteziolozi). Hrvatskim zakonom svaka osoba kod koje nastupi moždana smrt smatra se donorom organa, osim ako se tomu nije za života usprotivila, a obitelj se uvijek pita dopuštenje za eksplantaciju (2).

Provođenje transplantacijskih programa zahtijeva zajednički napor svih dijagnostičkih i kliničkih djelatnosti, a vrlo zahtjevna uloga pripada i liječnicima obiteljske medicine (LOM).

Naime svaka infekcija, hospitalizacija izvan transplantacijskog centra ili bilo kakva značajnija promjena zdravstvenog stanja pacijenta, mora se javiti transplantacijskom timu, kako bi se revidirao njegov status na transplantacijskoj listi. Važno je objasniti kako je moguće na transplantat čekati više mjeseci, pacijent mora biti upoznat s perioperacijskim i poslijeoperacijskim rizicima, te očekivanim boravkom u bolnici. Od svog liječnika bi morao dobiti informacije o načinu života nakon transplantacije koji uključuje nošenje maske u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju,

način uzimanja novih nepoznatih lijekova, pojačani rizik infekcije uz imunosupresivnu terapiju, te s činjenicom da transplantacija ne donosi potpuno ozdravljenje unatoč novome i u pravilu zdravom presađenom organu. Naime, pacijenti s transplantiranim solidnim organom, iako izlječeni od osnovne bolesti, imaju povećani rizik od mnogih bolesti i samim time posljedično smanjeni životni vijek.

Od 70-tih godina prošlog stoljeća, kada se praktički znalo samo za dva imunosupresiva i kada je preživljenje kadaveričnih organa bilo ispod 50 %, pa sve do danas kada petogodišnje preživljenje iznosi preko 80 %, u skrbi za pacijente s transplantiranim organom otkrili smo brojne komplikacije koje uzrokuju moćni imunosupresivni lijekovi, kardiovaskularne, neoplastične i metaboličke bolesti, koje postaju važan dio prateće skrbi (3).

U prvoj godini nakon transplantacije pacijenti imaju redoviti kontakt s transplantacijskim centrima u aktivnom praćenju funkcije transplantiranog organa i mogućih komplikacija. Liječnik obiteljske medicine ima ulogu kontakta i povezivanja sa specijalističkim centrom, rješavanja drugih zdravstvenih problema ili pitanja, koja se ne odnose na transplantaciju. Pacijenti koji su preživjeli prvu godinu nakon transplantacije, kontrole u centrima obavljaju jednom u tri mjeseca, do jednom godišnje, ovisno o vrsti transplantacije, sveukupnog zdravlja i funkcije presatka. Nakon prve godine uloga LOM-a postaje sve važnija i aktivnija u prevenciji pobola i smrtnosti transplantiranih pacijenata odgovarajućom i pravodobnom intervencijom u detekciji nuspojava imunosupresivne terapije i prijeteci metaboličkih poremećaja (4). Naime, iako novi imunosupresivni lijekovi povoljno djeluju na preživljavanje presatka, njihova upotreba povezana je s nizom metaboličkih poremećaja. Najvažniji metabolički poremećaji koji u značajnoj mjeri utječu na ishod transplantacije i preživljavanje bolesnika su arterijska hipertenzija, poremećaj metabolizma masnoća, novonastala šećerna bolest (4). Srčanožilne bolesti (SZB) i novonastali malignomi prepoznati su kao glavni uzrok smrti pacijenata poslije transplantacije (5). Iako ne postoje smjernice, prateći pacijente s transplantiranim solidnim organom, LOM ima važnu ulogu u preventivnoj skrbi, prepoznavanju metaboličkih poremećaja i *de novo* nastalih malignoma (6).

Cilj ovog članka je prikazati ulogu obiteljskog liječnika u praćenju pacijenta nakon transplantacije solidnog organa.

RASPRAVA

Infekcije su glavni uzrok bolesti i smrtnosti kod pacijenata s transplantiranim solidnim organom, a posljedica su moćne imunosupresije. Cijepiti treba kad god je moguće prije transplantacije, i to cjepivima protiv virusa hepatitisa B, tetanusa, pneumokoka, gripe i virusa varicella-zostera. Nakon transplantacije živa cjepiva su kontraindicirana (npr. ospice, zaušnjaci, rubeola i varicella zoster cjepiva). Članove obitelji treba cijepiti u skladu s programom cijepjenja i ne smiju biti u kontaktu s transplantiranim jedan do dva tjedna, nakon što su dobili živo cjepivo. Ženskoj djeci i mladim ženama, koje imaju kroničnu bolest bubrega, a pogotovo ako su kandidati za transplantaciju bubrega, treba predložiti cijepjenje protiv humanog papiloma virusa (7).

Zbog primanja imunosupresivne terapije i smanjene funkcije imunološkog sustava velika je sklonost nastanku infekcija, osobito u prvih godinu dana nakon transplantacije, dok je pacijent pod strogim praćenjem na sekundarnoj skrbi. Najčešće bakterijske infekcije u neposrednom perioperacijskom razdoblju vezane su za infekciju rane, plućne infiltrate i uroinfekcije, a učestalije su ako je pacijent bio u težem zdravstvenom stanju prije transplantacije ili ako ima razne vrste katetera. Tri mjeseca nakon transplantacije veća je sklonost virusnim infekcijama, najčešće s herpes virusom i citomegalovirusom, a kasnije su učestalije bakterijske infekcije uzrokovane mikroorganizmima iz okoline, mikobakterijama, dok su virusne vezane uz hepatitis B ili C, te citomegalovirus (8). Dok su na imunosupresivnoj terapiji pacijenti osjetljivi na infekcije atipičnim bakterijama i to LOM treba uzeti u obzir pri liječenju ove skupine bolesnika. Antimikrobna terapija uzima se prema mikrobiološkom nalazu, većinom šest mjeseci nakon transplantacije (8,9).

Pacijent s transplantiranim solidnim organom koji ima povišenu tjelesnu temperaturu treba biti temeljito klinički ispitan, a radiogram prsišta, zajedno s rutinskim krvnim i pretragama urina, trebao bi biti osnova pregleda. Bilo koji klinički simptom, koji bi mogao ukazivati na sepsu (tjelesna temperatura viša od 38 ili niža od 36° C, broj srčanih otkucaja veći od 90 po minuti, tahipneja više od 20 po minuti), ne smije se zanemariti, te treba kontaktirati specijalista transplantologu ili pacijenta uputiti u najbliži hospitalni centar.

Cilj moderne imunosupresivne terapije u bolesnika nakon transplantacije jest modulacija imunosnog odgovora primatelja, kako bi se spriječilo odbacivanje organa, uz istodobno očuvanje imuniteta radi obrane od infekcija i zloćudnih bolesti. Promjene u imunosupresivnoj terapiji tijekom posljednjih desetljeća omogućile su produljeno dugoročno preživljenje bolesnika nakon transplantacije (9).

Načine davanja imunosupresiva nazivamo transplantacijskim protokolom. Ne postoji "univerzalni" protokol, već izbor ovisi o karakteristikama primatelja (vrsta bolesti, težina stanja), podudarnosti primatelja i davatelja, te vrsti organa koji se transplantira. Najčešće se u početku kombiniraju 3, katkada 4 imunosupresiva, dok kasnije mnogi bolesnici ostaju na samo dva imunosupresivna lijeka. Imunosupresivni protokoli neprestano se evaluiraju i podložni su promjenama u skladu s novim medicinskim spoznajama.

Najčešći protokol pogodan za većinu primatelja je ciklosporin ili tacrolimus + mikofenolna kiselina + kortikosteroid. Na žalost, imunosupresivni lijekovi imaju brojne nuspojave, koje su prikazane u tablici 1 (10).

Tablica 1.
Toksičnost imunosupresivnih lijekova

Toksičnost	CsA	Takrolimus	Steroidi	Sirolimus	MMF
Nefrotoksičnost	+	+	-	-	-
Hipertenzija	+	+	+	-	-
Poremećaji lipida	+	?	+	+	-
Neurotoksičnost	+	+	?	?	-
Dijabetes	+	+	-	-	-
Osteoporoza	+	+	+	?	-
Zloćudne bolesti	+	+	-	+	+

CsA - ciklosporin, MMF - mikofenolat mofetil

Neurotoksičnost - u blažem se obliku manifestira kao smetnje ponašanja, nemir, dezorijentiranost te smetnje govora, a u najtežem obliku se mogu javiti slabosti ekstremiteta, pa i koma. Neurotoksičnost kao nuspojava imunosupresivnog lijeka najčešće vidimo prilikom transplantacije jetre, i to kod osoba koje su i prije transplantacije imale znakove encefalopatije, zbog smanjene detoksikacijske uloge bolesne jetre.

Nefrotoksičnost - pogoršanje bubrežne funkcije. Kod bolesnika kod kojih nakon transplantacije dođe do porasta kreatinina modificira se transplantacijski protokol i smanji se doza ciklosporina ili takrolimusa (11). Osobe s transplantatom koje uzimaju ciklosporin ili tacrolimus ne smiju jesti grapefruit, jer njegov sok utječe na resorpciju lijeka.

Mnoge studije povezuju imunosupresivnu terapiju kao faktor rizika za razvoj postransplantacijskog dijabetesa melitusa (engl. *Post-Transplant Diabetes Mellitus* - PTDM), arterijske hipertenzije, poremećaj metabolizma lipida i nastanak osteoporoze (12,13).

Srčanožilne bolesti (SŽB) često se pojavljuju u posttransplantacijskom razdoblju, te su važan uzrok pobo-

la i smrti primatelja. Pedeset do šezdeset posto posttransplantacijskih smrti su direktno povezane sa SŽB. Specifični rizični faktori za razvoj postransplantacijske srčanožilne bolesti su pretransplantacijska srčanožilna bolest, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest i imunosupresijsko liječenje (13-15).

Posttransplantacijska arterijska hipertenzija povećava pojavu SŽB u bolesnika s presađenim bubregom i neovisan je rizični činitelj za zatajenje presatka. Prevalencija arterijske hipertenzije u primatelja bubrega jest 50-60 %. Najvažniji uzroci nastanka hipertenzije su pogoršana funkcija presatka, imunosupresivna terapija, te stenoza ili okluzija renalne arterije. Ciklosporin izaziva arterijsku hipertenziju uzrokujući vazokonstrikciju i retenciju soli, te uspjeh liječenja ovisi o prilagodbi doze ili izbacivanju tog lijeka. Arterijska hipertenzija pri primjeni kortikosteroidne terapije nastaje zbog retencije soli, porasta tjelesne težine, te mineralokortikoidnog učinka (15).

Praćenje krvnog tlaka je stoga obvezno, a preporučena vrijednost je <130/85 mm Hg u primatelja bubrežnog presatka bez proteinurije, odnosno <125/75 mm Hg onih s proteinurijom. Mnogi bolesnici nakon transplantacije moraju uzimati jedan ili više lijekova za regulaciju tlaka. Prva tri mjeseca nakon transplantacije inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora se izbjegavaju, ali treba razmotriti njihovu primjenu u dugotrajnom praćenju, pogotovo u prisutnoj proteinuriji, hipertrofiji lijeve klijetke ili srčanom zatajenju. Vazokonstrikcija je mehanizam kojom inhibitori kalcineurina izazivaju akutnu nefrotoksičnost i hipertenziju, stoga su inhibitori kalcijevih kanala prihvatljiva opcija u liječenju hipertenzije, pogotovo u ranoj fazi nakon transplantacije (15,16).

Hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju nalazimo u 40-80 % pacijenata s transplantiranim solidnim organom. Mnogi su faktori odgovorni uključujući debljinu, dijabetes, hipotireoidizam, proteinuriju, te uzimanje diuretika. Imunosupresivni lijekovi kao sirolimus i kortikosteroidi povećavaju kolesterolemiju, LDL i trigliceride. Serumska razina ukupnog kolesterola je neovisni prediktor rizika za SŽB i perifernu vaskularnu bolest. Način liječenja hiperlipidemije mora biti takav da razina kolesterola bude unutar preporučenih granica, te LOM mora informirati pacijente o dijeti, gubitku TT i vježbi. U terapiji se propisuju statini, od kojih prednost daju fluvastatinu zbog minimalne interakcije s ostalim lijekovima. Pokazao se sigurnim i u dozama od 80 mg, dok se za ostale statine preporuča startati s manjim dozama. Hipertrigliceridemiju se tretira gemfibrozilom, dok neki centri koriste niacin, ili omega 3 riblje ulje da izbjegnu rizik miopatije istodobnom upotrebom fibrata i statina. Pacijente valja pomno pratiti zbog nuspojava hipolipemika i njihovih interakcija s imunosupresivima (15-17).

Hiperuricemija je još jedna od mogućih komplikacija nakon transplantacije solidnog organa. Rizikni faktori su uporaba imunosupresiva (ciklosporin, takrolimus), debljina i uporaba tiazidskih diuretika. U akutnom napadu gihta, nesteroidni antireumatici mogu se koristiti, ali s oprezom i vrlo kratko vrijeme (<5 dana), ako nije prisutna SŽB. Neki centri preferiraju niske doze kortikosteroida, dok se kolhicin, zbog nuspojava izbjegava. Ako giht zahvaća samo jedan, lako dostupan zglobov, može se aplicirati intraartikularna injekcija kortikosteroida. Ako se uzima u profilaksi napada gihta, alopurinol se dozom mora prilagoditi klirensu kreatinina, a ne smije se koristiti kod pacijenata koji uzimaju azatioprin zbog signifikantne toksičnosti.

Debljina je veliki problem pacijenata s transplantiranim organom. Više od 60 % bolesnika unutar prvih godinu dana poslije transplantacije dobije više od 10 % na tjelesnoj težini. Iako debljina nije činitelj rizika za razvoj ranih poslijetransplantacijskih komplikacija, doprinosi kroničnom zatajivanju presađka, te smrtnosti od SŽB. Mada su kortikosteroidi smatrani glavnim krivcem za dobijanje na težini i pojačani apetit, studije pokazuju da nema uvjerljivog dokaza da izbjegavanje steroida u terapiji, može prevenirati debljanje. Dijetalne mjere i tjelovježba su važni čimbenici u prevenciji debljine, ali i u regulaciji glukoze u krvi i metabolizma općenito. Terapijske opcije uključujući farmakoterapiju i kirurške metode liječenja debljine, zbog svojih nuspojava, trebale bi se dogovarati s transplantacijskim centrima (15,16). Tijekom prvih mjeseci nakon transplantacije preporuča se umjerena tjelovježba, i to bez značajnijeg naprezanja trbušne muskulature, kako ne bi došlo do razvoja hernije u području kirurškog reza. Ne preporučuju se ekstremni sportovi, a najbolja je tjelovježba šetnja, koju treba preporučiti svim pacijentima s transplantatom.

U svih pacijenata sa transplantiranim solidnim organom potrebno je razmotriti prevenciju osteoporoze propisivanjem vitamina D (400-1000 IU), primjerenim unosom kalcija (1000 mg/dan za muškarce, 1500 mg za postmenopauzalne žene), te poticanjem vježbanja s ciljem gubitka na težini. Kortikosteroide valja propisivati u što je moguće manjim dozama, a sve dok ih pacijenti moraju uzimati, preporučuje se i vitamin D. Iako su podatci o liječenju bisfosfonatima u primatelja presađka nedostadni, ako je osteoporoza dokazana, valja razmisliti o propisivanju tih lijekova (16).

Postransplantacijski dijabetes melitus (PTDM) je ozbiljna i česta komplikacija nakon transplantacije solidnih organa. Neposredno nakon i u prvih šest mjeseci nakon transplantacije, mnogi bolesnici imaju povišene vrijednosti glukoze u krvi pod utjecajem imunosupresivne terapije (osobito kortikosteroida), a nakon toga učestalost dijabetesa je ista, kao i u općoj

populaciji. Kortikosteroidi mogu smanjiti osjetljivost perifernih tkiva na inzulin, inhibiraju sekreciju i sintezu u gušterači, inhibitori kalcineurina takrolimus i ciklosporin smanjuju sintezu i sekreciju inzulina, a sirolimus povećava perifernu inzulinsku rezistenciju i narušava odgovor beta stanice. Internacionalne ekspertne skupine, koje čine stručnjaci dijabetolozi i transplantolozi, dijagnozu PTDM predmišljaju ako je uzorak glukoze na tašte viši ili jednak 7,0 mmola/L, HbA1c test viši ili jednak 6,5 % i slučajni uzorak postprandijalne glukoze viši od 11,1 mmola/L. Međutim HbA1c test se ne preporučuje raditi rano nakon transplantacije (arbitražno 45 dana nakon), jer je postransplantacijsko razdoblje često praćeno kirurškim gubitkom krvi, manjkom željeza, prekidom kontinuiteta u davanju eritropoetina, malfunkcijom presađka. Iako se ne koristi često u kliničkoj praksi, test tolerancije glukoze (OGTT) je zlatni standard u dijagnozi PTDM (dva sata nakon oralnog opterećenja glukozom, GUK > 11,1 mmola/L). PTDM je praćen značajno višom stopom gubitka presađka, kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, zato se mora prepoznati redovitim određivanjem glukoze na tašte jednom mjesečno ili glikoliranog hemoglobina svaka tri mjeseca tijekom prve godine nakon transplantacije i godišnje nakon toga, te se mora liječiti tako da se postigne normoglikemija. Izbor terapije ovisit će o pacijentu, funkciji presađka (neki lijekovi ili aktivni metaboliti se izlučuju bubregom), nuspojavama lijeka i potencijalnim interakcijama s imunosupresivima. Upotreba metformina kod pacijenata s transplantiranim bubregom smatra se dvojbena zbog mogućnosti nastanka laktične acidoze. Inhibitori alfa glukozidaze nemaju prijavljenih interakcija s imunosupresivima, ali porast kreatinina i gastrointestinalne nuspojave mogu ograničiti njihovu primjenu. GLP agonisti i DPP-4 inhibitori smatraju se obećavajućim lijekovima, ali istraživanja još traju (17-19).

Jedna od učestalih komplikacija nakon transplantacije solidnog organa je pojava novonastalih malignih bolesti. U primatelja organa karcinom bazalnih stanica, Kaposijev sarkom, non Hodgkin limfom, planocelularni karcinom i hepatobilijarni karcinom, javljaju se tri do pet puta češće nego u općoj populaciji. Visoka imunosupresija, posebice s antilimfocitnim protutijelima u ponavljanoj primjeni, rizikni je činitelj nastanka limfoma. Isto tako imunosuprimirani pacijenti skloniji su infekciji s onkogenim virusima. U slučaju pojave maligne bolesti imunosupresivna terapija obično se isključuje ili značajno smanji, radi se resekcija lokaliziranog malignoma, te daje kemoterapija. Ako se održi funkcija presađka, bolje su mogućnosti liječenja citostaticima (20).

Liječnik obiteljske medicine trebao bi informirati pacijenta s transplantiranim solidnim organom da se ne

smije izlagati suncu niti ići u solarij zbog visokog rizika za razvoj karcinoma kože. Veća izloženost suncu i svjetliji tip kože imaju veliku ulogu u pojavi karcinoma kože nakon transplantacije, zato što UV zrake induciraju mutaciju p53 tumor supresor gena. Tijekom ljetovanja pacijentima se ne preporuča izlazak na sunce između 11 i 17 h. Kožu moraju zaštititi kremama s visokim zaštitnim faktorom i obavezno koristiti pokrivala za glavu, u svrhu prevencije planocelularnog karcinoma, koji je najučestaliji tumor kože kod pacijenata s transplantiranim organom. Pacijenta treba upozoriti i educirati za samopregled kože, a liječnik obiteljske medicine bi trebao barem dva puta godišnje uraditi pregled cijele kože pacijenta, a suspektne lezije dermatoskopom. Sve pacijente s transplantiranim organom, kojima primjetimo prekancerogenu leziju kože (bradavice, verukoiformna epidermodisplazija ili aktinična nekroza), potrebno je odmah uputiti dermatologu na aktivno liječenje i pomno praćenje. Pacijentima s višestrukim karcinomima kože ili s recidivom karcinoma može se preporučiti dugotrajna primjena (mjesecima, godinama) sustavnih retinoida, primjerice malih doza acitretina, ako ih dobro podnose. Novije studije pokazuju korist od profilakse retinoidima, ali potrebno je vrijeme, prilagodba doze i praćenje (21).

Zbog psihološkog stresa, dugotrajnog boravka u bolnici, fizioloških poremećaja, ali i zbog uzimanja kortikosteroida, anksiozni poremećaj ili depresija mogu se pojaviti u bilo kojoj fazi postupka transplantacije. U retrospektivnoj studiji temeljenoj na preko 47 000 ispitanika Dobbels referira o porastu incidencije depresije od 5 % u prvoj godini, potom 7 % drugoj, te 9 % u trećoj godini nakon transplantacije bubrega. Ženski spol, debljina, dijabetes, te više od tri godine dijaliziranja prije transplantacije organa, povezani su s većom učestalošću depresije. Važno je da je depresija povezana i s dva puta većom mogućnošću odbacivanja presatka i smrti zbog odbacivanja organa (22). Liječnik obiteljske medicine, koji dobro poznaje svog pacijenta, može odigrati veliku ulogu u prepoznavanju i liječenju depresije. Terapijske intervencije bi se odnosile na individualnu i grupnu psihoterapiju, kao i farmakoterapiju. Selektivni inhibitori pohrane serotonina se općenito dobro podnose, ali traže prilagodbu doze u renalnoj ili hepatalnoj insuficijenciji. Iz skupine selektivnih inhibitora pohrane serotonina citalopram i escitalopram imaju najniži rizik od interakcije s imunosupresivima (23).

Trudnoću žene mogu planirati dvije godine poslije transplantacije, a treba uključiti i liječnika iz transplantacijskog centra. Imunosupresivna terapija reducira se u dogovoru s liječnikom, a neki lijekovi se moraju zamijeniti, zbog mogućeg štetnog djelovanja na plod. Osobito je važna dobra regulacija krvnog tlaka. Trudnoća s pozitivnim ishodom može se planirati ako

je funkcija presatka dobra, hipertenzija odsutna ili dobro regulirana minimalnim dozama antihipertenziva kojima se postiže zadovoljavajuća regulacija krvnog tlaka i ako je proteinurija <500 mg/24 h (24,25).

ZAKLJUČAK

Zadnjih dvadesetak godina došlo je do znatnog povećanja preživljavanja pacijenata nakon transplantacijskih zahvata zahvaljujući napretku kirurških tehnika i imunosupresivne terapije. Duži život nakon transplantacije doveo je do otkrivanja i praćenja novih postransplantacijskih komplikacija, uključujući kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, dijabetes melitus, dislipidemiju, debljinu, bolesti kostiju, novonastale maligne bolesti, zbog čega uloga liječnika obiteljske medicine postaje sve važnija i aktivnija. Loše kontrolirane metaboličke komplikacije imaju učinak na odbacivanje presatka i samo pacijentovo preživljenje. Zbog toga je iznimno važna suradnja između transplantacijskih centara, koji će u slučaju nuspojava moći modelirati imunosupresivnu terapiju, prepoznati odbacivanje presatka i ostale rane postransplantacijske komplikacije i liječnika obiteljske medicine, koji će pacijenta voditi kroz brojne poteškoće i probleme uzrokovane metaboličkim poremećajima i biti mu oslonac u postizanju bolje kvalitete života nakon transplantacije organa.

L I T E R A T U R A

1. Ministarstvo zdravlja, <https://zdravstvo.gov.hr/vijesti/nacionalni-transplantacijski-program-pomice-granice-uspjesnosti-2769/2769>.
2. Žgrablić N. Uloga transplantacijskog koordinатора u transplantacijskoj medicini - europska iskustva i modeli. *Medix* 2011; 92/93: 156-8.
3. Gupta G., Unruh ML., Nolin TD i sur. Primary Care of the Renal Transplant Patient. *J Gen Intern Med* 2010; 25:731-40.
4. Hughes LD. The Transplant Patient and Transplant Medicine in Family Practice. *J Family Med Prim Care* 2014; 3: 345-54.
5. McCashland TM. Post transplantation care: Role of the primary care physician versus transplant center. *Liver Transplantation* 2001; 7: 2-12.
6. Aql BA. Should Transplant Hepatologists Serve as Primary Care Physicians? *Liver Transplantation* 2009; 15: 1162-3.
7. Duchini A, Goss J, Karpen S i sur. Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 357-64.

8. Karuthu S, Blumberg E. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2058-70.
9. Puretić Z., Puretić-Frljuk M, Milavec D i sur. Transplantacija bubrega u djece. *Paediatr. Croat* 2002; 46: 107-18.
10. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju hrvatskog liječničkog zbora. Smjernice za transplantaciju bubrega i obrazac za prijavu bolesnika available from :<http://www.hdndt.org/smjernice-transplantacija-bubrega.html>. Accessed October, 30th 2016
11. Centar za transplantaciju solidnih organa. Informirani pristanak za transplantaciju organa -bubreg/gušterača ili kombinirane transplantacije. Zagreb: KBC Merkur, 2014; 4-7.
12. Srinivas T, Meier-Kriesche H. Minimizing Immunosuppression an Alternative Approach to Reducing Side Effects: Objectives and Interim Result. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 101-16.
13. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Rački S. Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega. *Med fluminensis* 2010; 46: 413-23.
14. Mikolasevic I, Orlic., Hrstic I. i sur. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease after liver or kidney transplantation. *Hepato Res* 2016; 46: 841-52.
15. Shirali AC, Bia MJ. Management of Cardiovascular Disease in Renal Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 491-504.
16. Schaefer HM. Long-Term Management of the Kidney Transplant Recipient. *Blood Purif* 2012; 33: 205-11.
17. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant International* 2015; 28: 10-21.
18. Phuong-Thu T, Phuong- Mai T, Son V, Phuong Anh T. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2011; 4: 175-86.
19. Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ i sur. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation: Risk assessment and management. *Diabetes Care* 2012; 35: 181-8.
20. Zieher M, Hartschuh W, Wiesel M i sur. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-12.
21. Zafar YS, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy After Solid Organ Transplantation: An Overview. *Oncologist* 2008; 13: 769-78.
22. Dobbels F, Skeans MA, Snyder JJ i sur. Depressive disorder in renal transplantation: an analysis of Medicare claims. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 819-28.
23. Crone C, Gabriel GM. Treatment of anxiety and depression in transplant patients pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 361-94.
24. Kanzaki Y, Kondoh E, Kawasaki K. i sur. Pregnancy outcomes in liver transplant recipients: A 15-year single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 10: 1476-82.
25. Petrović L, Đurđević-Mirković T, Mitić I i sur. Uspješna terapija akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega u toku trudnoće. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 189-93.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CARE FOR PATIENTS WITH TRANSPLANTED SOLID ORGAN IN FAMILY MEDICINE

I. KATIĆ MILOŠEVIĆ

Ivana Katić Milošević Family Medicine Office, Sinj, Croatia

Transplantation is sometimes the only therapeutic option to treat acute or chronic organ failure. In the care of transplant patients, there are numerous complications that are caused by powerful immunosuppressive drugs, cardiovascular, metabolic, and neoplastic diseases. These diseases are associated with significant morbidity and mortality in patients after transplantation, which will become an important part for supporting the transplant patient care. In the first year after transplantation, patients have regular contact with transplant center, and family doctor acts as a contact connecting patients with specialized centers, while also detecting and managing health problems and issues that are not related only to transplantation. After that, the role of family physicians is becoming ever more important and active in the prevention of morbidity and mortality in transplant patients by appropriate and timely intervention in detection of side effects of immunosuppressive therapy and threatening metabolic disorders. The aim of this article is to show the role of family physician in tracking the welfare of organ transplant patient.

Key words: transplantation, immunosuppressive agents, metabolic disorder, primary/family physician

KONTROLA GLIKEMIJE KOD OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI S OŠTEĆENJEM BUBREGA - KAKO ODABRATI LIJEK?

MAJA BARETIĆ i VALERIJA BRALIĆ LANG¹

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za endokrinologiju i KBC Zagreb i ¹Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. sc. Valerija Bralić Lang, Zagreb, Hrvatska

Liječenje hiperglikemije kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću je kompleksno, a ciljevi i načini postizanja glikemijske kontrole nisu jasno definirani. Iako je agresivno sniženje hiperglikemije korisno u ranim stadijima dijabetičke nefropatije, podatci o jasnoj koristi ovakvog liječenja u uznapredovaloj bubrežnoj bolesti nedostaju. Poseban izazov u liječenju ovih bolesnika su zahtjevne i učestale kontrole koje su neophodne kod ovih bolesnika, ali i kompleksnost dostupnih metoda liječenja. U ovom osvrtu učinjen je pregled svih trenutno dostupnih hipoglikemijskih lijekova, opisan je njihov mehanizam djelovanja s osvrtom na indikacije i kontraindikacije s obzirom na stadij bubrežnog oštećenja. Cilj rada je pomoći liječniku obiteljske medicine u donošenju ispravne terapijske odluke sukladno postavljenom glikemijskom cilju i stanju bubrežne funkcije.

Ključne riječi: šećerna bolest, kontrola glikemije, bubrežno oštećenje, hipoglikemijski lijekovi

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Maja Baretić, prim., dr. med.
Zavod za endokrinologiju
Klinika za unutrašnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: maja.simek@zg.t-com.hr

UVOD

Kronične komplikacije dijabetesa se dijele na mikrovaskularne koje uključuju oštećenja glomerula, retine i perifernih živca te makrovaskularne koje uključuju oštećenja organa čije aterosklerotski promijenjene arterije dovode do ishemije (srca, mozga i donjih ekstremiteta). Postoji niz teorija nastanka kroničnih komplikacija koje se opisuju različitim patofiziološkim mehanizmima. Godine 2004. Michael Brownlee dao je tzv. jedinstvenu teoriju u kojoj se povezuje više mehanizama koji mogu objasniti nastanak i mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Osnova mikrovaskularnih komplikacija je pojačana produkcija reaktivnih metabolita kisika uzrokovana hiperglikemijom. Prema navedenome povećana produkcija superoksida mitohondrijskim elektronskim transportom što je zajednički nazivnik koji ujedinjuje i heksozaminski put, i pojačanu aktivnost protein kinaze C i poliolni put te pojačanu sintezu krajnjih produkata

neenzimskih glikacija (1). Kronično bubrežno oštećenje, kao česta mikrovaskularna komplikacija, sa svojim mutilirajućim završnim stupnjevima sve više zauzima vodeća mjesta na nefrološkim odjelima. Kod 45 % bolesnika liječenih hemodijalizom dijabetes je prvi uzrok bubrežnog zatajenja (2). Povezanost mikrovaskularnih komplikacija s kroničnom hiperglikemijom je davno potvrđena velikim studijama kao što je UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*). UKPDS je pokazala proporcionalno smanjenje razvoja mikrovaskularnih komplikacija sa smanjenjem vrijednosti HbA1c (3). Rezultati navedene studije su baza današnjih saznanja, oni su pridonijeli definiranju strožih terapijskih ciljeva regulacije glikemije te činjenici da danas sve veći broj dijabetičara ipak doživi neki od oblika kroničnih komplikacija, tako i bubrežno zatajenje.

Terapijski se bubrežna bolest može usporiti (kao i kod svih ostalih komplikacija) striktnom kontrolom glikemije, regulacijom hipertenzije i dislipidemije,

modifikacijom prehrane te izborom odgovarajućih antihipertenziva. Bolesnika sa kroničnim bubrežnim zatajenjem treba adekvatno liječiti imajući na umu dugoročnu korist terapije, no i veći rizik od pojave komplikacija same terapije (najčešće hipoglikemije). Ne smije se zaboraviti da bubrežni nije samo mjesto ekskrecije antidijabetika. On je također mjesto izlučivanja endogenog inzulina; bubrežni sudjeluje s oko 30 % ukupne glukoneogeneze organizma. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću su često pothranjeni. Radi svega navedenog hipoglikemija se može javiti kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem čak i kada su liječeni lijekovima koji zaobilaze bubrežni pri razgradnji i izlučivanju. Osobe s bubrežnim zatajenjem u pravilu imaju razvijene ostale druge komplikacije dijabetesa, imaju više komorbiditeta, polipragmaziju, anemiju, elektrolitske poremećaje, vulnerabilni su pa zahtijevaju u propisivanju antidijabetika posebnu pažnju i praćenje. Cilj ovoga rada je pomoći liječniku obiteljske medicine u donošenju ispravne terapijske odluke sukladno postavljenom glikemijskom cilju i stanju bubrežne funkcije.

RASPRAVA

Metformin

Učinak metformina je posljedica povećanja osjetljivosti jetre na inzulin, veće utilizacije glukoze u perifernim tkivima, manje intestinalne apsorpcije glukoze te supresije jetrene glukoneogeneze. Uz dijetu i tjelovježbu, metformin je lijek prvog izbora za liječenje šećerne bolesti tipa 2, razumije se, ako ne postoje kontraindikacije. Najozbiljnija, ali vrlo rijetka nuspojava povezana s liječenjem metforminom svakako je laktična acidoza koja se u principu povezuje s pojavom bubrežnog zatajenja što nameće oprez pri prepisivanju (4). Međutim, liječenje metforminom ne treba neminovno prekinuti u svim stupnjevima bubrežnog zatajenja, uz adekvatnu redukciju doze i redovito praćenje bubrežne funkcije izračunom eGFR (*Estimated Glomerular Filtration Rate*). eGFR dijeli bubrežnu insuficijenciju u 5 stupnjeva. Prema stupnjevima bubrežnog zatajenja modificira se doza, tj. izostavlja metformin (5). Drugi stupanj renalne insuficijencije (eGFR 60-90 mL/min/1,73 m²) ne iziskuje prilagodbu doze metformina, no obavezno je godišnje praćenje renalne funkcije. Stupanj IIIa renalne insuficijencije (GFR 45-60 mL/min/1,73 m²) dopušta nastavak dosadašnje doze metformina, uz obavezno praćenje renalne funkcije svakih 3-6 mjeseci. U slučaju kada postoji IIIb stupanj renalne insuficijencije (eGFR 30-45 mL/min/1,73 m²) u osoba koje su već liječene metforminom potrebna je redukcija doze za 50 % te kontrola renalne funkcije svaka 3 mjeseca. Ako bi eGFR bio manji od 45 mL/

min/1.73 m² nije uputno započinjati liječenje metforminom. U IV. stupnju renalne insuficijencije (eGFR manji od 30 mL/min/1.73 m²) preporučuje se obustavi liječenje metforminom.

Tiazolidindioni – pioglitazon

Tiazolidindioni su skupina lijekova koji djeluju također na smanjivanje inzulinske rezistencije. Djeluju intracelularno, tj. vežu se na tzv. PPAR γ receptore (peroksisom proliferator aktivirani receptor) koji se nalazi u jezgri stanice. Vežući se na njih dolazi do promjene transkripcijskog procesa, masne stanice se jače diferenciraju i skladište masti, a smanjuje se glukoneogeneza u jetri. Dolazi do pada inzulinske rezistencije u perifernim tkivima (jetri, masnom tkivu i skeletnim mišićima). Iako se tiazolidindioni mogu primijeniti u svim stupnjevima bubrežnog zatajenja potreban je oprez zbog učinka retencije tekućine i mogućeg razvoja srčanog popuštanja (6). Jedini predstavnik navedene skupine koji se koristi kod nas jest pioglitazon, koji se uzima peroralno jednom/dan. Edem je prijavljen kao nuspojava u 6-9 % bolesnika liječenih pioglitazonom tijekom godine dana. Edemi su bili općenito blagi i obično nisu zahtijevali prekid liječenja. Pioglitazon je kontraindiciran u kardiopata i srčanog zatajenja. Zbog navoda opservacijskih studija kontraindiciran je kod bolesnika s postojećim karcinomom mokraćnog mjehura ili karcinomom mokraćnog mjehura u anamnezi, te makrohaturijom nepoznatog uzroka (7). Pioglitazon se ne kombinira s inhibitorima SGLT2.

Inzulinski sekretagozi

Inzulinski sekretagozi se vežu na ATP osjetljive kalijeve kanale i stimuliraju ostatnu funkciju β -stanica. Dije se na preparate sulfonilureje i glinide. Preparati sulfonilureje se dijele na nekoliko generacija. U prvoj generaciji koja je već davno napuštena nalaze se kloropropamid, tolazomid i tolbutamid. Ti su lijekovi bili poznati po dugotrajnim hipoglikemijama i interakciji s drugim lijekovima. Danas se koriste preparati sulfonilureje druge generacije koji djeluju brže, no kraće, pa ih je ovisno prema profilu glikemije nekada potrebno koristiti više puta na dan. Nama su dostupni glimepirid, glibenklamid, gliklazid u obliku kraćeg i duljeg djelovanja te glikvidon. Preparati sulfonilureje se razlikuju i po načinu ekskrecije, vezivanjem u proteine i vezivanjem na β -stanicu. O svemu navedenom ovisi i njihova primjena u bubrežnom zatajenju. Jedna od najtežih komplikacija liječenja sulfonilurejama su hipoglikemije. Budući da navedeni lijekovi ne imitiraju prvu fazu lučenja inzulina koja je oštećena u tipu 2 dijabetesa nego djeluju na trajno lučenje, dolazi do hiperstimulacije inzulina i u situacijama kada je osoba natašte (8). Najčešći uzrok hipoglikemije uz preskakanje obroka je razvoj bubrežne insuficijencije. Kako

se pripravci sulfonilureje dijelom izlučuju bubrežima, potreban je oprez u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer su hipoglikemije zbog uzimanja derivata sulfonilureje kod njih puno češće i mogu trajati dulje (9). Gliklazid se izdvaja svojim pozitivnim svojstvima i selektivnošću za receptore na β -stanici, metabolizira se u jetri i snažno vezuje za bjelančevine plazme. U bolesnika s blagom do umjerenom insuficijencijom bubrega doziranje može biti isto kao kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, no uz praćenje. Farmakokinetika gliklazida se mijenja u onih teškim bubrežnim zatajenjem. U njih hipoglikemije mogu biti protrahirane te je potreban oprez (10). Glimepirid se u manjoj mjeri veže za bjelančevine plazme kod osoba s renalnom insuficijencijom, te se može ordinirati do eGFR 30 mL/min/1.73m² (11). Glibenklamid se gotovo 100 % metabolizira u jetri u dva metabolita koji imaju slabi hipoglikemički učinak. U metaboliziranom se obliku se izlučuje jetrom i bubrežima, a osnovni supstrat se bubrežima izlučuje minimalno. Glikvidon se uglavnom metabolizira putem jetre te se izlučuje putem bilijarnog sistema i nema interakcija s funkcijom bubrega (samo oko 5 % glikvidona se izlučuje putem bubrega), te je prikladan za primjenu u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije (12). U pravilu su hipoglikemije koje se javljaju nakon terapije sulfonilurejom indikacija za bolničko liječenje. Glilnidi su preparati koji slično kao i sulfonilureje djeluju na β -stanica, no vežu se na drugo vezno mjesto i s drugačijim afinitetom. Međutim, njihovo djelovanje je kraće i imitira postprandijско lučenje inzulina. Budući da su bolje sinkronizirani sa skokom glikemije nakon jela, a djelovanje im je kraće rjeđe su hipoglikemije, naročito one produljene. Daju se kratko prije obroka. Nama je dostupan repaglinid koji se izlučuje jetrom i može se primijeniti u renalnoj insuficijenciji.

SGLT-2 inhibitori

SGLT-2 inhibitori su lijekovi koji selektivno inhibiraju suprijenosnik natrija i glukoze 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT-2) lociran na četkastoj granici tubularnih stanica bubrega. SGLT-2 receptori su služni za više od 90 % reapsorpcije glukoze aktivnim transportom u proksimalnom zakrivljenom kanaliću, a kada dođe do njihove smanjuje se reapsorpcija filtrirane glukoze te dolazi do smanjenja bubrežnog praga za glukozu. Navedeno rezultira povećanom osmotskom diurezom, povećanom ekskrecijom glukoze urinom i smanjenjem glukoze u plazmi (13). Povećano izlučivanje glukoze urinom (oko 70 g/dan) smanjuje glikemiju te dovodi i do gubitka energije (oko 280 Kcal/dan). Uz SGLT2 inhibitore primijećena su reverzibilna povišenja kreatinina u serumu (14). Nama su dostupni dapagliflozin i empagliflozin. SGLT-2 inhibitori se uzimaju peroralno, jednom dnevno. Kod bolesnika s eGFR manjom od 60 mL/min/1.73 m² se ne

preporučuju jer tada nemaju hipoglikemijski učinak. Najčešće nuspojave vezane za ovu skupinu lijekova su genitalna kandidijaza, balanitis te infekcija mokraćnog sustava. U osoba koje već imaju bubrežno zatajenje nova infekcija ga može pogoršati te je potreban oprez. Diuretski učinak, također povoljno djeluje na sniženje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, ali može izazvati i nuspojave povezane s deplecijom volumena (hipotenzija). U onih koji već koriste diuretike potrebno prilagoditi dozu lijeka (15,16).

Terapija temeljena na inkretinskom učinku

GLP-1 (glukagonu sličan peptid-1) je peptidni hormon koji se luči iz stanica crijeva nakon obroka. Glukoza djeluje na β -stanicu tako da se veže za tip II glukoznih transportnih receptora (GLUT 2), dolazi do naglog porast intracelularnog kalcija koji utječe na otpuštanje uskladištenog inzulina. Inkretini imaju slično djelovanje na β -stanicu kao i glukoza, djeluju s njom sinergistički te nemaju učinak u rangu hipoglikemije. U osoba s dijabetesom tipa 2 je primijećena oslabljena sekrecija GLP-1, no zbog njegove brze degradacije u plazmi praktično ga je nemoguće primijeniti pa su se razvili lijekovi koji mogu djelovati u smislu amplifikacije njegovog djelovanja. Postoje dva načina kako se to može postići. Jedan je sinteza analoga inkretinskih receptora koji mogu oponašati djelovanje GLP-1 (GLP-1 receptor analozi), no manje su podložni razgradnji enzimom dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4). Drugi način jest sinteza lijeka koji inhibira DPP-4 čime se povećava endogena koncentracija GLP-1 (ti se lijekovi nazivaju inhibitori DPP 4).

Analozi GLP-1 receptora su skupina lijekova slična samom GLP-1 koji su modificirani na taj način da djeluju na receptor, ali se zadržavaju dulje u cirkulaciji. Primjenjuju se supkutano jedan ili više puta/dan, tj. jedanput/tjedan. Postojeći analozi na našem tržištu su eksenatide, eksenatide LAR i liraglutide. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR 30-50 mL/min/1.73 m²), doza eksenatida se prilagođava, dok je u onih s teškim bubrežnim zatajenjem (eGFR manji od 30 mL/min/1.73 m²) eksenatid kontraindiciran, a ne mogu se koristiti ni liksisenatid i eksenatid kada je klirens kreatinina manji od 30 mL/min. Za liraglutid nema podataka kod eGFR <60 mL/min/1.73 m².

Inhibitori DPP4 se primjenjuju peroralno u jednoj ili dvije dnevne doze. Na našem tržištu se nalaze alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saksagliptin i vildagliptin. U svih pripadnika ove skupine lijekova potrebna je prilagodba doze kod oštećenja bubrežne funkcije. Iznimka je linagliptin što ga izdvaja iz skupine i čini čestim izborom u bolesnika s bubrežnim zatajenjem. Njega nije potrebno prilagođavati bubrežnom zatajenju. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30-50

mL/min/1,73 m²) preporučuje se prepoloviti doze alogliptina, saksagliptina i sitagliptina, a u onih s teškim oštećenjem bubrega (eGFR manji do 30 mL/min/1,73 m²) ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu potrebno je primijeniti jednu četvrtinu preporučene doze alogliptina i sitagliptina. Saksagliptin se ne preporučuje u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza. Preporučena doza vildagliptina u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnoj fazi bubrežne bolesti je polovina doze jednom/dan (inače se primjenjuje dva puta/dan). Sve navedene manje doze nisu prisutne na našem tržištu što onemogućuje primjenu svih supstancija u bubrežnom zatajenju.

Inhibitori glukozidaze - akarboza

Radi se o lijekovima koji onemogućuju apsorpciju glukoze u crijevima. U tankom crijevu škrob se razgrađuje uz pomoć amilaze u oligosaharide, a oligosaharidi enzimima koji su vezani uz membranu i nazivaju se glukozidaze, u glukozu. Inhibitori α -glukozidaze zaustavljaju proces digestije na razini oligosaharida u crijevima, tj. produljuju apsorpciju sve do ileuma. Na našem tržištu je dostupna akarboza. Kontraindicirana je u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (eGFR manji do 30 mL/min/1,73) (17). Kako akarboza nije potentan hipoglikemik, uzima se oralno tri puta na dan pred obrok i ima probavne nuspojave pa se ne koristi često.

Inzulinska terapija

Svoj učinak u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i masti inzulin ostvaruje aktivacijom specifičnih inzulinskih receptora, apsorpcijom glukoze iz krvotoka u mišićne i masne stanice te inhibicijom jetrene produkcije glukoze. Široku kliničku uporabu inzulina danas omogućuje njegova proizvodnja korištenjem metoda rekombinantne DNA tehnologije. Kratkodjelujući inzulin počinje djelovati nakon pola sata, a najjače mu je djelovanje od pet do osam sati. Ultrakratkodjelujući inzulinski analozi započinju naglo djelovati neposredno nakon primjene i mogu se koristiti prije obroka. Radi se o lispro, aspart inzulinu i glulizinu. Njihov učinak traje tri do pet sati. Srednjedugodjelujući pripravci, kao što je NPH (*Neutral protamin Hagedorn*) inzulin, počinju djelovati nakon sat i pol, a djelovanje traje od 12 h pa sve i do 24 h no kasnije je manje jačine. Analozi dugodjelujućeg inzulina djeluju produljeno s platoonom. Radi se o glarginu i detemiru uz novije inačice kao što su glargin 300 U/mL i glargin biosimilar te degludec. Pokrivaju bazalnu potrebu za inzulinom. Premiješani inzulinski analozi, kao i premiješani humani inzulini, sadrže u sebi dvije komponente: brzodjelujuću koja pokriva potrebu za inzulinom u vrijeme obroka te bazalnu koja pokriva potrebu za inzulinom između obroka.

Egzogeni inzulin se metabolizira bubregom. Kada postoji bubrežno zatajenje njegov je poluživot produljen zbog manje degradacije (18). Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću smanjenjem brzine glomerularne filtracije treba prilagođavati doze inzulina. Kod eGFR od 10-50 mL/min/1,73 m² potrebno je smanjiti dozu inzulina za 25 %, a kod eGFR < 10 mL/min/1,73 m² i do 50 % (19). U osoba koje se liječe hemodijalizom inzulinu se daje prednost pred oralnih hipoglikemicima, no često je potrebno mijenjati režim aplikacije inzulina ovisno o danu s dijalizom ili bez dijalize. Ne postoji jasan obrazac koji tip inzulina primijeniti u osoba s bubrežnim zatajenjem. Naravno, u tipu 1 dijabetesa nastavlja sa s više dnevnih injekcija inzulina koja uključuju bazalni srednjedugo/dugodjelujući inzulin te prandijalni kratko/ultrakratkodjelujući inzulin, no u tipu 2 moguće su sve kombinacije uključujući i kombinaciju s oralnim antidijabeticima ili neinzulinskom supkutanim terapijom dijabetesa.

Praktični pristup bolesniku sa šećernom bolešću i bubrežnim zatajenjem

Napredovanjem bubrežne insuficijencije povećava se i rizik od hipoglikemija. Kako se bubrežna funkcija smanjuje, tako je izbor lijekova u tipu 2 šećerne bolesti manji, a cijevi kontrole manje striktni (20). Šećerna bolest tipa 2 je progresivna i zalihe gušterače se vremenom iscrpljuju pa je u pravilu potrebno povišiti dozu inicijalno uvedenog lijeka, a vrlo često uz prvi lijek dodati i još jedan ili više njih. Navedeno vrijedi i za bolesnike s bubrežnom insuficijencijom. Prvi izbor je i u njih metformin, no oprezno prateći bubrežnu funkciju. Alternativa jest pioglitazon koji također djeluje na inzulinsku rezistenciju, no kako izaziva retenciju tekućine za njega se u višim stupnjevima bubrežnog zatajenja teško odlučuje. Ako se želi djelovati na prandijalnu komponentu glikemije u terapiju je moguće uvesti sulfonilureju, glinide, inhibitore DPP4 ili inkretinske analoge. Pri izboru tipa sulfonilureje daje se prednost gliklazidu, a u završnim stupnjevima bubrežnog zatajenja zbog minimalne ekskrecije bubregom glikvidonu. Od DPP4 inhibitora izdvaja se linagliptin koji se ne izlučuje bubregom te me se ne treba prilagođavati dozu. U višim stupnjevima bubrežnog zatajenja GLP1 analozi se ne koriste. U tipu 2 šećerne bolesti s bubrežnom insuficijencijom dopuštene su sve inzulinske sheme. Vjerojatno je najjednostavnije započeti liječenje jednom dozom bazalnog inzulina te ga kombinirati s oralnim hipoglikemicima (ili neinzulinskom supkutanim terapijom) koji su u tom stupnju zatajenja dozvoljeni. Ako takva terapija nije dovoljna dodaje se i prandijalni inzulin. Bolesniku koji se liječi od tipa 1 šećerne bolesti potrebno je prilagođavati doze inzulina postojećem stanju, modificirati omjerene bazalnih i prandijalnih inzulina te educirati o potrebi učestalijih samokontrola.

ZAKLJUČAK

Kod oboljelih od šećerne bolesti s oštećenjem bubrega ciljevi glikemije se postavljaju individualno, no u pravilu su manje striktni nego u onih osoba koje nemaju razvijene kronične komplikacije. Veći se naglasak stavlja na sigurnost terapije. U završnim stupnjevima bubrežnog zatajenja te u liječenih hemodijalizom vrijednost HbA1c ne korelira u potpunosti vrijednostima glikemije te se mora opreznije interpretirati (21).

L I T E R A T U R A

1. Brownlee M. Banting Lecture 2004: The Pathobiology of Diabetic Complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-25.

2. U.S. Renal Data System, USRDS 2006 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006. Dostupno na mreži <http://www.usrds.org>. Pristupljeno stranici 1.9.2016.

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.

4. Bodmer M, Meier C. Metformin, sulphonylureas and other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-91.

5. Lipska LJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-7.

6. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007; 298: 1180-8.

7. Balaji V, Seshiah V, Ashtalakshmi G, Ramanan SG, Janarthanakani M. A retrospective study on finding correlation of pioglitazone and incidences of bladder cancer in the Indian population. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 425-7.

8. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A i sur. Estimating the effect

of sulphonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia*. 2013; 56: 973-84.

9. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ i sur. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulphonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11-22.

10. Davis TME, Daly F, Walsh JP i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide in Caucasian and Australian Aborigines with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 223-30.

11. Badian M, Korn A, Lehr KH, Malerczyk V, Waldhäusl W. Absolute bioavailability of glimepiride after oral administration. *Drug Metabol Drug Interact* 1994; 11: 331-9.

12. Malaisse WJ. Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D* 2006; 7: 331-7.

13. Bloomgarden Z. Sodium glucose transporter 2 inhibition: a new approach to diabetes treatment. *J Diabetes*. 2013; 5: 225-7.

14. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009; 75: 1272-7.

15. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8: 330-9.

16. St Hilare R, Costello H. Prescriber beware: report of adverse effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in a patient with contraindication. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 604.

17. Lebovitz HE. Alpha glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6: 132-45.

18. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 7: 351-7.

19. Shrishrimal K, Hart P, Michota F. Managing diabetes in hemodialysis patients: Observations and recommendations. *Cleve Clin J Med* 2009; 11: 649-55.

20. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-5.

21. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 297-307.

SUMMARY

GLYCEMIC CONTROL IN DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE – HOW TO CHOOSE HYPOGLYCEMIC AGENT?

M. BARETIĆ and V. BRALIĆ LANG¹

University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb University Hospital Center, Clinical Department of Internal Medicine and ¹Valerija Bralić Lang Family Medicine Office, Zagreb, Croatia

The management of hyperglycemia in patients with chronic kidney disease (CKD) is complex, and the goals and methods regarding glycemic control are not clearly defined. Although aggressive glycemic control seems to be advantageous in early diabetic nephropathy, outcome data supporting tight glycemic control in patients with advanced CKD are lacking. Challenges in the management of such patients include monitoring difficulties and the complexity of available treatments. In this article, we review the current treatment options for patients with diabetes and CKD discussing all hypoglycemic agents that currently are available, as well as insulin, along with their indications and contraindications. The aim is to provide useful information to family physicians when deciding on individualized glycemic goals and appropriate therapy for patients with early or end stages of CKD.

Key words: diabetes mellitus, glycemic control, chronic kidney disease, hypoglycemic agents

OSOBITOSTI PREHRANE BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

NINA BAŠIĆ-MARKOVIĆ, IVANA ŠUTIĆ, BRANISLAVA POPOVIĆ, ROBERTA MARKOVIĆ*
i JASNA VUČAK¹

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Rijeka i

¹Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Jasna Vučak, Sukošan, Hrvatska

Zbog sve većeg broja, bubrežne bolesti su postale značajan javno zdravstveni problem. Slabljenjem funkcije bubrega potrebno je postupno uvoditi promjene u prehrani. Cilj rada je istražiti odgovarajući pristup u prehrani bolesnika oboljelih od kronične bubrežne bolesti (KBB) unutar zadnjih 10 godina koji bi mogao pridonijeti usporenju progresije bolesti. Preporuke prehrane su individualne za svakog bolesnika, a razlikuju se i u istog bolesnika ovisno o fazi bubrežne bolesti. Posebnu pozornost treba obratiti pravilnom unosu makronutrijenata (proteina, ugljikohidrata i masnoća), mikronutrijenata (natrija, kalija, kalcija, fosfora, cinka, selena, različitih vitamina), te vode. U novootkrivenih bolesnika neophodno je učiniti procjenu statusa uhranjenosti i energetske potrebe. Proteinsko energetska pothranjenost, gubitak mišićne mase i kaheksija snažni su prediktori mortaliteta u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Usporedbom različitih prehranbenih pristupa u svakodnevnom životu oboljeloga od KBB najučinkovitijim se pokazao mediteranski način prehrane, koji ima važan preventivni utjecaj na bubrežnu funkciju i smanjenje progresije same bolesti. Zaključujemo da preventivnim mjerama, pravilnim prepoznavanjem i ranom intervencijom možemo povećati preživljavanje bolesnika i poboljšati kvalitetu života. Mediteranska prehrana prilagođena pojedinim fazama KBB potvrdila se kao najbolji izbor u pristupu oboljelom od KBB.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, makronutrijenti, mikronutrijenti, prehrana

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Nina Bašić Marković, dr. med.
Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet
Sveučilište u Rijeci
E-pošta: nina.basic@hi.t-com.hr

UVOD

Kronična bubrežna bolest je učestala, a slabljenjem funkcije bubrega potrebno je postupno uvoditi promjene u prehrani. Preventivnim mjerama i ranim prepoznavanjem oštećenja bubrežne funkcije, možemo povećati preživljenje i poboljšati kvalitetu života bolesnika (1). Liječnici uključeni u skrb bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) pokušavaju odgovarajućim pristupom usporiti napredovanje bolesti (1). Bubrezi imaju ekskrecijsku, endokrinu i metaboličku funkciju. Ekskrecijska funkcija regulira sastav i volumen tjelesnih tekućina, izlučuju se krajnji produkti metabolizma, elektroliti i voda. Endokrinom funkcijom bubreg stvara kalcitriol, aktivni metabolit vitamina D3, eritropoetin, renin, prostaglandin, kinin. Metabolička funkcija bubrega sastoji se u razgradnji

određenih bioloških tvari i lijekova, te inaktivaciji hormona (inzulina i gastrina) (2). Smanjivanjem glomerularne filtracije (GF) nakupljaju se kreatinin i ureja. Zbog oštećenja funkcije bubrežnih kanalića povećava se koncentracija vodikovih iona, mokraćne kiseline, fosfata, sulfata. Razvoj bubrežnog zatajenja uvjetuje nakupljanje fenola, organskih kiselina, različitih peptida i elemenata u tragovima (aluminij, cink i bakar). Smanjena proizvodnja eritropoetina glavni je uzrok anemije bubrežnih bolesnika, koja umanjuje kvalitetu života, povećava pobolijevanje i smrtnost bolesnika. Smanjena sinteza aktivnog vitamina D3 uvjetuje nižu koncentraciju kalcija u serumu, te doprinosi razvoju hiperparatiroidizma. Uremija pogoduje razvoju inzulinske rezistencije, te rezistencije na čimbenik rasta sličan inzulinu (engl. *insulin like growth factor 1* – IGF1) (3).

*Medicinski fakultet Rijeka, student 6. godine

Cilj rada je istražiti koje su osobitosti prehrane bolesnika oboljelih od kronične bubrežne bolesti s posebnim osvrtom na dijetetske mjere koje bi mogle pridonijeti usporenju progresije bolesti.

RASPRAVA

Energetske potrebe i procjena uhranjenosti

Energetske potrebe bolesnika s KBB odgovaraju onima zdravog čovjeka. Smanjivanjem GF ispod 25 mL/min, bolesnici obično smanje unos energije zbog postupnog razvoja anoreksije. Prevalencija pothranjenosti kroničnih bubrežnih bolesnika je različita, ali većina istraživanja je utvrdila da oko 40 % bolesnika liječenih dijalizom ima određeni stupanj pothranjenosti (4). Procjenu uhranjenosti treba provesti kod svih novodijagnosticiranih bolesnika i na početku dijalize. Praćenje stabilnog bubrežnog bolesnika uključuje procjenu uhranjenosti jednom godišnje, a bolesnika na dijalizi dva puta godišnje, pri čemu se određuju i rutinski biokemijski nalazi, elektroforeza proteina, tjelesna masa (3). Pri procjeni unosa prehrambenih tvari važno je obratiti pozornost na apetit bolesnika, kvantitativan i kvalitativan unos hrane i vode, te tadašnje prehrambene navike. Gubitak tjelesne mase za >5-10 %, je čimbenik rizika za razvoj pothranjenosti (5). Indeks tjelesne mase pokazuje omjer visine i tjelesne mase pojedinca, ali u bolesnika s uremijom neophodno je poznavanje konstitucije tijela, udjela masnog tkiva i mišićne mase. Proteinsko-energetska pothranjenost (PEP) česta je u bolesnika s KBB, a tijekom pogoršanja bubrežne funkcije i razvoja uremijskog sindroma pogoršava se i nutritivni status bolesnika. PEP, sarkopenija, kaheksija su snažni prediktori mortaliteta u KBB. Gubitak mišićne mase značajnije je povezan s nepoželjnim ishodima bolesti u odnosu na gubitak masnog tkiva. Pothranjenost u KBB posljedica je hiperkatabolizma, uremičnih toksina, malnutricije i upale. U uznapredovaloj KBB, suplementi bikarbonata mogu poboljšati anaboličke učinke smanjujući laktatnu acidozu (7). Prevalencija PEP u ranim do umjerenim stadijima KBB iznosi 20-25 % i raste s progresijom KBB zbog aktivacije proinflamatornih citokina, te uremičkih metabolita koji uzrokuju gubitak apetita. Napredovanjem uremične faze bolesti kod bolesnika s nepravilnom prehranom povećava se koncentracija fosfora i kalija razvija se oksidativni stres, endotelna disfunkcija, intersticijska fibroza, sarkopenija, pogoršanje proteinurije. Ovo stanje naziva se uremična malnutricija (8). Stanja koja zahtijevaju veći unos proteina od preporučenih doza u bolesnika s KBB i PEP su: infekcije (ulceracije, dijabetičko stopalo), obilna proteinurija, velika krvarenja (menstrualno krvarenje), mučnina, povraćanje, te dijareja. Pretile osobe s KBB

imaju bolju prognozu bolesti zbog veće mišićne mase i boljeg nutritivnog statusa (7). Nije preporučljiv indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m², te se nastoji postići postepeni gubitak tjelesne mase koji neće ugroziti zdravlje bolesnika. Gubitak prekomjerne tjelesne mase od svega 10 %, smanjuje rizik od smrtnog ishoda za 30-40 %, mogućnost obolijevanja od šećerne bolesti za 50 %, razinu ukupnog kolesterola za 10%, a triglicerida za 30 % (3,7). Razina serumskog albumina često se koristi u kliničkim istraživanjima za praćenje uhranjenosti bolesnika s KBB. Poluživot albumina iznosi 14-20 dana, volumen njegove preraspodjele je velik, te je albumin kasni pokazatelj uhranjenosti (9).

Opće prehrambene smjernice

Prehrambene preporuke su individualne za svakog bolesnika i razlikuju se tijekom bolesti ovisno o fazi napredovanja bolesti.

Smjernice Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora jasno definiraju ciljeve primjene dijetalnih mjera u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem (10). Cilj primjene dijetalnih mjera u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem je:

1. Osigurati dovoljno proteina uključujući potrebe za esencijalnim aminokiselinama kako bi se postigla pozitivna ravnoteža dušika i preveniralo nagomilavanje otpadnih produkata;
2. Osigurati adekvatan kalorijski unos sprječavajući time razgradnju mišićnog tkiva;
3. Ograničiti unos soli zbog bolje kontrole krvnog tlaka, osjećaja žeđi i stvaranja edema;
4. Kontrolirati unos kalija sprječavajući hiperkalijemiju i srčane aritmije;
5. Kontrolirati unos tekućine sprječavajući nakupljanje vode i nastanak edema;
6. Regulirati ravnotežu kalcija i fosfora u krvi prevenirajući nastanak koštane bolesti, odlaganja kalcija u srcu, krvnim žilama i oko zglobova.

Smjernice za prehranu bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću u razdoblju predijalize

Glavni ciljevi u terapiji predijaliziranih bolesnika su smanjivanje simptoma uremije, odgađanje dijalize i poboljšavanje kvalitete života, što uz konvencionalnu terapiju uključuje i promjene u prehrani. Preporuka unosa proteina za zdravu osobu iznosi 1 g/kg tjelesne mase, a kod zatajenja bubrega ograničava se na 0,6

g/kg tjelesne mase (11). Hrana biljnog podrijetla sadrži manje proteina (najviše ih ima u grahu, grašku, leći, soji). U osoba koje češće u prehrani koriste takve namirnice, te u bolesnika s poteškoćama u žvakanju i lošim dentalnim zdravljem, kao i u starijih bolesnika potrebno je uvesti poseban proteinski nadomjestak (12). Povišena koncentracija kiselina (zbog povećanog unosa namirnica životinjskog podrijetla) povezana je s progresijom KBB, acidoza potiče katabolizam skeletnih mišića, inhibira sintezu albumina (6,12). Oštećeni bubreg gubi sposobnost održavanja potrebne količine vode u organizmu, te unos tekućine treba prilagoditi količini urina koji se izluči tijekom 24 sata (upozoriti bolesnika na količinu voća i variva koje sadrži puno vode). Napredovanjem bolesti mijenja se koncentracija pojedinih minerala u krvi koje bubrezi ne mogu odstraniti, s posljedičnim stanjima navedenim u tablici 1 (12).

Tablica 1.

Najčešći poremećaji u bolesnika s KBB (predijaliza) nastalih zbog promjene koncentracije minerala (prilagođeno prema Bašić-Jukić N, Rački S, Kes P. i sur., 2014.)

Minerali	Poremećaji	Namirnice
Hiperkalijemija	srčana aritrija	banane, naranče, rajčice, šljiva, krumpir, lubenica, grašak, blitva, čokolada, meso, morski plodovi, mlijeko, orašasti plodovi.
Hiperkalcijemija	zastoj srca, povećana kontrakcija	meso, mlijeko i mliječni proizvodi, jaja,
Hiperfosfatemija	taloženje na kostima, mišićima i krvnim žilama	meso, mliječni proizvodi, jaja
Hipomagnezemija	veća produkcija upalnih i proaterogenih citokina u endotelnim stanicama, progresija bolesti	zeleno lisnato povrće, banane, alge, mahunarke, integralne žitarice

Dijetetske mjere povezane s KBB uključuju reguliranje unosa natrija. Potreba za natrijem iznosi 1000 mg/dan, ali prerađena i rafinirana hrana sadrži znatno veće količine soli (i do 5000 mg), stoga je potrebno upozoriti bolesnike na značajnu restrikciju (12). PTH i kalcitrol (aktivni metabolit vitamina D), dva su osnovna hormona koja održavaju ravnotežu kalcija i fosfora. U ranoj fazi bolesti bubrezi nisu u mogućnosti odstraniti dovoljno kalcija iz organizma pa raste razina fosfora, koji se taloži na kostima, mišićima i krvnim žilama. Tako se potiče izlučivanje PTH, koji posljedično uzrokuje smanjenu produkciju kalcitrola, sekundarni hiperparatiroidizam, osteoporoza, malaksalost, svrbež, nesanicu. U slučaju blagog do umjerenog zatajenja bubrega, reapsorpcija kalcija u intestinalnom sustavu se ne razlikuje od normalne. Napredovanjem bolesti apsorpcija se smanjuje, bez obzira na povećano lučenje paratiroidnog hormona. Unos kalcija ne smije biti veći od 2.000 mg/dan (13). Unos šećera, osobito fruktoze, povećava rizik za KBB. Prolongirani unos

veće količine fruktoze izaziva inzulinsku rezistenciju, porast tjelesne težine s visceralnom debljinom, hipertrigliceridemiju i postprandijsku dislipidemiju. Ako se bolesnicima u drugom i trećem stadiju KBB smanji unos fruktoze tijekom 6 tjedana smanjuju se upalni pokazatelji, razina inzulina, te arterijski tlak. Konzumacija dvaju ili više zaslađenih pića/dan pogoršava stanje glomerularne filtracije, proteinuriju, te povećava rizik stvaranja bubrežnih kamenaca i gihta (14). Prirodni izvor ugljikohidrata umjesto rafiniranog šećera je med. Potvrđena su njegova antibakterijska, antivirusna, antioksidativna, antitumorska i antiinflamatorna djelovanja (15,16). Prehrana bolesnika u ranijim stadijima KBB praćena je i nedostatkom željeza, vitamina B6, B12, folata. Zbog smanjene bubrežne funkcije povećava se toksičnost aditiva i pesticida iz hrane, zbog nemogućnosti njihova pravodobnog izlučivanja (17).

Smjernice za prehranu bolesnika u kojih se provodi hemodijaliza

Zbog metaboličkih i endokrinih poremećaja u uremiji neki bolesnici imaju smanjen apetit i spontano unose manje hrane i energije. Preporučeni dnevni unos energije je 2400-2600 kcal, tj. za osobe do 60 godina života 35 kcal/kg tjelesne mase/dan, a za starije od 60 godina 30-35 kcal/kg/dan (3). Hranu treba podijeliti u pet do šest manjih obroka, potrebno je povećati unos visokovrijednih proteina, vlaknaste hrane, krute hrane, smanjiti unos juha, umaka i sokova, zasićenih masnoća, jednostavnih šećera, soli te konzerviranih proizvoda. Na početku liječenja hemodijalizom savjetuje se povećani unos proteina do 1,2 g/kg tjelesne mase. Niži unos proteina povećava rizik mortaliteta (7). Prirast na težini između dva ciklusa hemodijalize ne smije biti veći od dva do tri kg tjelesne mase. Udio ugljikohidrata u osoba liječenih hemodijalizom treba biti 45-55% dnevnog energijskog unosa. Veliki broj ovih bolesnika su dijabetičari. U Sjedinjenim Američkim Državama više od polovine novo dijaliziranih osoba su dijabetičari. S obzirom na restrikciju u njihovoj prehrani razvija se tzv "burnout" diabetes, koji zahtijeva prilagodbu doze inzulina i oralnih hipoglikemika, sa ciljem smanjivanja oscilacija u tjelesnoj masi i učestalih hipoglikemija (18). Neophodno je pratiti unos natrija zbog posljedičnog povećanja tjelesne mase, razina kalija ne smije prelaziti 6 mmol/L. Ravnoteža kalcija u dijaliziranih bolesnika ovisna je samo o prehrani i uzimanju nadomjestka vitamina D i preparata koji vežu fosfat (3). Zbog sprječavanja hiperfosfatemije predlaže se uzimanje preparata za vezivanja fosfora (12). Nerijetko se u dijaliziranih bolesnika razvije deficit vitamina uz posljedična stanja navedena u tablici 2 (prilagođeno prema Bašić-Jukić N, Rački S, Kes P. i sur., 2014).

Tablica 2.
Najčešći poremećaji u hemodijaliziranih bolesnika nastalih
zbog promjene koncentracije minerala i vitamina

Minerali	Poremećaji	Nadoknada
Cink	Anoreksija, proljev, kožne promjene	Cink sulfat 2,2 mg/dan
Selen	Bolovi i slabost mišića, progresivna kardiomiopatija	Selenati
Vitamin B6	Funkcija imunskog sustava	10 mg/dan, integralna riža, tuna, puretina i piletina, sjemenke suncokreta, suhe šljive
Vitamin D, E, vitamini skupine B (B1, B9 i B12)	Anemija, klasični znakovi pojedinih hipovitaminoza	
Vitamin C	Krvarenje iz desni	75-90 mg/dan

Smjernice za prehranu bolesnika u kojih se provodi peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza (PD) koristi trbušnu maramicu (peritonej) kao dijalizator, te postaje filter koji preuzima bubrežnu funkciju. Ova metoda nadomjesnog liječenja sve je popularnija jer je jednostavna, može se izvoditi kod kuće, bolesnik aktivno sudjeluje u liječenju. Suradljivost bolesnika je veća jer su i restrikcije u prehrani blaže. Prehrana za bolesnike na PD sadrži nešto veću količinu bjelancevina (1,5 g/kg tjelesne mase) zbog većeg gubitka proteina kroz peritonej (19). Premda bolesnici na peritonejskoj dijalizi imaju manje ograničenja, poželjno je prilagoditi unos tekućine, za održavanje stalne tjelesne težine ne treba odstranjivati više od 1,5 L/dan. Moguća posljedična hipoproteinemija, dislipidemija, poremećaj u omjeru kalcija i fosfata, razvoj anemije, sekundarne arterijske hipertenzije imaju veliki utjecaj na ubrzanje procesa ateroskleroze i nastanak kardiovaskularnih bolesti (20). Dio dnevnog unosa ugljikohidrata u bolesnika na PD dobiva se apsorpcijom glukoze iz peritonejske šupljine koja oscilira, a procjenjuje se da iznosi oko 100-200 g/dan. Apsorbirana glukoza čini približno 15 % ukupnih dnevnih kalorijskih potreba, što je osobito važno u dijabetičara (21). Unos kolesterola ne bi trebao biti veći od 300 mg/dan, preporučeni dnevni unos kalija je 4000 mg, a natrija 3000 mg. Studija o povezanost prehrane i upalnih stanja u osoba na PD ukazala je da je 50 % bolesnika imalo neadekvatan unos mikronutrijenata, osobito željeza, cinka, kalcija, vitamina A, B6, C, nijacina i folne kiseline. Niži unos ovih tvari doprinosi razvoju malnutricije i upale, te anemije, anoreksije, kardiovaskularnih smetnji i seksualne disfunkcije (22,23).

Mediterranska prehrana u bolesnika sa KBB

Prehrambene navike stanovništva u razvijenim zemljama Zapada karakterizira povećani unos prerađene i rafinirane hrane s visokim udjelom šećera, soli,

masnoća i proteina iz crvenog mesa, što je čimbenik rizika za razvoj kronične upale. Ovakav način prehrane posljedično uvjetuje razvoj dislipidemije, oksidativnog stresa, stvara sistemnu upalu i poremećaj regulacije kortikosteroida u razvoju KBB. Povećana razina aldosterona ima proinflammatory i profibrotički učinak na bubrege i druga tkiva, te izaziva endotelnu disfunkciju (24). Prehrana bolesnika s hipertenzijom (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension* - DASH), preporuča se u bolesnika u ranijim fazama KBB. DASH pristup karakterizira povećani unos voća i povrća, cjelovitih žitarica, ribe, mesa peradi, namirnica sa smanjenim udjelom masnoća, te zrna i orašastih plodova (13). Smanjen je unos natrija, zaslađivača, masnoća i crvenog mesa. Međutim, ova dijeta uključuje povećani unos proteina, kalija i fosfata te se ne preporučuje bolesnicima s uznapredovalim stadijima KBB (26). Tradicionalna mediteranska prehrana uključuje povećani unos sezonskog povrća i voća, žitarica, orašastih plodova i ribe uz maslinovo ulje i umjerenu količinu crvenog vina, a smanjen unos crvenog mesa. Dokazan je njen preventivni kardiovaskularni učinak, a pokazao se i preventivni utjecaj na bubrežnu funkciju te smanjeni rizik za nastanak KBB (3). U tradicionalnoj mediteranskoj prehrani 35-40 % energetskeg unosa potiče od masnoća, posebice od mononezasićenih masnih kiselina iz maslinovog ulja i polinezasićenih masnih kiselina iz omega-3 skupine (riba, žumanjak, divlje autohtone biljke). Unatoč zastupljenosti soli (kapari, masline, incuni i sir), mediteranska dijeta poboljšava bubrežnu cirkulaciju i snižava indeks renalne rezistencije. To upućuje da je kombinacija prehrambenih faktora odgovorna za protektivni učinak (24,25).

Povezanost prehrane i upale

Dijetalna prehrana može utjecati na funkciju bubrega. Protuupalni nutrijenti (vitamini, vlakna, višestruko nezasićene masne kiseline) poboljšavaju bubrežnu funkciju i smanjuju rizik od albuminurije. Nutrijenti za koje se pretpostavlja da imaju proinflammatory učinak (šećer i zasićene masne kiseline) povezani su s pogoršanjem bubrežne funkcije. Ravnoteža između unosa anti i proinflammatory nutrijenata utječe na razinu sistemske upale (23.) U bolesnika s KBB povećan je kardiovaskularni pobol i smrtnost, već od ranih stadija bolesti. Prevalencija malnutricije, upale i ubrzane ateroskleroze je visoka. Niskoproteinska dijeta (NPD) koja osigurava unos proteina iz povrća, preporučuje se bolesnicima u 3. i 4. stadiju KBB (kad je GF ispod 60 mL/min/1,73 m²) (27).

Kronična metabolička acidoza negativno utječe na brojne organske funkcije, uvjetuje razgradnju mišića, usporeni rast, inzulinsku rezistenciju i progresiju zatajenja bubrega. Izravno potiče resorpciju kostiju i

proizvodnju vitamina D (28). Prehrana u KBB siromašna biljnim vlaknima i simbiotskim mikroorganizmima (koja se preporuča zbog smanjenja unosa kalija i fosfora) može utjecati na povećani rast crijevnih bakterija koje proizvode uremične toksine i molekule kresila i indoksila. Prisutnost ovih bakterija u korelaciji je s povećanim C reaktivnim proteinom (CRP), interleukinom-6 i D-laktatom koji su značajni za nastanak sindroma polupropusnih crijeva. Endotoksin iz staničnog zida gram-negativnih bakterija, mjerljiv je u krvi dijaliziranih bolesnika, u korelaciji je sa sistemskom upalom, uz odsutnost kliničkih znakova infekcije. Unos biljnih vlakana, jogurta ili sira bogatog probioticima, uz istovremeno uzimanje preparata za smanjivanje kalija i fosfora, može uvelike doprinijeti balansu crijevne mikroflore, te mjerljivom smanjenju upalnih pokazatelja. Istraživanje o uzimanje probiotika *S. thermophilus*, *L. acidophilus* i *B. longum* (u trajanju od 6 mjeseci) u bolesnika sa 3. i 4. stadijem KBB pokazala su značajno smanjivanje ureje i amonijaka u krvi, te poboljšanje kvalitete života bolesnika (29).

Završne produkte glikolizacije (engl. *advanced glycation end products*–AGEs) čini heterogena skupina spojeva koja povećava oksidativni stres i kroničnu subkliničku upalu. AGE endogenog podrijetla nastaju zbog hiperglikemije u bolesnika s šećernom bolesti, a oni egzogenog podrijetla u hrani koju bolesnik konzumira. Bubrezi imaju značajnu ulogu u ekskreciji i katabolizmu završnih produkata glikolizacije. Svaka promjena koja umanjuje funkciju bubrega vodi nakupljanju AGE u organizmu, utječe na endotelnu disfunkciju i posljedično na razvoj kardiovaskularnih bolesti. Konvencionalna hemodijaliza nije učinkovita u pročišćavanju organizma od AGE, dok se peritonejska dijaliza pokazala učinkovitijom. U bolesnika s KBB koji su tijekom četiri tjedna smanjili unos AGE produkata, zabilježen je pad ekstra- i intracelularnih biljega upale, oksidativnog stresa, te smanjenje tumor nekrotizirajućeg faktora za oko 50 %. Veća količina AGE nalazi se u mesu i mesnim prerađevinama. Hrana koja se pirja ili kuha na pari, na nižim temperaturama, prikladnija je od hrane pripremljene pečenjem, roštiljanjem i sl. Ako se prethodno marinira limunovim sokom ili octom, smanjuje se udio AGE (30). Ovakav način pripreme je značajka mediteranske prehrane. Preporuka za smanjivanje utjecaja AGE je mnogostruka: 1. smanjiti egzogeni unos, 2. povećati unos hrane za koju se zna da u organizmu smanjuje udio AGE (smeđa riža i gljive), 3. povećati unos antioksidansa iz hrane, 4. uvesti u prehranu začine koji poboljšavaju okus hrane, a imaju i antiglikolizirajuće djelovanje poput kurkume, cimeta, peršina, timijana i klinčića te 5. izbjegavati pušenje, jer ono značajno povećava AGE (25). Povećani unos ugljikohidrata, osobito visokog glikemijskog indeksa, uzrokuje postprandijsku hiperglikemiju. Ona intenzivira oksidativni stres i povećava razinu proin-

flamacijskih citokina i proteinsku glikaciju, što negativno utječe na endotelnu funkciju, vodeći k oštećenju bubrega (21). U prošlom stoljeću značajno se povećala konzumacija biljnih ulja. Konzumacija omega 3 masnih kiselina značajno smanjuje kardiovaskularne bolesti. Povećana konzumacije ribe, što je karakteristika mediteranske prehrane, reducira rizik za KBB za oko 32 %. Suprotno tome, povećanje unosa alfa linolenske kiseline povezano je sa 73 % mogućnosti nastanka KBB. Metabolizam omega 3 masnih kiselina smanjuje sintezu proinflamacijskih čimbenika (11,22). Studija provedena u Švedskoj među starijom populacijom pokazala je kako povećani unos vlakana u prehranu osoba oboljelih od KBB 3. i 4. stadija povezan je s boljom prognozom bolesti. Tako se stimulira rast crijevnih bakterija koje reduciraju serumsku ureju potičući fekalnu ekskreciju akumuliranih otpadnih tvari i amonijaka. To su namirnice najčešće biljnog podrijetla, bogate antioksidansima, vitaminima i proteinima koje smanjuju endogenu produkciju kiselina uzrokujući smanjenje CRP i IL-6 (24). Ova prehrana smanjuje zadržavanje mase u crijevima te se sprječava mogućnost nastanka karcinoma. Prehrana sa smanjenim udjelom vlakana uzrokuje disbiozu i stanje kronične subkliničke upale (21,22). Suradljivost bolesnika može se poboljšati tako da se postavljaju pojedini ciljevi, te bolesnici bivaju otvoreniji u iznošenju svojih problema. Često ovi bolesnici nemaju vremena ni energije za pripremu hrane, te je poželjno osmisliti jednostavnije načine, npr. priprema smrznutih sendviča (16). Treba imati na umu da se žene teže pridržavaju uputa za uvođenje prehrambenih promjena s obzirom da pripremaju hranu i za ostale ukućane. Sve kronične bolesti zahtijevaju prilagodbu životnog stila. U kroničnim bolestima često postoji raskorak između bolesnikovih ciljeva i onih zdravstvenog tima. Veći stupanj morbiditeta i mortaliteta zamijećen je u bolesnika koji se nisu pridržavali zadanih ciljeva. Opsežne promjene u prehrani i životnom stilu su neophodne. Otežano pridržavanje prehrambenih naputaka je ponekad posljedica nepoznavanja sastava namirnica koje su pripremljene ili koje se naručuju u restoranu (16,12).

ZAKLJUČAK

Prehrambene promjene je neophodno uvesti sa slabljenjem funkcije bubrega. Značajnu ulogu ima liječnik obiteljske medicine, jer u bliskom kontaktu prati opće zdravstveno stanje bolesnika, te može utjecati na bolju suradljivost u provođenju prehrambenih promjena. Preporuke su individualne za svakog bolesnika i razlikuju se u pojedinim stadijima bolesti. Potreban je pravilan unos makronutrijenata (proteina, ugljikohidrata i masnoća), mikronutrijenata (natrija, kalija, kalcija, fosfora, cinka, selen, različitih vitamina), te

vode. U novootkrivenih bolesnika potrebna je procjena statusa uhranjenosti i energetske potrebe. Protein-sko energetska pothranjenost, gubitak mišićne mase i kaheksija su snažni prediktori mortaliteta u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Preventivnim mjerama, pravilnim prepoznavanjem i ranom intervencijom možemo povećati preživljenje bolesnika i poboljšati kvalitetu života. Mediteranska prehrana prilagođena pojedinim fazama KBB potvrdila se kao najbolji izbor u pristupu oboljelom od KBB.

L I T E R A T U R A

1. Johns TS, Yee J, Smith-Jules T i sur. Interdisciplinary care clinics in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2015; 16: 161.
2. Galešić K. Anatomija i fiziologija bubrega. U: Petrač i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009, 343-5.
3. Bašić-Jukić N, Rački S, Kes P i sur. Prehrana bolesnika koji se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije. Zagreb: Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju HLZ, 2014, 1-61.
4. Bašić-Jukić N, Rački S, Kes P i sur. 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. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 191-99.
5. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G i sur. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr* 2009; 28:401-14.
6. Čala S, Janković N, Pavlović D, Šprem Ž, Pirički Ž. Prehrana bolesnika sa zatajenjem bubrega. Zagreb: Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju HLZ. 2007, 1-8.
7. Obi Y, Oader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 254-62.
8. 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: 1163-177.
9. Miranda-Díaz AG, Pazarín-Villaseñor L, Yanowsky-Escatell FG, Andrade-Sierra J. Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy with Early Chronic Kidney Disease. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 7047238.
10. Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D, Jakić M i sur. Preporuke za praćenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Lijec Vjesn* 2015; 137: 1-8.
11. Wlodarek D, Glabska D, Rojek-Trebicka J. Assessment of diet in chronic kidney disease female predialysis patients. *Ann Agric and Env Med* 2014; 21: 829-34.
12. Beto JA, Schury KA, Bansal VK. Strategies to promote adherence to nutritional advice in patients with chronic kidney disease: a narrative review and commentary. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 21-33.
13. Banerjee T, Liu Y, Crews DC. Dietary Patterns and CKD Progression. *Blood Purif* 2016; 41: 117-22.
14. Eppenga WL, Kramers C, Derijks HJ i sur. Individualizing Pharmacotherapy in Patients with Renal Impairment: The Validity of the Modification of Diet in Renal Formula in Specific Patient Populations with a Glomerular Filtration Rate below 60 ml/Min. A Systematic Review. *PLoS One* 2015; 10:e 0116403.
15. Campbell D, Weir MR. Defining, Treating, and Understanding Chronic Kidney Disease - A Complex Disorder. *J Clin Hypert* 2015; 17: 514-25.
16. Francis A, Cho Y, Johnson DW. Honey in the Prevention and Treatment of Infection in the CKD Population: A Narrative Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;261425. Published online 2015.
17. Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN i sur. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines? *BMC Nephrol* 2016; 17: 76.
18. Kalantar-Zadeh K, Brown A i sur. Dietary Restriction in Dialysis Patients: Is There Anything Left to Eat? *Semin Dial* 2015; 28: 159-68.
19. Martin del Campo F, Batis-Ruvalcaba C, Gonzales-Espinoza L i sur. Dietary Micronutrient Intake in Peritoneal Dialysis Patients: Relationship with Nutrition and Inflammation Status. *Perit Dial Int* 2012; 32: 183-91.
20. Griva K, Lai AY, Lim HA i sur. Non-adherence in patients on peritoneal dialysis: a systematic review. *PLoS One* 2014;25;9:e89001. doi: 10.1371
21. Jakić M, Stipanić S, Mihaljević D, Lovčić V, Klarić D, Jakić M. Utjecaj glukoze apsorbirane iz dijalizata na prirast tjelesne težine peritonejskom dijalizom liječenih bolesnika. *Lijec Vjesn* 2005; 127: 116-20.
22. Ash S, Campbell KL, Bogard J, Millichamp A. Nutrition Prescription to Achieve Positive Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Nutrients* 2014; 6: 416-51.
23. Xu H, Sjogren P, Arnlov J, Banerjee T i sur. A Proinflammatory Diet Is Associated with Systemic Inflammation and Reduced Kidney Function in Elderly Adults. *Am J Nutr* 2015; 145: 729-35.
24. Odermatt A. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. *Am J Physiol-Renal Physiol* 2011; 301: 919-31.
25. Okreglicka K. Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. *Rocz Pansw Zakl Hig* 2015; 66: 97-105.
26. Tyson CC, Lin PH, Corsino L i sur. Short-term effects of the DASH diet in adults with moderate chronic kidney disease: a pilot feeding study. *Clin Kidney J* 2016; 9: 592-8.
27. Lai S, Molfino A, Coppola B i sur. Effect of personalized dietary intervention on nutritional, metabolic and vascular in-

dices in patients with chronic kidney disease. Eur Rev Medical and Pharmacological Sci 2015; 19: 3351-59.

28. Kanda E, Masumi A, Kuriyama R, Yoshida M, Shiigai T. Dietary Acid Intake and Kidney Disease Progression in the Elderly. Am J Nephrol 2014; 39: 145-52.

29. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. Nephron. 2015; 130: 92-8.

30. Uribarri J, He JC. The Low age Diet: A Neglected Aspect of Clinical Nephrology Practice. Nephron 2015; 130: 48-53.

SUMMARY

DIET CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

N. BAŠIĆ-MARKOVIĆ, I. ŠUTIĆ, B. POPOVIĆ, R. MARKOVIĆ¹ and J. VUČAK²

Department of Family Medicine, Rijeka, ¹University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka and

²Family Medicine Office, Sukošan, Croatia

Because of the increasing number of patients, chronic kidney disease (CKD) has become a significant public health problem. As kidney function decreases, it is necessary to introduce certain dietary modifications. The aim was to investigate what is the appropriate approach to diet of CKD patients, which could contribute to slowing down progression of the disease. Dietary recommendations are individual for each patient, but also vary in the same patient depending on the stage of disease progression because special attention must be paid to appropriate intake of macronutrients (protein, carbohydrates and fats), micronutrients (sodium, potassium, calcium, phosphorus, zinc, selenium, various vitamins), and water. In newly diagnosed patients, it is necessary to assess their nutritional status and energy requirements. It has been shown that protein-energy malnutrition, muscle loss and cachexia are strong predictors of mortality in CKD. Comparing different dietary approaches in everyday life of patients suffering from CKD, it was found that the most effective diet is Mediterranean food style. Studies confirm that Mediterranean diet has a preventive effect on renal function and reduces progression of the disease. Preventive measures, correct identification and early intervention can increase survival of patients and improve their quality of life. Mediterranean diet tailored to individual stages of CKD has been confirmed as the best choice in CKD patients.

Key words: chronic kidney disease, macronutrients, micronutrients, diet

REZISTENTNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA-PRISTUP BOLESNIKU U OBITELJSKOJ MEDICINI

INES DIMINIĆ-LISICA, LEONARDO BUKMIR i IVA LISICA¹

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i

¹Dom zdravlja Primorsko goranske županije, Rijeka, Hrvatska

Povećanje udjela bolesnika s kontroliranom arterijskom hipertenzijom uključuje bolje razumijevanje i sustavan pristup bolesnicima s rezistentnom arterijskom hipertenzijom (RAH). Proteklih desetljeća primijećeno je povećanje prevalencije RAH te je učestalost ovog problema veća i u praksi liječnika obiteljske medicine. Pacijenti s RAH imaju povećanu prevalenciju oštećenja ciljnih organa u odnosu na pacijente koji postižu ciljne vrijednosti arterijskog tlaka te im je rizik od neželjenog kardiovaskularnog događaja (KV) trostruko veći. RAH se definira kao hipertenzija kod koje se unatoč promjenama životnog stila, uzimanju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u punim dozama, od kojih jedan mora biti diuretik, ne postiže zadovoljavajuća kontrola arterijskog tlaka. Prije postavljanja dijagnoze RAH bitno je isključiti prividne uzroke (nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka) te pseudorezistenciju (hipertenziju bijelog ogrtača). Najznačajniji rizični čimbenici za rezistenciju na liječenje su starija životna dob, debljina, pušenje, pretjerani unos soli i alkohola, postojanje hipertrofije lijeve klijetke, kronično bubrežno zatajivanje, dijabetes, neadekvatan barorefleksni luk, kronični stres i pridružena psihička stanja, upotreba nekih lijekova i svi oblici sekundarne hipertenzije. Petina bolesnika s RAH ima primarni aldosteronizam. Opstruktivna apneja u snu (OAS) čest je uzrok RAH, a u literaturi se navodi sve veća učestalost. Optimalno liječenje uključuje kombinaciju tri lijeka od kojih je jedan diuretik. Upotreba mineralokortikoidnog antagonista kao četvrtog lijeka pokazala je značajnu učinkovitost čak i u bolesnika koji nemaju povišenu razinu aldosterona. Nove invazivne metode liječenja obuhvaćaju renalnu denervaciju i trajnu električnu stimulaciju karotidnog sinusa. Cilj ovog rada je naglasiti važnost RAH kao čimbenika KV rizika te značenja ranog prepoznavanja i liječenja na razini obiteljske medicine kao i pravodobnog upućivanja na daljnje postupke radi liječenja specifičnih oblika RAH.

Ključne riječi: rezistentna arterijska hipertenzija, obiteljska medicina, unaprjeđenje liječenja

Adresa za dopisivanje: Izv. prof. dr. sc. Ines Diminić-Lisica, dr. med.
Ordinacija obiteljske medicine
M. Kontuša 18
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: ines.diminic@medri.uniri.hr

UVOD

Arterijska hipertenzija (AH), najznačajniji neovisni čimbenik kardiovaskularnog (KV) rizika od kojeg u svijetu danas boluje više od milijardu ljudi i nadalje je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema (1). Vodeći je čimbenik prerane smrti i onesposobljenosti širom svijeta (2,3). Povećanje broja bolesnika s kontroliranom hipertenzijom, u sklopu upravljanja tim najznačajnijim neovisnim čimbenikom KV rizika, zahtijeva bolje razumijevanje i jasan pristup bolesnicima s rezistentnom arterijskom hipertenzijom (RAH) na razini primarne zdravstvene zaštite. RAH se definira kao hipertenzija kod koje se unatoč promjenama životnog stila, uzimanju najmanje tri antihipertenzivna

lijeka u punim dozama, od kojih jedan mora biti diuretik, ne postiže zadovoljavajuća kontrola arterijskog tlaka (4,5). RAH se smatra i vrijednost arterijskog tlaka u okviru ciljnih vrijednosti uz upotrebu četiri antihipertenzivna lijeka (5).

Iako je riječ o stanju visokog KV rizika, RAH je nedovoljno prepoznat problem (4). Ovi bolesnici imaju trostruko veći rizik za neželjene KV događaje u odnosu na dobro kontrolirane hipertoničare (6-8). Epidemiološke studije pokazuju da je relativni rizik od moždanog udara, infarkta miokarda, kongestivnog srčanog zatajenja i kronične bubrežne bolesti linearno ovisan o razini povišenja arterijskog tlaka. Pacijenti s RAH imaju povećanu prevalenciju oštećenja ciljnih organa

uključujući zadebljanje intime i medije karotidnih arterija, hipertrofiju lijevog ventrikula, mikroalbuminuriju i leziju retine, u odnosu na pacijente koji postižu ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (6).

Ne postoje precizni epidemiološki podatci ni o incidenciji niti prevalenciji RAH na globalnoj razini (4,9). Proteklih desetljeća primijećeno je povećanje prevalencije RAH, vjerojatno kao posljedica sve većeg udjela pretilih i osoba starije životne dobi te je učestalost ovog problema povećana i u praksi liječnika obiteljske medicine (10). Prevalencija RAH kreće se oko 12-15 %, a po nekim studijama čak i 20 % od ukupne populacije hipertoničara, ali je sudeći prema kliničkoj procjeni taj problem i češći (6,11,12). Rezultati recentnih istraživanja pokazuju i nadalje neadekvatno liječenje RAH (13,14).

Cilj ovog rada je naglasiti važnost RAH kao čimbenika KV rizika te značenje ranog prepoznavanja i liječenja na razini obiteljske medicine kao i pravodobnog upućivanja na daljnje postupke radi liječenja specifičnih oblika RAH.

RASPRAVA

Definicije i pojmovi

Pojam RAH treba jasno razlučiti od pojma loše kontrolirana ili nekontrolirana hipertenzija. Bolesnici s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom su oni koji ne postižu ciljne vrijednosti arterijskog tlaka, ali nisu odgovarajuće liječeni ili ne uzimaju lijekove redovito i na propisani način kao i bolesnici proglašeni rezistentnima zbog neadekvatne tehnike mjerenja. Tada govorimo i o prividnoj RAH. U bolesnika koji zadovoljavaju kriterije definicije za RAH, ali postižu ciljne vrijednosti kod kuće u samomjerenju ili na kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka (KMAT) govorimo o pseudorezistentnoj arterijskoj hipertenziji. Primjer pseudorezistentne hipertenzije je hipertenzija bijelog ogrtača za koju se procjenjuje da je prisutna u 2-5 % svih bolesnika s AH (3,4,15,16).

Pojam refraktorna hipertenzija koristi se u bolesnika koji ne postižu ciljeve niti s pet ili više lijekova, a liječenje ovih bolesnika u domeni je rada specijalista internista, nefrologa i kardiologa u nadležnim ustanovama (3).

Uzroci rezistentne arterijske hipertenzije

Uzroci RAH mogu biti višestruki. Najznačajniji rizični čimbenici za rezistenciju na antihipertenzivno liječenje su starija životna dob, debljina, pušenje, prekomjeren unos natrija hranom, prekomjeren unos alkohola, postojanje hipertrofije lijeve klijetke, kronično

bubrežno zatajivanje, dijabetes, neadekvatan barorefleksni luk, kronični stres (7,17). Komorbidne psihičke bolesti i poremećaji, a osobito depresivni poremećaj, mogu biti uzrok neodgovarajuće regulacije arterijskog tlaka ili RAH (18,19). Uzrok RAH može biti i primjena nekih lijekova kao što su: nesteroidni antireumatici, kortikosteroidi, sredstva stimulacije (kokain, kofein), kontraceptivi, acetilsalicilna kiselina i u manjoj mjeri paracetamol, simpatomimetici, nazalni dekongestivi, ciklosporin, zbog čega treba razmotriti smanjenje doze ili potpuno ukidanje navedenih lijekova (4).

Ako izuzmemo sve prethodno navedene čimbenike kao uzrok treba razmotriti sekundarnu hipertenziju. U podlozi petine bolesnika s RAH je primarni hiperaldosteronizam. Postoji izravna povezanost prekomjernog ili autonomnog izlučivanja aldosterona i mehanizma rezistencije na lijekove u AH. U 2/3 bolesnika s RAH postoji smanjena koncentracija renina u plazmi. Učinak aldosterona nije vezan samo na retenciju natrija nego i na vazokonstriktorni učinak i povećanje žilne čvrstoće (20). Primarni aldosteronizam također je udružen s oštećenom funkcijom barorefleksa, dijelom zbog snižene elastičnosti arterija. Aldosteron uzrokuje oštećenja funkcije krvne žile i putem supresije stvaranja dušičnog oksida (21). Uzrok sekundarne hipertenzije je i danas sve češće dijagnosticirana opstruktivna apneja u snu (OAS), a nalazi se u 1/3 bolesnika s RAH. Ovo stanje dovodi do intermitentne hipoksije povezane s hiperaldosteronizmom, povećanim tonusom simpatikusa, disfunkcijom endotela te upalom, što se smatra patofiziološkom podlogom za razvoj RAH (22). U rezultatima istraživanja hrvatskih autora postotak bolesnika s RAH i sindromom OAS iznosio je 13 %, dok se u literaturi navode i mnogo veće učestalosti (4). Značajan broj bolesnika koji imaju RAH i OAS ima i neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest. Prijašnje studije upućivale su da je najčešći sekundarni uzrok hipertenzije renoparenhimna i renovaskularna bolest. Danas je najčešći uzrok sekundarne hipertenzije udružen sa sindromom OAS (4). Kronična progresivna bolest bubrega povezana je i s debljinom. Među ostalim uzrocima sekundarne hipertenzije su Cushingov sindrom, feokromocitom, hiperparatiroidizam, koarktacija aorte, hipertireoza (9).

U dijelu bolesnika s RAH patofiziološki mehanizam je psihogeni ili neurogeni. Tijekom više od pola stoljeća provedena su brojna istraživanja koja su potvrdila povezanost emocionalnog distresa s povećanjem arterijskog tlaka. Ipak u svim smjernicama većina stručnjaka polazi s pozicije internističkih, nefroloških ili kardioloških spoznaja pri čemu nedostaje važna karika, psihološki aspekt. Cjelovitost prosudbe bolesnika uključujući psihološku procjenu ključna je zadaća obiteljske medicine. Problem AH kao psihosomatske bolesti danas se aktualizira.

Kod identifikacija kliničkih fenotipova AH potencirane psihogenim čimbenicima ističu se četiri podskupine bolesnika: bolesnici s bolestima u kojih je povećan tonus simpatikusa (anksiozni, depresivni poremećaji, ovisnici o alkoholu, bolesnici OAS), bolesnici s RAH, bolesnici s neobjašnjivom AH visokog stupnja, bolesnici s „paroksizmalnom i labilnom“ AH. Kod iznenadnih nastupa AH visokog stupnja sa simptomima glavobolje, znojenja, crvenila i bolova u prsima, iako je uobičajeno pomisliti na sekundarnu hipertenziju u sklopu dijagnoze feokromocitoma, tumor se nađe u samo 1-2 % slučajeva! Objašnjenja za ovakav oblik AH su potisnute emocije. Gotovo u svih pacijenata može se otkriti neuobičajena teška psihološka trauma koju pacijenti najčešće negiraju kao i bilo kakav emocionalni utjecaj te traume na njih (19). Uspješno liječenje paroksizama AH anksioliticima kao i učinkovitost antidepresiva na prevenciju paroksizama AH dodatno potvrđuje postojanje psihogenih čimbenika (23). Pristup liječenju AH temeljen na prepoznavanju psihogenog mehanizma bolesti omogućuje učinkovitije liječenje primjenom specifičnih lijekova.

Procjena bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom u obiteljskoj medicini

U slučajevima kada arterijski tlak nije dobro reguliran bolesnika treba naručivati na mjesečne kontrole te provjeriti uzroke nereguliranosti. Ponajprije treba prepoznati i isključiti daleko najčešći uzrok nereguliranog arterijskog tlaka - nesuradljivost bolesnika. Nesuradljivost bolesnika najznačajniji je uzrok prividne RAH. U procjeni bolesnika s nereguliranom AH potrebno je provjeriti i ispravnost tehnike mjerenja (24).

Suradljivost se pri liječenju lijekovima najviše smanjuje u prvih šest mjeseci nakon početka liječenja te se nastavlja smanjivati u sljedeće četiri godine.

Dobra komunikacija i cjelovita procjena bolesnika uvjet su za poboljšanje suradljivosti.

Najvažniji razlozi koji dovode do nesuradljivosti u liječenju su dvojbe o korisnosti liječenja te neželjeni učinci lijekova (25). Među razlozima nesuradljivosti važan je i problem nedostatne osposobljenosti bolesnika za prihvaćanje dijela odgovornosti za kontrolu kronične bolesti. Pristup liječnika obiteljske medicine utemeljen na principu bolesniku usmjerene skrbi te partnerski odnos u liječenju garancija su suradljivosti (26).

U cilju poboljšanja suradljivosti potrebno je također maksimalno pojednostaviti uzimanje lijekova primjerice propisivanjem lijekova koji se doziraju jednom dnevno. Propisivanje fiksnih kombinacija antihipertenziva osim pojednostavljenog uzimanja umanjuje i nuspojave pojedinih komponenti. Mnoge studije potvrdile su bo-

lju 24-satnu regulaciju arterijskog tlaka u bolesnika koji barem jedan od antihipertenziva uzimaju navečer. Bolesniku je nužno razložno objasniti njegov problem, način uzimanja lijekova i u kojoj dozi te ne opterećivati bolesnika kupnjom lijeka, ako je moguće (3).

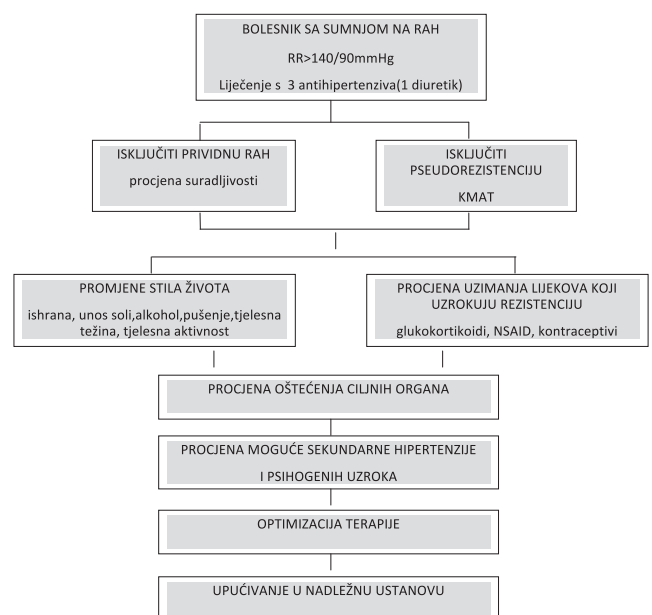
U svrhu unaprjeđenja liječenja bolesnika s AH te detekcije RAH preporučuje se primjena kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka posebice za detekciju hipertenzije bijelog ogrtača te maskirane hipertenzije koja se prema KV rizicima stavlja u rang s RAH (3).

Također je potrebno stalno inzistirati na adekvatnoj prehrani sa smanjenim unosom soli, provjeriti uzimanje alkohola i pušenje te u slučaju preuhranjenosti motivirati bolesnika na redukciju tjelesne težine. Neophodno je razmotriti uzimanje lijekova koji mogu doći u interakciju s antihipertenzivima (glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, kontraceptivi) te propisati lijekove sukladno racionalnoj farmakoterapiji i kliničkim prioritetima. Kod bolesnika s RAH treba istražiti i dokumentirati prisutnost oštećenja ciljnih organa, kao što su hipertrofija lijeve klijetke, retinopatija i bubrežna insuficijencija, te kliničkih KV komplikacija (7).

Potrebno je procijeniti mogućnost hipervolemije pri premaloj dozi diuretika.

Ako se na taj način ne postignu rezultati, treba tražiti prisutnost pridruženih stanja u sklopu sekundarne hipertenzije.

Algoritam zbrinjavanja bolesnika sa sumnjom na RAH u obiteljskoj medicini prikazan je na sl. 1.



Sl. 1. Algoritam zbrinjavanja bolesnika sa sumnjom na rezistentnu arterijsku hipertenziju u obiteljskoj medicini.

Liječenje rezistentne arterijske hipertenzije

Nefarmakološke metode liječenja (pravilna prehrana, tjelesna aktivnost, nepušenje i ustezanje od uzimanja alkohola) početak su liječenja i trajna metoda kombinirana s farmakološkim liječenjem. Farmakološko liječenje RAH zahtijeva upotrebu učinkovitog liječenja s više antihipertenziva različitih mehanizama djelovanja. Brojne studije upućuju na učinkovito liječenje kombiniranjem tiazidskog diuretika s ostalim klasama antihipertenziva (3,16,27). Ovo je osobito važno za RAH jer perzistirajuća intravaskularna retencija volumena često uzrokuje rezistenciju na antihipertenzivno liječenje (16). Prema tome, liječenje s tri antihipertenziva mora uključivati tiazidni diuretik ako bolesnik nema kontraindikacije (17). Kod uznapredovale bubrežne bolesti tiazidski diuretik zamjenjuje se diuretikom Henleove petlje. U novije vrijeme neki autori predlažu, u pacijenata s RAH, terapijski režim kombinacijom diuretika uvođenjem nove paradigme sekvencijske blokade nefrona, postupnim dodavanjem niskih doza diuretika s djelovanjem na različite segmente nefrona (spironolakton - sabirni kanalčić i kortikalni dio sabirne cijevi, furosemid - uzlazni krak Henleove petlje, hidroklortiazid - distalni tubul, aldosteron - nezavisni blokator, amilorid - kortikalni dio sabirne cijevi). Ovaj pristup pokazao je ohrabrujuće rezultate te ako se potvrdi, mogao bi smanjiti prevalenciju RAH za dodatnih 5-6 % (28).

Ako i nakon temeljitih kliničkih pretraga postoji RAH uz standardni pristup liječenju, dodatno značajno sniženje arterijskog tlaka postiže se dodavanjem antagonista aldosterona (kao četvrtog lijeka u antihipertenzivnoj terapiji) (4). Dodatak mineralokortikoidnog antagonista učinkovit je način liječenja RAH čak i u bolesnika koji nemaju povišenu razinu aldosterona, uz neophodno češće kontroliranje razine kalija u serumu (7,27,29). Pобољшanje regulacije može se postići i uvođenjem alfa-1 blokatora doksazosina te povećanjem doze diuretika (27).

Svi dijagnosticirani sekundarni uzroci AH moraju biti liječeni na pravilan način.

U bolesnika sa psihogeno uzrokovanom AH osim specifičnih lijekova anksiolitika i antidepresiva, među antihipertenzivima najbolji učinak postiže se kombinacijom alfa i beta blokatora (19). Dolaze u obzir i druge klase lijekova, lijekovi koji djeluju centralno (u Hrvatskoj su registrirani moksonidin i urapidil) i izravni vazodilatatori.

Nove invazivne metode liječenja obuhvaćaju renalnu denervaciju, tj. selektivnu radiofrekventnu ablaciju simpatikusa koji prati renalne arterije (čime se postiže da bubrezi zadržavaju manje soli i tekućine i proizvode

manje renina) i trajnu električnu stimulaciju karotidnog sinusa putem elektrode spojene na implantabilni uređaj (7,28). Obje metode pokazuju dobre rezultate, u dobro odabranih i pogodnih pacijenata.

Dosadašnje studije pokazale su da je u pacijenata podvrgnutih zahvatu prosječno smanjenje arterijskog tlaka od 20/10 mm Hg do 32/12 mm Hg te da je učinak prisutan i 3 godine nakon zahvata (najdulje do sada praćeni pacijenti). Potrebna su ipak daljnja istraživanja i dokazi o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti te je li moguće pomoću renalne denervacije prevenirati hipertenzijom uzrokovana oštećenja ciljnih organa (30,31).

ZAKLJUČAK

Rezistentna arterijska hipertenzija problem je s rastućom učestalosti u svakodnevnoj praksi. RAH treba jasno definirati i odvojiti od pseudorezistentne arterijske hipertenzije. U bolesnika s RAH čest je nalaz hiperaldosteronizma, ekspanzije volumena, pretilosti i OAS, ali i depresije i drugih psihogenih uzroka. U ovih bolesnika neophodne su češće kontrole od uobičajenih, procjena i liječenje svih sekundarnih oblika bolesti. Cjelovitim pristupom i preporučenim algoritmom dijagnostike RAH moguće je povećati udio bolesnika s kontroliranom hipertenzijom, te postići daljnje smanjenje komplikacija i smrtnost od KV bolesti.

LITERATURA

1. Olsen MH, Spencer S. A global perspective on hypertension: a Lancet Commission. *Lancet* 2015; 386: 637-8.
2. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 448-57.
3. Townsend RR, Epstein M. Resistant Hypertension: Insights on Evaluation and Management in the Post-SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Era. *Hypertension* 2016; 68: 1073-80.
4. Prkačin I i sur. Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrežnih bolesnika (I-IV Stadij) je podcijenjena. *Acta Medica Croatica* 2013; 66: 229-32.
5. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension incidence, prevalence and prognosis. *Circulation* 2012; 125: 1594-6.
6. Carey RM. Resistant Hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 746-50.
7. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98: 254-61.
8. Dechend R. JS ISH-ESH-3 Resistant hypertension - a growing challenge. *J Hypertens* 2016; 34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e193.

9. Prkačin I, Balenovic D, Cavrić G, Bartolek D i Bulum T. Važnost sistemskog probira u algoritmu dijagnostike rezistentne hipertenzije. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 111-15.
10. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T i sur. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors-results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Am Soc Hypertens* 2016; 11: 838-46.
11. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ i sur. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
12. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ* 2012; 345: e7473.
13. Hwang AY, Dave C, Smith SM. Trends in Antihypertensive Medication Use Among US Patients With Resistant Hypertension, 2008 to 2014. *Hypertension* 2016; 68: 1349-54.
14. Fontil V, Pletcher MJ, Khanna R, Guzman D, Victor R, Bibbins-Domingo K. Physician underutilization of effective medications for resistant hypertension at office visits in the United States: NAMCS 2006-2010. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 468-76.
15. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. *Nature Rev Nephrol* 2012; 9: 51-8.
16. Ljutić D, Jeličić I. Rezistentna arterijska hipertenzija. *Medicus* 2007; 16: 195-99.
17. Briet M, Bobrie G, Azizi M, Azizi M. Management of resistant hypertension. *Rev Prat* 2013; 63: 681-8.
18. Diminić-Lisica I. Učinak liječenja depresije u hipertenzivnih bolesnika (doktorska disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2007.
19. Mann SJ. Psychosomatic research in hypertension: the lack of impact of decades of research and new directions to consider. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 657-64.
20. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 13-8.
21. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Ann Rev Med* 2013; 64: 233-47.
22. Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ, Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertension* 2013; 2013: 193010.
23. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudo-pheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 12-18.
24. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218-25.
25. Diminić-Lisica I, Petek-Šter M. Arterijska hipertenzija. U: Katić M, Švab I. *Obiteljska medicina (udžbenik)*. Zagreb: Alfa, 2013, 77-91.
26. Dugdale LS, Siegler M, Rubin DT. Medical professionalism and the doctor-patient relationship. *Perspect Biol Med* 2008; 51: 547-53.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23: 3-16.
28. Bobrie G, Frank M, Azizi M i sur. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30: 1656-64.
29. Cinza-Sanjurjo S. [PATHWAY-2 study. Vision of the family physician in the approach of resistant hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc* 2016; 33: 145-49.
30. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA i sur. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clinical cardiology* 2012;(35)9:528-35.
31. Hering D, Mahfoud F, Walton AS i sur. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250-7.

SUMMARY

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION – APPROACH TO PATIENT IN FAMILY MEDICINE

I. DIMINIĆ-LISICA, L. BUKMIR and I. LISICA¹

University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine and

¹Health Center of Primorje-Gorski Kotar County, Rijeka, Croatia

Increasing the proportion of patients with controlled hypertension implies understanding and systematic approach to patients with resistant hypertension. In the past decades, an increase in the prevalence of resistant arterial hypertension (RAH) has been observed and the incidence of this problem is becoming greater in the practice of family physicians. Patients with RAH have a higher prevalence of target organ damage as compared with patients having achieved target blood pressure values, and their risk of an adverse cardiovascular event is tripled. RAH is defined as hypertension in which there is no satisfactory control of blood pressure despite compliance to lifestyle changes and taking at least three drugs in full doses, one of which has to be a diuretic. The most important risk factors for resistance to treatment are older age, obesity, smoking, excessive intake of salt and alcohol, the presence of left ventricular hypertrophy, chronic renal failure, diabetes, inadequate baroreflex pathway, chronic stress and associated mental states, use of some drugs, and all forms of secondary hypertension. One-fifth of patients with RAH have primary aldosteronism. Obstructive sleep apnea is a common cause of RAH, and literature reports point to its increasing frequency. Optimal treatment involves a combination of three drugs, one of which is a diuretic. Use of mineralocorticoid antagonist as the fourth drug has shown significant efficacy even in patients who do not have elevated levels of aldosterone. New invasive methods of treatment include renal denervation and permanent electrical stimulation of the carotid sinus. The aim of this paper is to emphasize the importance of RAH as a cardiovascular risk factor, along with early detection and treatment at the family medicine level and timely referral to additional procedures to treat the specific forms of RAH.

Key words: resistant arterial hypertension, family medicine, improving treatment

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP PACIJENTIMA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU

JASNA VUČAK, ENA VUČAK¹ i INES BALINT²

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Sukošan, ¹Zavod za hitnu medicine Zadarske županije, Zadar i ²Specijalistička ordinacija opće medicine, Strmec Samoborski, Hrvatska

Termin Kronične bubrežne bolesti (KBB) prema dogovorenoj definiciji podrazumijeva urinarnu ekskreciju albumina >30 mg/dan i/ili smanjenje funkcije bubrega definirane kao smanjenje procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² u trajanju dužem od tri mjeseca i prisutnost oštećenja tkiva bubrega dokazano nekom od slikovnih ili histoloških metoda. U razvijenom svijetu prvi uzrok kronične bubrežne bolesti je šećerna bolest, na drugom mjestu je arterijska hipertenzija dok su manje učestale upalne bolesti (glomerulonefritis, intersticijski nefritis) te kongenitalna stanja (policistični bubrezi). Danas je važeća klasifikacija pod akronimom CGA koja uzima u obzir uzrok (*Cause*), glomerularnu filtraciju (*GFR category*) i razinu albuminurije (*Albuminuria category*). Bolesnici s KBB u ranom stadiju gotovo nemaju simptoma tako da bi liječnici obiteljske medicine trebali aktivno tragati za pacijentima koji imaju čimbenike rizika za razvoj KBB. Određivanje stupnja bubrežnog oštećenja je važno zbog različitog pristupa u liječenju, praćenju, očekivanim komplikacijama te edukaciji pacijenata. Kronična bubrežna bolest se zahvaljujući boljim dijagnostičkim metodama i starenju populacije sve češće dijagnosticira. Liječnici obiteljske medicine trebaju poznavati osnovne principe probira i dijagnostike KBB te pratiti pacijenta tijekom njegove bolesti u suradnji s konzultantima na sekundarnoj i tercijarnoj razini zdravstvene zaštite kada se za time ukaže potreba.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, dijagnostika, opća/obiteljska medicina

Adresa za dopisivanje: Jasna Vučak, dr. med.
Specijalistička ordinacija opće medicine Jasna Vučak
Ulica XVIII br 10
23 206 Sukošan, Hrvatska
E-pošta: jasna.vucak@yahoo.com

UVOD

Definicija kronične bubrežne bolesti (KBB) je dogovorena i podrazumijeva urinarnu ekskreciju albumina >30 mg/dan i/ili smanjenje funkcije bubrega definirane kao smanjenje procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² u trajanju dužem od tri mjeseca. Osim navedenog prisutno je i oštećenje tkiva bubrega dokazano nekom od slikovnih ili histoloških metoda (1). KBB je posebno važna zbog opterećenja koje donosi cijelom zdravstvenom sustavu, a posebno kada se uzme u obzir povezanost s bolestima kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog sustava. Bolesnici s KBB u ranom stadiju gotovo nemaju simptoma tako da bi liječnici obiteljske medicine trebali aktivno tragati za pacijentima koji imaju čimbenike rizika za razvoj KBB. Tako bi bilo moguće otkriti bolesnike u ranim stadijima kada adekvatno liječenje može odgoditi napredovanje bolesti. Simptomi se najčešće javljaju u

završnom stadiju KBB kada se razvije uremija i kada su terapijske mogućnosti značajno smanjene (2). Danas važeća klasifikacija pod akronimom CGA uzima u obzir uzrok (*Cause*), glomerularnu filtraciju (*GFR category*) i razinu albuminurije (*Albuminuria category*).

Smatra se da u dobi od 70 godina i više 20 % ljudi ima KBB 3.-5. stupnja. Češće se javlja u žena dok se kod muškaraca obično bilježi brža progresija do bubrežnog zatajenja. U razvijenom svijetu prvi uzrok KBB je šećerna bolest, na drugom mjestu je arterijska hipertenzija dok su manje učestale upalne bolesti (glomerulonefritis, intersticijski nefritis) te kongenitalna stanja (policistični bubrezi). Osim navedenih kroničnih bolesti i ostali čimbenici mogu doprinijeti razvoju bolesti: pušenje, debljina, obiteljsko opterećenje, starija životna dob kao i pripadnost određenoj rasi (3). Prevalencija promatrana na svjetskoj razini iznosi od 1,7 % u Kini do 8,1 % u Sjedinjenim Američkim

Državama (4). Iako je zapaženo da se prevalencija posljednjih godina povećava, što se pripisuje boljim dijagnostičkim metodama i sve većem udjelu starije populacije, činjenica je da KBB, posebno u svom početnom stadiju ostaje neprepoznata od pacijenata, ali i od liječnika (5).

Cilj rada je dati pregled najnovijih saznanja u vezi probira, dijagnostike i praćenja ranih stadija KBB od strane liječnika obiteljske medicine (LOM).

RASPRAVA

Simptomi i uzroci kronične bubrežne bolesti

Simptomatologija kronične bubrežne bolesti, posebno u ranom stadiju, nije tipična. Najčešće će se posumnjati da pacijent boluje od KBB, na temelju patoloških laboratorijskih nalaza: povišene vrijednosti kreatinina i/ili promjena u sedimentu urina (6). U oba slučaja klinički pristup treba biti usmjeren otkrivanju uzroka i težine/stupnja bolesti. Prema uzroku KBB se dijele na: glomerularnu, tubulointersticijsku, vaskularnu i genetsku a svaka od navedenih može biti sistemski uzrokovana, ali i uzrokovana patologijom bubrega (tablica 1).

Tablica 1.

Bolesti koje mogu uzrokovati kroničnu bubrežnu bolest.

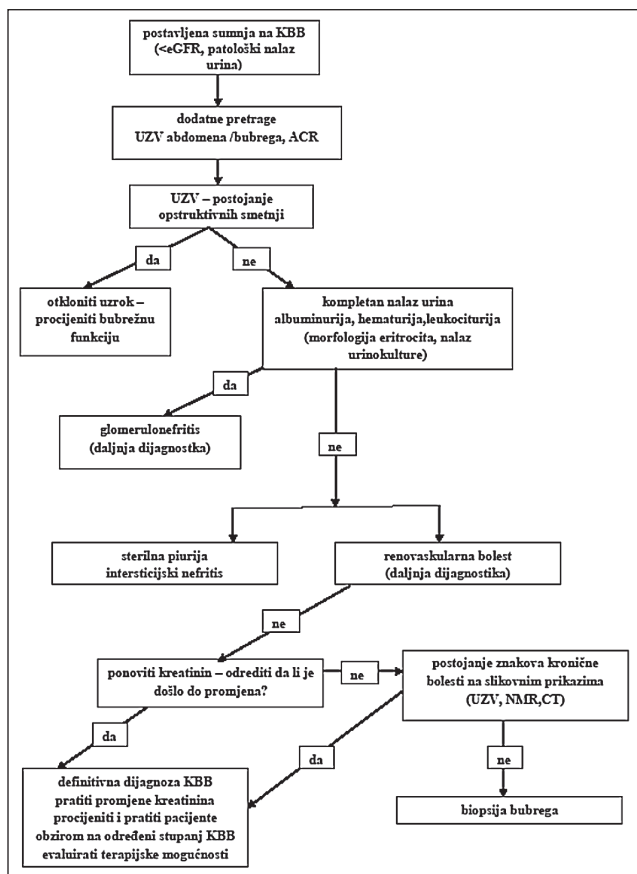
	Sistemske bolesti	Primarno bubrežna bolest
Glomerularna	Dijabetes, infekcije, autoimune bolesti, lijekovi, neoplazme, amiloidoza	Glomerulonefritis, glomeruloskleroza, membranska nefropatija
Tubulointersticijska	Infekcije, autoimune bolesti, sarkoidoza, lijekovi, mokraćna kiselina, otrovanja (olovo, aristokolična kiselina) multipli mijelom	Infekcije urinarnog trakta, kamenci, opstrukcije
Vaskularna	Arterijska hipertenzija, sistemski vaskulitis, trombotska mikroangopatija, sistemska skleroza	ANCA ¹ -pozitivan bubrežni vaskulitis, fibromuskularna displazija
Kongenitalna	Policistična bolest bubrega, Alportov sindrom, Fabryjeva bolest	Renalna displazija, medularna cistična bolest, podocitopatija

¹ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela (pripremljeno prema: Radna skupina za bolesti bubrega: poboljšanje općih ishoda u kroničnoj bubrežnoj bolesti (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Work Group* - KDIGO CKD) (7).

Osim klasifikacije na akutni i kronični oblik bolesti, važna nam je i klasifikacija bolesti prema anatomskom sijelu: prerenalna, postrenalna i intrinzička. Potonja se još dijeli s obzirom na zahvaćenost pojedinog segmenta bubrega na glomerularnu, tubularnu, intersticijsku i vaskularnu. Podjele su važne zbog odabira terapije, procjene ozbiljnosti bolesti i očekivane prognoze (6,8). Ne postoji jedinstveni stav oko pitanja treba li se probir na KBB provoditi u općoj populaciji (9). Ipak se većina stručnih smjernica slaže da je potrebna procjena bubrežne funkcije, pa time i dijagnosticiranje KBB, kod pacijenata s dijabetesom, arterijskom hipertenzijom, akutnim oštećenjem bubrega, kardiovaskularnim bolestima (ishemijskom bolešću srca, kroničnim srčanim zatajenjem, perifernom arterijskom bolešću, cerebrovaskularnom bolešću), strukturnim bolestima urotrakta (bubrežni kamenci, benigna hiperplazija prostate), sistemske bolesti s mogućim utjecajem na bubrege, obiteljskim opterećenjem ili nasljednim bolestima bubrega kao i kod oportunističkog nalaza hematurije (10).

Algoritam u inicijalnoj dijagnostici kronične bubrežne bolesti

Algoritam u inicijalnoj dijagnostici kronične bubrežne bolesti prikazan je na sl. 1. Inicijalni postupak u procjeni KBB podrazumijeva uzimanje osobne i obiteljske anamneze, klinički pregled prema sustavima te mjerenje arterijskog tlaka i tjelesne težine. Laboratorijska testiranja uključuju: kompletnu krvnu sliku, ukupni kreatinin u serumu, elektrolite (natrij, kalij), šećer u krvi i lipidni profil (11). Od slikovnih prikaza potrebno je učiniti nalaz ultrazvuka abdomena/bubrega (UZV). Ako se pronađu povećane vrijednosti kreatinina (odnosno snižene vrijednosti eGFR), albumina u urinu, omjera albumin/kreatinin u urinu (engl. *albumin creatinine ratio*, ACR) i/ili strukturna oštećenja bubrega na UZV nalazu u velikom broju slučajeva bit će moguće odrediti etiologiju i stupanj KBB te procijeniti postojanje komorbiditeta. Eventualno potrebna daljnja dijagnostička obrada rezervirana je za nejasne slučajeve i u domeni je sekundarne zdravstvene zaštite (12).



*modificirano prema <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey>

(KBB-kronična bubrežna bolest, eGFR-procijenjena glomerularna filtracija, UZV-ultrazvuk, ACR-omjer albumina prema kreatininu, NMR-nuklearna magnetska rezonancija, CT-kompjuterizirana tomografija)

Sl. 1. Dijagnostički algoritam kod postavljene sumnje na kroničnu bubrežnu bolest

Potom bi trebalo procijeniti stupanj oštećenja s obzirom na procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR) (tablica 2.) s dodatkom postojanja i kvantifikacije proteinurije/albuminurije (13). Pacijenti koji imaju 1-3a. stupanj KBB trebali bi biti u domeni liječnika obiteljske medicine, dok bi pacijenti koji imaju 4. i 5. stupanj KBB trebali biti kontrolirani u vrlo uskoj suradnji s nefrolozima.

Tablica 2.

Procjena stupnja kronične bubrežne bolesti prema razini procijenjene glomerularne filtracije i omjeru albumina i kreatinina

eGFR stupanj	ml/min/1.73 m ²	Bubrežna funkcija
I. stupanj	≥90	Normalna
II. stupanj	60 to 89	Normalna ili blago snižena
IIIa. stupanj	45 to 59	Blago do umjereno snižena
IIIb. stupanj	30 to 44	Umjereno do značajno snižena
IV. stupanj	15 to 29	Značajno snižena
V. stupanj	<15 (ili dijaliza)	Zatajenje bubrega

*Kod određivanja stupnja KBB dodaje se i sufix p koji označava prisutnost klinički značajne proteinurije (ACR ≥3 mg/mmol)

Omjer albumin / kreatinin (ACR)	Mg/mmol	Kliničko stanje
A1	<3 (-neg/trag)	Normalan nalaz /graničan nalaz
A2	3-30 (trag/+1)	Velika proteinurija
A3	>30 (>1+)	Vrlo velika proteinurija

*modificirano prema <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-recommendations>

(KBB - kronična bubrežna bolest, eGFR-procijenjena glomerularna filtracija, ACR - omjer albumina prema kreatininu)

Određivanje stupnja bubrežnog oštećenja je važno zbog različitog pristupa u liječenju, praćenju, očekivanim komplikacijama te edukaciji pacijenata. Da bi se moglo stupnjevati KBB već prema navedenim kriterijima CGA klasifikacije potrebno je osvrnuti se na svaki pojedini element u navedenim kriterijima. U dijagnostici bubrežne bolesti u prvom redu će se koristiti laboratorijski parametri (kreatinin odnosno procijenjena glomerularna filtracija (eGFR), kompletna analiza urina i sedimenta urina, proteinurija, albuminurija i albumin-kreatinin omjer (ACR). Od svega navedenog najvažnije su eGFR i ACR.

Glomerularna filtracija ne može se direktno mjeriti nego se može procijeniti iz vrijednosti serumskog kreatinina i tako dobiti procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR). Nedovoljna pouzdanost vrijednosti kreatinina prisutna je u sljedećim stanjima: dehidracija, dijetni režim s konzumacijom pretjeranih količina proteina, uporaba kreatinina, pretjerana tjelesna aktivnost, povećana mišićna masa (*body builders/sportaši*), amputacija ekstremiteta, smanjena mišićna masa te visoka životna dob. Stoga se u tim stanjima mogu koristiti cistatin C ili neka od metoda mjerenja klirensa kreatinina (ponavljajuća mjerenja kreatinina u serumu u kratkim vremenskim razmacima i/ili mjerenje kreatinina u 24h urinu). Cistatin C je protein male molekularne težine koji se u potpunosti reapsorbira iz tubula tako da mu je koncentracija u serumu konstan-

tna i nije pod utjecajem tjelesne mase, dobi, prehrane ni spola. Unatoč navedenom njegova primjena još nije ušla u rutinsku uporabu zbog nedostatka pouzdanih referentnih vrijednosti, nedovoljnog iskustva u primjeni kod šire populacije s različitim promjenama u bubrežnoj funkciji a posebno je nedovoljno pouzdan kod bolesti štitnjače (14). Danas se najpouzdanijim u određivanju stadija KBB smatra kombinacija vrijednosti cistatina C i kreatinina predložena od grupacije Kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije kronične bubrežne bolesti (*engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - CKD-EPI*) (15-17).

Preporuka je da ovlaštenu klinički laboratorij izdaje nalaz koji će sadržavati eGFR. Uporaba CKDI-EPI i Modifikacija dijete u bubrežnoj bolesti (*engl. Modification of Diet in Renal Disease - MDRD*) je podjednaka jer obje uzimaju u obzir osim kreatinina, dob, spol i rasu. Ipak se kod pacijenata s dijabetesom preporuča korištenje CKDI-EPI zbog veće pouzdanosti posebno kod graničnih vrijednosti eGFR (18-20). U svim nejasnim slučajevima kao i kod velikih razlika u pojedinačnim mjerenjima kreatinina preporuča se mjerenje klirensa kreatinina.

Kompletna analiza urina, a posebno sedimenta urina, je standardna pretraga u velikoj većini kliničkih stanja, posebno sumnje na bolesti urinarnog trakta. Pacijente treba uputiti da uzmu urin (uglavnom je to prvi jutarnji) nakon pomnog pranja spolovila, u za tu vrstu uzoraka pripremljene posude. Urin se kod kateteriziranih pacijenata uzima direktno iz urinarnog katetera sterilnom iglom i štrcaljkom s naznakom laboratoriju kako se radi o uzorku iz katetera. Uzeti urin se može čuvati na sobnoj temperaturi do dva sata, a ako to nije moguće treba ga držati u hladnjaku na temperaturi 4-8°C te prije analize zagrijati na sobnu temperaturu.

Proteinurija je definirana kao izlučivanje proteina u urin, bez obzira o kojim proteinima se radilo, a kod procjene funkcije bubrega albuminurija se smatra najznačajnijom. Albuminurija je poremećaj permeabilnosti glomerularne membrane što je rani znak bolesti bubrega. Albuminurija može biti prisutna i u nizu drugih stanja koja ne moraju biti povezana s bolešću bubrega (debljina, dijabetes, karcinomi, upalni procesi) s obzirom da znači povećanje vaskularne permeabilnosti, a ne direktno oštećenje bubrega (21). Stoga je danas osnova laboratorijske dijagnostike KBB omjer albumin/kreatinin (ACR) u nasumičnom uzorku urina. To je uzorak urina uzet u bilo koje vrijeme a obično se preporučuje uzimanje drugog jutarnjeg urina. Korištenje test traka se ne može preporučiti s obzirom da se njima mogu otkriti samo velike količine proteina (veće od 300 mg/g) u urinu i one moraju ostati alat za isključenje sumnje na bubrežnu bolest, a nikako za njenu potvrdu (22). U sedimentu urina se promatra postojanje

nje hematurije i/ili leukociturije. Hematurija koja se ne može objasniti jasnim uzrokom (cistitis, bubrežni kameni) je relativno čest nalaz, uglavnom prolazan i bez kliničkog značenja, posebno kod mlađih osoba, dok je kod starijih opravdana sumnja na malignitet koju treba isključiti. Makrohaturija, s druge strane, uvijek treba biti pomno obrađena. Kod procjene asimptomatske mikrohematurije važan je i nalaz morfologije eritrocita. Postojanje dismorfničkih eritrocita ukazuje na bubrežno krvarenje, dok prisutnost akantocita više govori u prilog oštećenju glomerula što ima posebnu važnost kod pacijenata oboljelih od dijabetesa. Dok eritrociti glomerularnog podrijetla zbog mehaničkih i osmotičkih razloga bivaju promijenjeni (dismorfni), oni porijeklom iz donjih dijelova urinarnog trakta nemaju promijenjeni izgled (izomorfni) (23,24). Leukociturija u pravilu nema posebnog utjecaja na KBB osim ako je ista nastala kao posljedica infekcije.

Slikovni prikazi u dijagnostici kronične bubrežne bolesti

Osim promjena u funkcionalnom statusu, dokazanom laboratorijskim parametrima, u dijagnostici KBB veliku ulogu imaju i slikovne metode. U prvom redu to je ultrazvučni nalaz (UZV) bubrega koji je neškodljiva i jeftina metoda s vrlo velikim značenjem u smislu ranog otkrivanja opstruktivnih smetnji i ranih stadija KBB. UZV pregled bubrega je zlatni standard u otkrivanju bubrežnih kamenaca, bubrežnih cista i ostalih prirođenih ili stečenih malformacija kao i zastojne uropatije (hidronefroze), bez obzira na uzrok. Otkrivanje tumora je nešto nesigurnije i uvijek zahtijeva i dodatne slikovne dijagnostičke metode (25).

Osim UZV bubrega kao prvog slikovnog prikaza koji treba učiniti odmah i kod svih bolesnika sa sumnjom na bilo koju vrstu bubrežne bolesti dodatne metode su: kompjuterizirana tomografija (CT), nuklearna magnetska rezonancija (NMR), intravenski urogram, renalna arteriografija i venografija, vođena cistouretrografija, retrogradna i anterogradna pijelografija i scintigrafija bubrega (26). Navedene metode se indiciraju u suradnji s nefrologom i rezervirane su za nedovoljno jasna stanja.

Svaka od navedenih pretraga dat će komplementarnu informaciju u postavljanju dijagnoze svih bubrežnih bolesti, ali se mora naglasiti da je UZV bubrega u pravilu dovoljan kod najčešćih patoloških stanja.

Praktični savjeti u probiru, dijagnostici i praćenju KBB

Kod većine pacijenata s KBB praćenje i liječenje bi trebao provoditi dobro educirani liječnik obiteljske medicine uz pažljivo programirane kontrole, postizanje ciljnih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka i šećera u

krvi te uz vođenje računa o potencijalnoj nefrotoksičnosti primjenjivanih lijekova, posebno nesteroidnih antireumatika (NSAID) (27), metotreksata, litija, a napose radioloških kontrastnih sredstava čiju primjenu valja izbjegavati (28).

Kod svih pacijenata oboljelih od dijabetesa, arterijske hipertenzije, njihovih komplikacija, starijih ili kod onih s patološkim nalazima biljega bubrežne funkcije potrebno je napraviti inicijalnu obradu na KBB. U navedenim slučajevima obradu je potrebno ponoviti u razmaku od 12 mjeseci uz striktno postizanje ciljnih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka i šećera u krvi vodeći računa o kroničnoj terapiji.

Prema smjernicama britanskog Nacionalnog instituta za kliničku izvrsnost (engl. *National institute for clinical excellence* - NICE) (29) potrebno je slijediti ove korake.

1. Kod procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (3-5 stupanj KBB) treba ponoviti nalaz za 14 dana kako bi se isključila mogućnost akutnog bubrežnog oštećenja.
2. Ako su i dalje snižene vrijednosti eGFR a isključeno je akutno oštećenje bubrega, nalaz treba ponoviti za 3 mjeseca kada će se klasificirati o kojem se stupnju KBB radi.
3. Pacijenta treba odmah uputiti konzilijarnom liječniku – nefrologu u slučaju kada je eGFR $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (stupanj 4. ili 5. KBB), sniženje eGFR $>25 \%$ i/ili promjena stupnja KBB u 12 mjeseci te dokazano sniženje eGFR za $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ u razdoblju od 12 mjeseci. A također i u situaciji ako imamo ACR $\geq 70 \text{ mg/mmol}$ (za osobe s dijabetesom je prag viši) ili ako je ACR $\geq 30 \text{ mg/mmol}$ uz postojanje hematurije.
4. Za osnovno testiranje sumnje na postojanje KBB mogu poslužiti test trake kao i omjer albumin/kreatinin (ACR) kod svih pacijenata koji imaju kronične bolesti koje utječu na bubrežnu funkciju - u prvom redu dijabetes i arterijsku hipertenziju.

ZAKLJUČAK

KBB je sve učestalija zbog raznih razloga: starenje populacije, povećanje incidencije i prevalencije arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, a bolje dijagnostičke metode pomažu da se dijagnosticira kod sve većeg broja bolesnika. Liječnici obiteljske medicine bi trebali procijeniti bubrežnu funkciju kod svih pacijenata oboljelih od arterijske hipertenzije, dijabetesa, ako postoji obiteljsko opterećenje na KBB kao i onih s preboljenom kardiovaskularnom bolešću (infarkt miokarda, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest).

Trebali bi poznavati osnovne principe dijagnostike KBB te skrbiti o pacijentu u suradnji sa sekundarnom i tercijarnom zdravstvenom zaštitom kada se za time ukaže potreba. Uz inicijalnu dijagnostiku, određivanje stadija KBB i nastavno kliničko praćenje uloga liječnika obiteljske medicine jest, ne samo, liječiti i pratiti napredovanje bolesti nego i istražiti zadovoljstvo kvalitetom života pacijenata oboljelih od KBB te im pružiti podršku i u tom aspektu bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Baumgarten M, Gehr T. Chronic kidney disease: detection and evaluation. *Am Fam Physician* 2011; 84: 1138-48.
2. http://www.cshpbc.com/events/2013/spring_theapeutics/CKD%20CSHP%2017April2013%20MB.pdf. Datum pristupa informaciji: 5.10.2016.
3. Sabljar Matovinović M. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC* 2009; 20: 2-11. Published online 2009 Apr 20. Datum pristupa informaciji: 1.10.2016.
4. McCullough K, Sharma P, Ali T i sur. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1812-21.
5. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J i sur. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2268-75.
6. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA*. 2015; 313: 837-46. .
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150.
8. Levey AS, Coresh J, Balk E i sur. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
9. Vassalotti JA, Fox CH, Becker BN. Risk factors and screening for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17: 237- 45.
10. U.S. Department of Veterans Affairs; U.S. Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for management of chronic kidney disease in primary care. http://www.healthquality.va.gov/ckd/ckd_v478.pdf. Datum pristupa informaciji: 2.10.2016.
11. https://www.uptodate.com/contents/image?image-Key=NEPH%2F105740&topicKey=NEPH%2F102837&source=outline_link&search=causes%20of%20ckd&selectedTitle=1~150. Datum pristupa informaciji: 22.10.2016.
12. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: a position state-

ment from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). GSO Kidney Int 2005; 67: 2089-2100.

13. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C: Creatinine assays: Time for action? Ann Clin Biochem 2002; 39: 599-602.

14. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E i sur. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2015; 30: 282-87.

15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926286> Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Datum pristupa informaciji: 1.11.2016.

16. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Fourth edition. Edited by CA Burtis, ER Ashwood, DE Bruns. Philadelphia: WB Saunders Company, 2006; 24: 801-3.

17. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006; 354: 2473-83.

18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150: 604-12.

19. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. Lancet. 2010; 375: 1296-1309.

20. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C i sur. Estimation of Glomerular Filtration Rate in Diabetic Subjects. Diabetes Care 2005; 28: 838-43.

21. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E i sur. Microalbuminuria,

blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension. Am J Hypertens 2006; 19: 1183-89.

22. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL i sur. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. Clin Chem 2009; 55: 24-38.

23. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: A simple method for identifying glomerular bleeding. Kidney Int 1982; 21: 105-8.

24. Dong Z, Wang Y, Qiu Q i sur. Dysmorphic erythrocytes are superior to hematuria for indicating non-diabetic renal disease in type 2 diabetics. J Diabetes Invest 2016; 7: 115-20.

25. O'Neill WC. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasound in Kidney Disease and Nephrology Procedures. CJASN 2014; 9: 373-81.

26. Moghazi S, Jones E, Schroepfle J i sur. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. Kidney Int 2005; 67: 1515-20.

27. Bicalho MD, Soares DB, Botoni FA, Reis AM, Martins MA. Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. Int J Environ Res Public Health 2015; 12: 227-40.

28. Katzberg RW, Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material-induced nephropathy with intravenous administration. Radiology 2007; 243: 622-28.

29. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-Recommendations#investigations-for-chronic-kidney-disease-2>. Datum pristupa informaciji: 10.10.2016.

SUMMARY

DIAGNOSTIC APPROACH TO PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

J. VUČAK, E. VUČAK¹ and I. BALINT²

General/Family Practice Office, Sukošan, ¹Department of Emergency Medicine, Zadar County, Zadar and

²General Family Practice Office, Strmec Samoborski, Croatia

According to consensus definition, chronic kidney disease (CKD) includes urinary excretion of albumin >30 mg/day and/or reduction in kidney function defined as a decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min/1.73 m² for a period longer than three months, in the presence of kidney tissue damage verified by imaging or histologic methods. In developed world, the first cause of CKD is diabetes, followed by arterial hypertension, and the less frequent causes are inflammatory disease (glomerulonephritis, interstitial nephritis) and congenital condition (polycystic kidney disease). Currently, there is valid classification under the acronym CGA, where C stands for the cause, G for glomerular filtration rate (GFR category) and A for the level of albuminuria category. In early stages, patients usually have no symptoms but there are changes in creatinine values, estimated GFR (eGFR) reduction and presence of albuminuria, especially in patients at risk. Determining the grade of renal impairment is important because of different approaches to treatment, monitoring, expected complications, and patient education. Due to improved diagnostic methods and population aging, CKD is diagnosed ever more increasingly. Family physicians should be familiar with the basic principles of screening and diagnosis of CKD to provide them with appropriate care in collaboration with secondary and tertiary health care.

Key words: chronic kidney disease, diagnosis, general/family medicine

BUBREŽNE CISTE U ODRASLIH

ĐINO LOVRINIĆ, BRANIMIR LODETA¹ i TINA ZAVIDIĆ²

Specijalistička ordinacija opće medicine, Pazin,

¹*Opća bolnica Varažnin, Odjel urologije, Varaždin i* ²*Istarski domovi zdravlja, Pazin, Hrvatska*

Cistične bolesti bubrega su heterogena skupina razvojnih, nasljednih i stečenih poremećaja koji rezultiraju pojavom jedne ili više cista na jednom ili oba bubrega, i relativno su česta pojava. Cistični bubrezi se također mogu pojaviti u sklopu raznih sindroma malformacija. Postoje različite podjele bubrežnih cista, ovisno koja svojstva se žele istaknuti. Neki bolesnici s bubrežnim cistama nemaju simptome tijekom cijelog života, dok drugi razvijaju ozbiljne kliničke slike, ponekad opasne i za život. U svakodnevnoj praksi bitno je imati uvid u najčešće oblike cističnih promjena bubrega, njihov klinički tijek, potrebu za praćenjem, prognozu te moguće komplikacije. Cilj ovog rada je prikazati različite vrste bubrežnih cista, pridružene kliničke slike i upozoriti na njihovu potencijalnu zdravstvenu važnost, te dati preporuke za dijagnostiku i praćenje takvih promjena u ordinaciji liječnika obiteljske medicine.

Ključne riječi: jednostavne bubrežne ciste, kompleksne bubrežne ciste, autosomno dominantna policistična bolest bubrega, stečene ciste bubrega

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Đino Lovrinić, dr. med.
V. C. Emina 5
52 000 Pazin, Hrvatska
E-pošta: dr.lovrinic@email.t-com.hr

UVOD

Ultrazvuk (UZV) kao dijagnostičko sredstvo sve je češće zastupljen u ordinacijama obiteljske medicine, a ultrazvučni nalaz na kojemu se otkrije bubrežna cista najčešći je povod za daljnju obradu bolesnika. Ciste bubrega su najčešća benigna promjena bubrega na koju otpada oko 70 % svih asimptomatskih bubrežnih masa (1). Prevalencija bubrežnih cista povećava se s dobi bolesnika, te je u više od 50 % osoba iznad 50 godina prisutna barem jedna bubrežna cista (2). Najčešće su asimptomatske i samo su slučajan nalaz pri pregledu abdomena slikovnim metodama, no mogu biti povezane i s ozbiljnim poremećajima koji utječu na bubrežnu funkciju, a ponekad i s razvojem karcinoma. Različite su veličine i broja, u jednom ili u oba bubrega, a mogu biti smještene na periferiji bubrega (kortikalne) ili centralno (peripijeličke ciste). Također, mogu se podijeliti na nasljedne i stečene. Među nasljedna stanja ubrajaju se: autosomno recesivna i autosomno dominantna cistična bolest bubrega, juvenilna nefroftiza – medularni cistični kompleks bolesti, tuberozna skleroza te von Hippel Lindau bolest. One nenasljedne spadaju u jednu od sljedećih skupina: multicistični displastični bubreg, benigni multilokularni cistični nefrom, medularni spužvasti bubreg, stečena cistična bolest bubrega i jednostavne ciste bubrega (tablica 1). Bubrežne ciste

se dijagnosticiraju ultrazvučnim pregledom, kompjutoriziranom tomografijom (engl. *Computed Tomography* - CT) ili magnetskom rezonancijom (MR). U zadnje vrijeme razvija se i upotreba kontrastnog ultrazvuka (engl. *Contrast-Enhanced UltraSound* - CEUS), koji je manje štetan i jeftiniji, te je stoga i predložen kao moguća zamjena za kontrastni CT (3).

Cilj ovoga rada je prikazati najčešće vrste bubrežnih cista u odraslih i pridružene kliničke slike, upozoriti na njihovu potencijalnu zdravstvenu važnost, te dati preporuku za dijagnostiku i praćenje takvih promjena u ordinacijama liječnika obiteljske medicine.

Tablica 1.
Podjela cista

RAZVOJNE	uređena cistična displazija bubrega
GENETSKE (NASLJEĐENE)	ARPBB, ADPBB, juvenilna nefroftiza, medularna cistična bolest bubrega, glomerulocistična bubrežna bolest
VEZANE UZ SISTEMSKE BOLESTI	Von Hippel-Lindauov sindrom, tuberozna skleroza
STEČENE	jednostavne ciste, stečena cistična bubrežna bolest, medularni spužvasti bubreg
MALIGNI	cistični karcinom bubrežnih stanica

Legenda: ARPBB – autosomno recesivna policistična bolest bubrega; ADPBB – autosomno dominantna policistična bolest bubrega

RASPRAVA

Iako postoje brojne složene podjele bubrežnih cista, u svakodnevnoj kliničkoj praksi nužno je biti upoznat s najčešćim oblicima cističnih promjena bubrega s obzirom na visoku prevalenciju u populaciji, a to su: jednostavne bubrežne ciste, kompleksne bubrežne ciste, autosomno dominantna cistična bolest bubrega te stečena cistična bolest bubrega kod bolesnika sa zatajivanjem bubrega.

Jednostavne bubrežne ciste

Njima se nazivaju najčešće unilateralne, solitarne promjene dobro definiranih karakteristika (1,4). Prevalencija jednostavnih bubrežnih cista u općoj populaciji je od 5 % do 41 %, s većom učestalošću kod muškaraca (2,5,6). Velika većina ih je solitarna, unilateralna i kortikalna (1,7). S obzirom da pokazuju veću sklonost pojavljivanju u starijoj dobi, kod starijih osoba je i veća vjerojatnost pojavljivanja više cista na jednom ili oba bubrega (7,8). Jednostavne ciste su ovalne ili okrugle, raznih veličina. Stijenka je obložena slojem pločastog ili kuboidnog epitela (9). Sadržaj je obično tekućina žućkaste boje nalik na plazmu, denziteta sličnog vodi (-10 do 20 Hounsfieldovih jedinica, HU) (9). Dugotrajno praćenje jednostavnih cista bubrega pokazuje da mogu povećavati svoj promjer za oko 5 % godišnje, odnosno da mogu udvostručiti svoju veličinu tijekom deset godina, ali većina ih ne postigne takvo udvostručenje veličine (5,10).

Osnovni kriteriji prema kojima se ultrazvučno razlikuju jednostavne od kompleksnih cista bubrega ili solidnih tvorbi su:

1. masa je okrugla, oštro i jasno ograničena glatkom stijenkom od ostalih struktura;
2. nema ehogenosti unutar mase (anehogena);
3. ima jaki posteriorni eho (tj. dobru transmisiju zvučnih valova kroz cistu);
4. ima okrugli ili blago ovalni oblik (11).

Ako su sva četiri kriterija zadovoljena daljnja pretraga i obrada nisu potrebne, a vjerojatnost malignoma je vrlo mala (1). CT je potreban kada je ultrazvučni nalaz nejasan, odnosno kada nisu zadovoljeni uvjeti za postavljanje dijagnoze jednostavne bubrežne ciste. U tim slučajevima nužno je klasificirati cistu prema kriterijima klasifikacije bubrežnih cističnih promjena Bosniak (12). Ona je prihvaćena među radiolozima i urolozima za dijagnostiku, evaluaciju i planiranje liječenja cističnih promjena. Temeljeno na CT-u i morfološkim karakteristikama, cistične mase na bubrezima svrstane su u jednu od pet različitih kategorija (tablica 2.). U slučaju inkonzistentnog nalaza CT-a može se napraviti i pregled magnetskom rezonancijom.

Tablica 2.

Klasifikacija bubrežnih cističnih promjena Bosniak (modificirano prema referenci 18)

BOSNIAK KATEGORIJA	KARAKTERISTIKE	MALIGNOST	PRAĆENJE
I	- anehogene: okrugle ili ovalne - tanke, glatke stijenke - bez kalcifikata	< 1%	nije potrebno
II	- < 1mm septe - sitni kalcifikati u stijenci i septumu - < 3cm u promjeru; hiperdenzne	< 3%	nije potrebno
IIIF	- brojni tanki septumi - kalcifikati - intrarenalne - > 3cm	5-10%	obavezno praćenje
III	- zadebljala/nepravilna stijenka i septe, zadebljali nepravilni kalcifikati	40-60%	kirurška ekscizija
IV	- velike cistične komponente - nepravilni rubovi, prominirajući noduli	> 80%	kirurška ekscizija

Jednostavne ciste bubrega su u pravilu bez simptoma. U 2-4 % slučajeva mogu se pojaviti simptomi zbog veličine ciste ili komplikacija poput hemoragije, rupture ili infekcije (13). Hemoragija unutar ciste može se pojaviti zbog traume, hemoragijske dijateze ili zbog povećavanja ciste (9). Tada bubrežna cista pri ultrazvučnom pregledu nije anehogena, a definitivnu dijagnozu postavljamo CT-om (izostanak pojačanja nakon primjene kontrastnog sredstva).

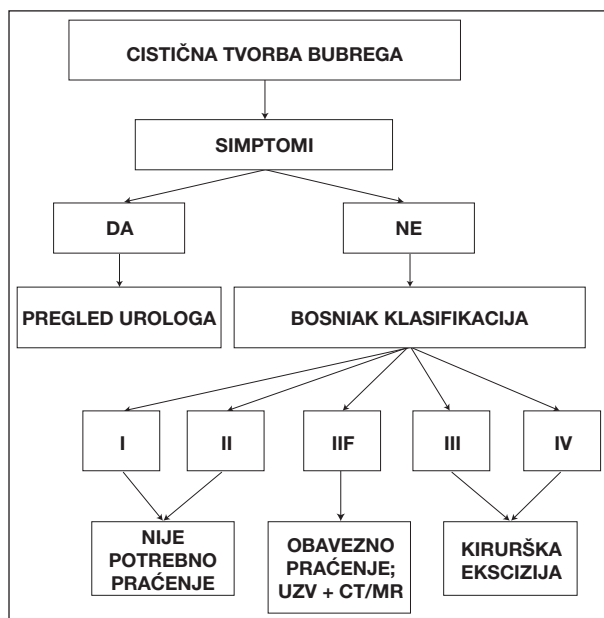
Rijetko, ciste mogu postati inficirane (1,14). Uz kliničku sliku, definitivna dijagnoza se postavlja uz pomoć CT-a ili u rjeđim slučajevima punkcijom i aspiracijom sadržaja ciste, što ujedno može imati i terapijski učinak (14).

Veće ciste mogu biti uzrokom opstrukcije pojedinih čašica bubrega ili čak opstruktivno djelovati na bubrežnu zdjelicu (1,9,15,16). Tada se može pojaviti bol u lumbalnoj regiji, mikrohematurija ili palpabilna masa. U takvim slučajevima na raspolaganju je cijeli raspon intervencija: punkcija i aspiracija ciste pod kontrolom UZV ili CT, sa sklerozacijom ili bez sklerozacije, kirurška ekscizija otvorenim ili laparoskopskim pristupom (13). Nakon punkcije ciste, vjerojatnost da će se ona ponovno ispuniti tekućinom je 30-80 % ako se ne primijeni sklerozirajuće sredstvo s ciljem uništavanja epitela ciste (17). Stoga se punkcija najčešće kombinira sa sklerozacijom, za što se najčešće upotrebljava etanol ili polidokanol. Čak i uz upotrebu sklerozirajućeg sredstva stopa recidiva je veća od 30 % (13).

Kompleksne bubrežne ciste

Sve bubrežne ciste koje ne ispunjavaju ultrazvučne kriterije koji su potrebni da bi se bubrežna cista proglasila

jednostavnom, nazivaju se kompleksne bubrežne ciste. Njih je uvijek nužno dodatno radiološki obraditi i klasificirati, najčešće prema klasifikaciji Bosniak koja je omogućila standardizaciju opisa i zbrinjavanja bubrežnih cista. Svaka nepravilnost stijenke, prisutnost kalcifikata, lobuliranost i povećanje atenuacije nakon primjene kontrastnog sredstva ($>10\text{--}15\text{ HU}$) određuje kategoriju i daljnji pristup cističnoj promjeni (tablica 2.). Ciste klasificirane kao Bosniak I ili Bosniak II ne zahtijevaju daljnju obradu ili redovito praćenje (18). Cistične promjene svrstane u kategoriju Bosniak III i Bosniak IV su jasna indikacija za kiruršku eksploraciju zbog visoke vjerojatnosti maligniteta (40-60 % kod Bosniak III., 85-100 % kod Bosniak IV. kategorije) (14). Kategorija IIF predstavlja podskupinu cističnih promjena bubrega kod kojih se preporučuje daljnje praćenje, najčešće za 6 mjeseci do ukupno dvije godine. Svrha takvog praćenja je prikazati postojanost promjene i na taj način isključiti malignitet i izbjeći nepotreban kirurški zahvat (12). U takvim slučajevima UZV pregled se ne smatra dostatnim u svrhu praćenja već je potrebno praćenje kombinacijom ultrazvučnog pregleda uz CT ili MR (sl. 1.). Ako postoje dvojbe oko svrstavanja u određenu kategoriju, bubrežna cista se uvijek svrstava u višu kategoriju (14).



Legenda: CT – kompjutorizirana tomografija; UZV – ultrazvuk; MR– magnetska rezonancija

Sl. 1. Pregledni algoritam postupaka kod slučajno nađene cistične tvorbe u bubregu

Ciste u autosomno dominantnoj policističnoj bolesti bubrega

Autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPBB) je najčešći uzrok genetskih bubrežnih bolesti, a incidencija je otprilike 1 na 400 do 1000 živo-

rođenih (19), te je ta bolest odgovorna za oko 7-11 % slučajeva kod bolesnika s potrebom za nadomjesnim liječenjem bubrežne funkcije (20). U 85-90 % slučajeva rezultat je mutacije na genu PKD1 (engl. *polycystin1*, *transient receptor potential channel interacting*) genu, koji kodira protein za policistin 1, dok preostalih 10-15 % slučajeva otpada na mutaciju gena PKD2 (engl. *polycystin 2*, *transient receptor potential cation channel*), koji kodira policistin 2 (21). Mutacije u tim genima utječu na sintezu policistina 1 i policistina 2, što dovodi do abnormalnosti u građi bubrežnih tubula te razvoju ADPBB (22).

ADPBB je karakterizirana progresivnim razvojem cista u u tubularnim epitelnim stanicama koje s vremenom pritišću na parenhim i pogoršavaju bubrežnu funkciju (20). Bubrežno zatajenje u ADPBB izrazito je povezano s veličinom bubrega i rastom cista, koje ponekad zamjenjuju i veći dio funkcionalnog parenhima bubrega (3). U početku bolesnici s ADPBB nemaju smetnje, a polovica bolesnika je asimptomatska tijekom cijelog života. Većina bolesnika otkrije se u 20-tim godinama života, sa simptomima arterijske hipertenzije, hematurije, proteinurije ili bubrežnog zatajivanja detektiranog laboratorijskim nalazima.

Arterijska hipertenzija se javlja u 50-70 % slučajeva prije značajnog smanjenja glomerularne filtracije, i to u prosjeku oko 30-te godine života (23,24).

Dijagnoza ADPBB postavlja se na osnovi anamneze, posebno obiteljske, fizikalnog pregleda i slikovnih metoda. Najčešće dijagnostičko sredstvo su ultrazvuk ili CT. Ultrazvučni kriteriji za dijagnozu ADPBB za rizične osobe starije od 15 godina su:

1. za osobe mlađe od 30 godina - najmanje 2 unilaterale ili bilateralne ciste;
2. za osobe između 30 i 59 godina - dvije ciste u svakom bubregu;
3. za osobe starije od 60 godina - 4 ciste u jednom bubregu (25).

Bubrežne i izvanbubrežne komplikacije mogu biti životno ugrožavajuće za bolesnike s ADPBB. Komplikacije najčešće uključuju sam bubreg i očituju se u obliku krvarenja ili infekcija cista. Češće su izolirane infekcije cista (bez pozitivnog nalaza u urinu) od pijelonefritisa, bilo akutnog ili kroničnog (20).

Vodeći simptom bolesti može biti hematurija, koja se javlja u oko 35-50 % bolesnika. Hematurija zbog rupture ciste spontano prestaje tijekom 2 do 7 dana, dok je teža klinička slika hematurije češća kod bolesnika s većim bubrežima ($>15\text{ cm}$ u dužini), kod arterijske hipertenzije i kod više koncentracije kreatinina u plazmi.

Nefrolitijaza se javlja u 16-25 % bolesnika s ADPBB i više od polovice bubrežnih kamenaca su od mokraćne kiseline (26).

Akutna bol može biti povezana s infekcijama (cista ili parenhima), nefrolitijazom ili krvarenjem cista. Kronična bol je češća u uznapredovalim stadijima kod bolesnika s povećanim bubrežima, i može reflektirati bol zbog rastezanja kapsule ili potezanja bubrežne peteljke (8).

Osim bubrežnih cista, bolesnici s ADPBB često imaju i izvanbubrežne manifestacije bolesti, kao što su ciste jetre (94 %), sjemenne vrećice (40 %), gušterače (9 %), arahnoidne membrane (8 %) te spinalnih moždanih ovojnica (2 %), zatim abnormalnosti vezivnog tkiva, kao što su prolaps mitralne valvule (25 %), intrakranijske aneurizme (10-30 %), bolesti divertikla (20-25 %) te abdominalne hernije (10 %). Kardiovaskularne komplikacije su odgovorne za oko 80 % smrti više u bolesnika s ADPBB nego terminalni stadij KBB (20). Najopasnija komplikacija ADPBB je rupturirana cerebralna aneurizma s posljedičnim subarahnoidnim ili intracerebralnim krvarenjem. Rupture aneurizmi su češće kod bolesnika s većim aneurizmama, u dobi prije 50-te godine te kod bolesnika s nereguliranom arterijskom hipertenzijom. Takve rupture uzrok su smrti u oko 9 % bolesnika (27).

Zasad se liječenje temelji na simptomatskim mjerama i rješavanju komplikacija bolesti. Perkutanom aspiracijom bubrežnih cista, laparoskopskom ili otvorenom fenestracijom cista mogu se smanjiti intenzivni simptomi zbog krvarenja, kompresije ili infekcije, ali se time ne mijenja dugoročna prognoza. Za izrazito povećane bubrege ili recidivirajuće urinarne infekcije kod bolesnika s terminalnim stadijem bubrežnog zatajivanja u obzir dolazi nefrektomija. U presatku ne dolazi do recidiva ADPBB. Osobe koje su u obitelji imale slučajeve rupture aneurizme ili subarahnoidnog krvarenja ili imaju zanimanje „visokog rizika“ (npr. pilot putničkog zrakoplova), potrebno je uputiti na probir za elektivni neurokirurški zahvat (28).

Stečena cistična bolest bubrega

Stečene bubrežne ciste mogu biti jednostavne ili se pojaviti u sklopu stečene cistične bolesti bubrega. U potonjem slučaju javljaju se u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti ili etabliranom bubrežnom insuficijencijom (čije bubrežno zatajivanje nije uzrokovano samom cističnom bolešću), a mogu biti solitarne ili multiple (29). Trajanje uremije smatra se najvažnijim utjecajem u nastanku stečenih bubrežnih cista, iako je potrebno umjereno pogoršanje bubrežne funkcije (kreatinin u serumu $\geq 250 \mu\text{mol/L}$) prije početka rasta cista. Liječenje bolesnika dijalizom ubrzava njihov rast, stoga je incidencija stečenih bubrežnih cista

među bolesnicima ovisnim o dijalizi između 40 i 50 % (30). Dijagnostički kriterij zahtijeva nalaz najmanje 4 ciste u svakom bubregu ultrazvučnom pretragom ili CT-om, te je bitno razlikovati stečene bubrežne ciste od ADPBB (tablica 3) (31).

Komplikacije stečenih bubrežnih cista uključuju krvarenje u cistu, infekciju cista, razvoj litijaze i maligniteta. Krvarenje u bubrežnu cistu javlja se u oko 50 % bolesnika, a opsežnije krvarenje može rezultirati rupturom bubrežne ciste, perinefrikim hematoma ili retroperitonealnim krvarenjem. Kod 3-7 % bolesnika dolazi do razvoja tumora bubrega te se savjetuju periodičke ultrazvučne kontrole takvih bolesnika (32).

Tablica 3.

Razlika između stečenih bubrežnih cista i autosomno dominantne policistične bolesti bubrega (modificirano prema referenci 31.)

KARAKTERISTIKE	STEČENE BUBREŽNE CISTE	ADPBB
VELIČINA BUBREGA	obično nisu uvećani; mogu biti smanjeni zbog uznapredovale bubrežne bolesti	uvećani bubrezi
LOKALIZACIJA CISTA	korteks i medula	korteks i medula
KORTIKOMEDULARNA DIFERENCIJACIJA (UZV)	moгуća	nije moguća
NORMALAN PARENHIM IZMEĐU CISTA	da	ne
IZVANBUBREŽNE CISTE	ne	da
POZITIVNA OBITELJSKA ANAMNEZA	ne	da

ZAKLJUČAK

Bubrežne ciste su vrlo čest nalaz prilikom pretraga slikovnim metodama, posebno sve dostupnijim ultrazvučnim pregledima u ordinacijama obiteljske medicine. Važno je odrediti pripada li bubrežna cista u skupinu jednostavnih bubrežnih cista, koje ne zahtijevaju daljnje praćenje, ili se radi o kompleksnim cistama, kod kojih je potrebna dodatna dijagnostička obrada. Bolesnici s autosomno dominantnom policističnom bolesti bubrega skloni su brojnim komplikacijama i tijekom bolesti vodi k bubrežnom zatajivanju. Periodičko praćenje slikovnim pretragama nužno je ako se radi o stečenoj cističnoj bolesti bubrega kod kroničnog bubrežnog zatajivanja s obzirom na povećani rizik razvoja zloćudnog tumora.

L I T E R A T U R A

1. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal Cystic Diseases: A review. *Adv Anat Pathol* 2006; 13: 26-56.
2. Yoder BK. Role of Primary Cilia in the Pathogenesis of Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1381-8.
3. Bae KT, Sun H, Lee JG i sur. Novel Methodology to Evaluate Renal Cysts in Polycystic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2014; 39: 210-7.
4. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF, editors. *Campbell-Walsh urology* 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
5. Terada N, Arai Y, Kinukawa N, Terai A. The 10-year natural history of simple renal cysts. *Urology* 2008; 71: 7-11; discussion 11-2.
6. Chang C-C, Kuo J-Y, Chan W-L, Chen K-K, Chang LS. Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst. *JCMA* 2007; 70: 486-91.
7. Al-Said J, O'Neill WC. Reduced kidney size in patients with simple renal cysts. *Kidney Int* 2003; 64: 1059-64.
8. Al-Said J, Brumback MA, Moghazi S, Baumgarten DA, O'Neill WC. Reduced renal function in patients with simple renal cysts. *Kidney Int* 2004; 65: 2303-8.
9. Eknayan G. A Clinical View of Simple and Complex Renal Cysts. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1874-6.
10. Marumo K, Horiguchi Y, Nakagawa K i sur. Incidence and growth pattern of simple cysts of the kidney in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2003; 10: 63-7.
11. Carrim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol* 2003; 58: 626-9.
12. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 2005; 66: 484-8.
13. Skolarikos A, Laguna MP, de la Rosette JJMCH. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review. *BJU Int* 2012; 110: 170-8.
14. Hartman DS, Choyke PL, Hartman MS. From the RSNA refresher courses: a practical approach to the cystic renal mass. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2004; 24 Suppl 1: 101-15.
15. Caglioti A, Esposito C, Fuiano G i sur. Prevalence of symptoms in patients with simple renal cysts. *BMJ* 1993; 306: 430-1.
16. Richter S, Karbel G, Bechar L, Pikielny S. Should a benign renal cyst be treated? *Br J Urol* 1983; 55: 457-9.
17. Hanna RM, Dahniya MH. Aspiration and sclerotherapy of symptomatic simple renal cysts: value of two injections of a sclerosing agent. *AJR* 1996; 167: 781-3.
18. Whelan TF. Guidelines on the management of renal cyst disease. *Can Urol Assoc J* 2013; 4: 98-9.
19. Grantham JJ. The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 1996; 28: 788-803.
20. Akoh JA. Current management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *World J Nephrol* 2015; 4: 468-79.
21. Trujillano D, Bullich G, Ossowski S i sur. Diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using efficient PKD1 and PKD2 targeted next-generation sequencing. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2: 412-21.
22. Lee SH, Somlo S. Cyst growth, polycystins, and primary cilia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2014; 33: 73-8.
23. Halvorson CR, Bremner MS, Jacobs SC. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renov Dis* 2010; 3: 69-83.
24. Schrier RW. Hypertension and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2011; 57: 811-3.
25. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; 343: 824-7.
26. Rahbari-Oskoui F, Mittal A, Mittal P, Chapman A. Renal Relevant Radiology: Radiologic Imaging in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 406-15.
27. Ryu SJ. Intracranial hemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *Stroke J Cereb Circ* 1990; 21: 291-4.
28. Pirson Y, Chauveau D, Torres V. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *JASN* 2002; 13: 269-76.
29. Truong LD, Choi Y-J, Shen SS, Ayala G, Amato R, Krishnan B. Renal cystic neoplasms and renal neoplasms associated with cystic renal diseases: pathogenetic and molecular links. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 135-59.
30. Ishikawa I. Acquired Renal Cystic Disease. U: Gardner KD, Bernstein J, editors. *The Cystic Kidney*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1990 [pristupljeno 21. rujna 2016.]. page 351-77. Dostupno na: http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-94-009-0457-6_14
31. Nahm AM, Ritz E. Acquired renal cysts. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1506-8.
32. Katabathina VS, Kota G, Dasyam AK, Shanbhogue AKP, Prasad SR. Adult Renal Cystic Disease: A Genetic, Biological, and Developmental Primer. *RadioGraphics* 2010; 30: 1509-23.

SUMMARY

RENAL CYSTS IN ADULTS

Đ. LOVRINIĆ, B. LODETA¹ and T. ZAVIDIĆ²

*Family Practice Dr. Lovrinić, Pazin, ¹Varaždin General Hospital, Varaždin and
²Istria Health Center, Pazin, Croatia*

Cystic kidney diseases is a heterogeneous group of developmental, hereditary and acquired disorders that result in the occurrence of one or more cysts on one or both kidneys, and are relatively common. Cystic kidneys can also occur as one of various syndromes of malformations. Kidney cysts can have several classifications, depending on the properties taken in consideration. Some patients remain symptom free for life, whereas others develop serious clinical symptoms that may sometimes be life threatening. It is important to keep in mind the existing classifications, differentiate their succession, clinical course, treatment and prognosis, as well as potential complications. The objective of this paper is to present the most prevalent types of cysts with accompanying clinical symptoms and point out their importance, prevalence and possible association with other serious medical conditions.

Key words: simple renal cyst, complex renal cyst, autosomal dominant polycystic kidney disease, acquired cystic kidney disease

PRIMJENA STATINA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI RADI PREVENCIJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

TINA ZAVIDIĆ, BRANIMIR LODETA¹ i ĐINO LOVRINIĆ²

Istarski domovi zdravlja, Pazin, ¹Opća bolnica Varažnin, Odjel za urologiju, Varaždin i

²Specijalistička ordinacija opće medicine, Pazin, Hrvatska

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od većih javnozdravstvenih problema zbog čestih i ozbiljnih komplikacija. Jednom kad se naruši bubrežna funkcija, neovisno o etiologiji, smanjenje vrijednosti glomerularne filtracije može ubrzati puno čimbenika, među kojima su i arterijska hipertenzija, proteinurija te dislipidemija. Primjena statina široko je prihvaćena u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u općoj populaciji. Kliničke koristi primjene statina kod bolesnika s KBB su manje jasne. Cilj ovog rada je prikazati lipidni status u bolesnika s KBB te indikacije za liječenje statinima kod takvih bolesnika s ciljem smanjivanja kardiovaskularnog rizika. KBB je dobro poznati nezavisni čimbenik rizika za kardiovaskularne događaje, no stručna društva koja izdaju smjernice razlikuju se u pristupu liječenja dislipidemija. Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju na mogućnost da liječenje statinima može usporiti stopu smanjenja bubrežne funkcije u bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem, dok druga istraživanja negiraju takav učinak. Također, bolesnici s KBB su povećanog rizika od nastanka nuspojava, dijelom i zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja, polimedikacije te brojnih komorbiditeta. Obiteljski liječnik ima ulogu provođenja preventivnih mjera s naglaskom na značenje ispravnog liječenja bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili šećernom bolesti, koje su najčešći uzroci KBB, te pravodobnog otkrivanja kroničnog bubrežnog zatajenja u početnoj fazi.

Ključne riječi: bubrežna insuficijencija, inhibitori hidroksi-metil-glutaril-CoA reduktaze, kardiovaskularne bolesti

Adresa za dopisivanje: Tina Zavidic, dr. med.
J. Dobrile 1
52 000 Pazin, Hrvatska
E-pošta: tina.zavidic@gmail.com

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od većih javnozdravstvenih problema zbog svoje učestalosti te čestih i ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija. Svjetska prevalencija KBB je oko 8-16 %, s time da se iznad 60. godine života povećava i do 25 % (1). Glavni uzroci su šećerna bolest, odnosno dijabetička nefropatija, arterijska hipertenzija i ateroskleroza (2). Incidencija kardiovaskularnih bolesti je mnogo veća kod bolesnika s KBB nego u općoj populaciji te su kardiovaskularne bolesti postale vodeći uzrok smrti kod bolesnika s KBB (2-4). Vjerojatnost neželjenih kardiovaskularnih događaja povećava se s napredovanjem bubrežnog zatajivanja, tako da je rizik kod bolesnika na hemodijalizi 40-50 puta veći od rizika u općoj populaciji (5). Takvom povećanju rizika doprinosi cijeli niz čimbenika, kao što su veća prevalencija inzulinske rezistencije, veće vrijednosti krvnog tlaka, abnormalnosti u lipidogramu, kalcifikacija krvnih žila, kronična upala, nedostatak redovite tjelesne aktivnosti, direktan

toksičan učinak hemodijalize na miokard te poremećaj neurohormonalne osovine uključujući renin-angiotenzinski sustav (6). Jednom kad se naruši bubrežna funkcija, neovisno o etiologiji, smanjenje vrijednosti glomerularne filtracije može ubrzati puno čimbenika, među kojima su i arterijska hipertenzija, proteinurija te dislipidemija (7). Statini su skupina spojeva koji sprječavaju stvaranje kolesterola u jetri blokirajući enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktazu u sintezi kolesterola. Smanjenu proizvodnju kolesterola jetra nadoknađuje iz krvotoka, što rezultira smanjenom razinom kolesterola u krvi. Primjena statina široko je prihvaćena u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u općoj populaciji (8). Kliničke koristi primjene statina kod bolesnika s KBB su manje jasne. Također, smjernice stručnih društava ne daju jednake preporuke oko primjene statina u toj skupini bolesnika. Cilj ovog rada je prikazati lipidni status u bolesnika s KBB te indikacije za liječenje statinima kod takvih bolesnika s ciljem smanjivanja kardiovaskularnog rizika.

RASPRAVA

Lipidni status kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Lipidni status bolesnika s KBB obuhvaća kvantitativne i kvalitativne abnormalne vrijednosti koje se pogoršavaju smanjenjem stope glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR), što najviše dolazi do izražaja u terminalnom stadiju KBB (tablica 1). U početnim stadijima KBB specifično je povećanje razina triglicerida u krvi kao i smanjenje razina lipoproteina velike gustoće (engl. *high density lipoprotein* - HDL). Dodatno, kod bolesnika s KBB dolazi do određenih strukturalnih i funkcionalnih promjena u HDL kolesterolu što doprinosi razvoju ateroskleroze (9). Kod bolesnika s KBB, osim smanjene lipoprotein lipaze i hepatičke lipaze, prisutni su i disfunkcionalni receptori za lipoproteine vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein* - VLDL) i lipoproteine male gustoće (engl. *low density lipoprotein* - LDL) što vodi akumulaciji VLDL-a, lipoproteina srednje gustoće (engl. *intermediate density lipoprotein* - IDL) i ostacima hilmikrona koji su osjetljivi na oksidaciju te imaju ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti (9). Može doći i do razvoja sekundarnog hiperparatiroidizma što utječe na razine lipida u serumu (10). Kod bolesnika na hemodijalizi česte su proaterogene promjene LDL kolesterola, dok je kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi prisutna teža dislipidemija, dijelom i zbog same dijalizne otopine (11).

Tablica 1.

Lipidni profil kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

	KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST, STADIJ 1-5. NEOVISNO O DIJALIZI	HEMODI- JALIZA	PERI- TONEJSKA DIJALIZA	TRANS- PLANTIRAN BUBREG
UKUPNI KOLESTEROL	normalan ili povećan	normalan ili smanjen	povećan	povećan
TRIGLICERIDI	povećani	povećani	povećani	povećani
LDL KOLESTEROL	normalan, pov- ećan ili smanjen	normalan ili smanjen	povećan	povećani
HDL KOLESTEROL	smanjen	smanjen	smanjen	normalan

Liječenje statinima bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Postoje proturječni podatci o učinku liječenja statinima na progresiju KBB. Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju da liječenje statinima može usporiti stopu smanjenja bubrežne funkcije u bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem, dok druga istraživanja negiraju takav učinak (12–16).

U istraživanju zdravlja liječnika (engl. *Physicians' Health Trial*) tijekom 14 godina praćeno je 4483 naizgled zdravih pojedinaca s vrijednošću kreatinina <1,5 mg/dl (133 μmol/L), odnosno bez zatajenja ili s blagim zatajenjem bubrega te je zaključeno da je dislipidemija značajno povezana s povećanim rizikom od razvoja bubrežnog zatajenja, posebno niske vrijednosti HDL kolesterola (17).

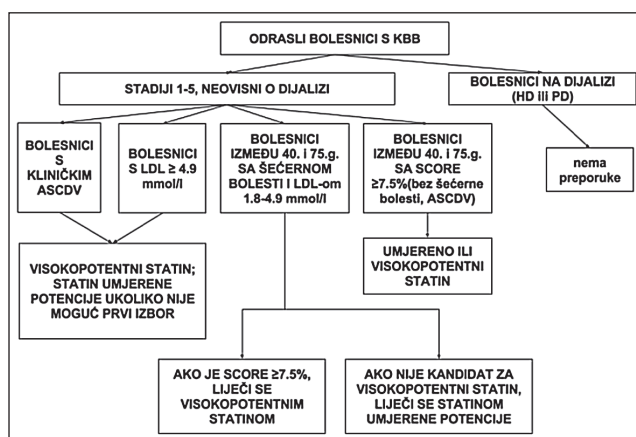
U multicentričnom randomiziranom istraživanju o utjecaju snižavanja lipida na ishod srčane bolesti provedenom u Velikoj Britaniji i Švedskoj (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* - ASCOT-LLA) (12), randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju o utjecaju statina na snižavanje kolesterola u sekundarnoj prevenciji (engl. *Cholesterol And Recurrent Events* - CARE) (13), velikom randomiziranom istraživanju o utjecaju snižavanja lipida na očuvanje kardiovaskularnog zdravlja (engl. *Heart Protection Study* - HPS) (14) i intervencijskoj studiji o utjecaju liječenja statinima u primarnoj prevenciji na ishod srčanih i cerebrovaskularnih bolesti (engl. *Justification for the Use of statins in primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* - JUPITER) (15), bolesnici liječeni statinima imali su značajno smanjenu učestalost kardiovaskularnih događaja te ukupnu smrtnost. Također, u studiji JUPITER zaključilo se da je liječenje rosuvastatinom u bolesnika s blagom KBB dovelo do značajne redukcije kardiovaskularnih događaja te smanjenja kardiovaskularne i ukupne smrtnosti (15).

Nasuprot tome, intervencijsko istraživanje o utjecaju statina na kardiovaskularne neželjene događaje (engl. *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial* - PREVEND IT) na 1439 bolesnika s mikroalbuminurijom i eGFR > 60 mL/min/1,73 m², koji su dobivali pravastatin 40 mg ili placebo tijekom 4 godine, nije dokazala značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja (16).

Najveća randomizirana kontrolirana studija o utjecaju sniženja lipida kod bolesnika s KBB (engl. *Study of Heart and Renal Protection* - SHARP) pokazala je da liječenje statinima nije smanjilo rizik za oštećenje bubrežne funkcije niti eGFR (18). Nakon 4,9 godina, za sve ispitanike, liječenje simvastatinom ili kombinacijom simvastatin/ezetimib bilo je povezano s trendom smanjenja incidencije aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja, ali bez većeg utjecaja na kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost (18).

Navaneethan i sur. su u sustavnom preglednom članku, sumirajući rezultate 26 studija, zaključili da liječenje statinima značajno smanjuje kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost u bolesnika s KBB neovisnih o dijalizi (19).

KBB je dobro poznati nezavisni čimbenik rizika za kardiovaskularne događaje, no stručna društva koja izdaju smjernice razlikuju se u pristupu liječenja dislipidemija. Smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society - ESC/EAS*) sugeriraju da je sama dijagnoza KBB (definirana kao $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) indikacija za liječenje statinima, budući da se radi o skupini vrlo visokog rizika za razvoj bolesti srca i krvnih žila (20). S druge strane, smjernice Američkog kardiološkog koledža i Američkog udruženja za srce (engl. *American College of Cardiology / American Heart Association - ACC/AHA*) takvu preporuku ne izdaju zbog nedostatka kvalitetnih dokaza iz kliničkih istraživanja (21) (sl. 1.).

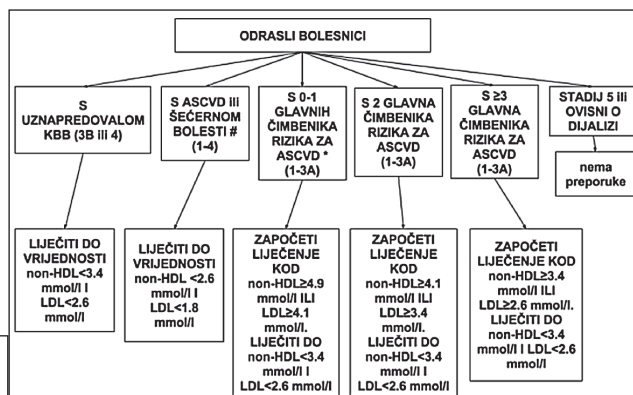


Legenda: KBB – kronična bubrežna bolest; HD – hemodijaliza; PD – peritonejska dijaliza; ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest; LDL – lipoprotein male gustoće; SCORE (engl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*) procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika

Sl. 1. ACCA/AHA smjernice (*American College of Cardiology/American Heart Association*) (modificirano prema referenci 21)

Smjernice američke Nacionalne udruge za lipide (engl. *National Lipid Association - NLA*) iz 2015. godine preporučuju procjenu kategorije kardiovaskularnog rizika, a zatim liječenje do željenih ciljnih vrijednosti non-HDL (ukupni kolesterol – HDL kolesterol) i LDL kolesterola (sl. 2). Prema NLA smjernicama svi bolesnici sa stadijem bolesti 3B i 4 se smatraju bolesnicima visokog rizika i trebaju biti liječeni statinima do ciljnih vrijednosti non-HDL kolesterola $< 3,4 \text{ mmol/L}$ i LDL kolesterola $< 2,6 \text{ mmol/L}$ (22). NLA smjernice i ACC/AHA smjernice nemaju specifične preporuke za bolesnike na dijalizi zbog nedostatka dokaza koji ukazuju u prilog liječenju statinima (21,22). Nadalje, Smjernice ne razmatraju promjenu načina života kao prigodnu početnu terapiju za odrasle bolesnike s KBB zbog manjka dokaza o učinkovitosti. Australske smjernice o utjecaju sniženja lipida na oštećene bubrege (engl.

Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment - KHA-CARI) preporučuju liječenje svih bolesnika s blagim i umjerenim KBB sa statinom i kombinacijom statin/ezetimib bez obzira na kardiovaskularni rizik (23).



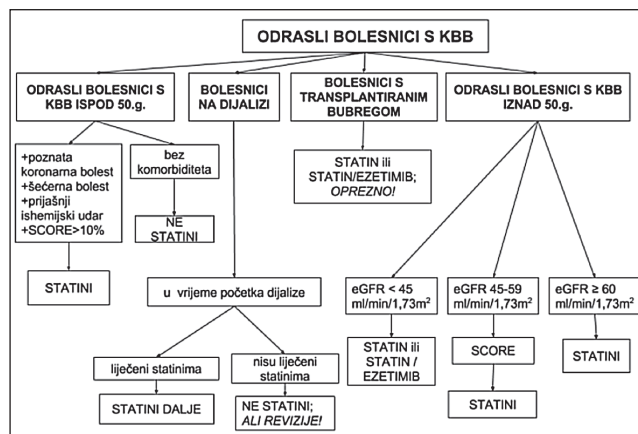
Legenda: KBB – kronična bubrežna bolest; ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest; non-HDL= ukupni kolesterol – HDL kolesterol; LDL – lipoprotein male gustoće; HDL – lipoprotein velike gustoće

šećerna bolest plus ≥ 2 čimbenika rizika za ASCVD ili dokazano oštećenje organa

*dob (muškarci ≥ 45 .g., žene ≥ 55 .g.); pozitivna obiteljska anamneza rane koronarne bolesti (< 55 .g. za muškog rođaka prvog koljena, < 65 . g. za žensku rođakinju prvog koljena); pušenje; arterijska hipertenzija ($RR \geq 140/90 \text{ mm Hg}$ ili liječenje antihipertenzivima); nizak HDL (muškarci $< 1 \text{ mmol/L}$, žene $< 1,3 \text{ mmol/L}$)

Sl. 2. NLA smjernice (*National Lipid Association*) (modificirano prema referenci 22)

Publikacije nekoliko kliničkih studija dovele su do razvijanja organizacije i ažuriranja praktičnih kliničkih smjernica za liječenje dislipidemija u bolesnika s KBB, odnosno smjernica za poboljšanje sveukupnih ishoda kod bubrežnih bolesnika (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO*). Ažurirane smjernice odnose se na sve odrasle i djecu s KBB, uključujući one na dijalizi ili s transplantiranim bubregom, te ističu da liječenje treba biti individualno za svakog bolesnika (24) (sl. 3). Liječenje se odabire s obzirom na dob, procijenjenu stopu glomerularne filtracije te ostale čimbenike kardiovaskularnog rizika (25). Kod bolesnika s KBB ovisnih o dijalizi, KDIGO ne preporučuje započinjanje liječenja statinima ili statin/ezetimibom. Međutim, ne postoji preporuka o prestanku liječenja statinima ili statin/ezetimibom kod bolesnika koji ih već uzimaju (26). Te preporuke dolaze iz nekoliko provedenih studija uključujući njemačko istraživanje bolesnika koji boluju od šećerne bolesti i koji su ovisni o dijalizi (njem. *Die Deutsche Diabetes Dialyse - 4D*), istraživanju o utjecaju liječenja statinima kod bolesnika ovisnih o redovnoj hemodijalizi (engl. *A Study to*



Sl. 3. Smjernice KDIGO (modificirano prema referencama 24 i 25)

Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis - AURORA), te dijela studije SHARP (18,27,28). Sve tri studije nisu pokazale dobrobit od liječenja statinima u smanjenju kardiovaskularnog rizika kod bolesnika na hemodijalizi. U 4D studiji 1255 bolesnika sa šećernom bolesti ovisnih o dijalizi

dobivalo je atorvastatin 20 mg ili placebo tijekom 4 godine, te je primarni ishod bio podjednak u skupini bolesnika liječenih statinom i skupini koja je dobivala placebo (27). Sličan ishod bio je i u studiji AURORA sa 2776 hemodijaliziranih bolesnika koji su dobivali rosuvastatin 10 mg ili placebo tijekom 3,8 godina. Primarni ishod je također bio bez značajnih razlika među skupinama (28). Rezultati pojedinih studija o utjecaju liječenja statinima na kardiovaskularni ishod bolesnika, bubrežnu funkciju te njihovu štetnost prikazani su u tablici 2. Jedine smjernice koje se odnose na bolesnike s transplantiranim bubrežom su KDIGO smjernice, i one preporučuju liječenje statinima svih bolesnika s transplantiranim bubrežom, bez obzira na dob. Preporuke se temelje na istraživanju o utjecaju liječenja statinima kod bolesnika s transplantiranim bubrežom (engl. *Assessment of Lescol in Renal Transplantation - ALERT*), koja je obuhvaćala 2102 bolesnika s transplantiranim bubrežom, u dobi između 30 i 75 godina. Studija je zaključila kako liječenje fluvastatinom smanjuje velike štetne kardiovaskularne događaje i kardiovaskularnu smrtnost, no nema utjecaja na ukupnu smrtnost (29).

Tablica 2.

Prikaz rezultata najvažnijih istraživanja o utjecaju liječenja statinima na kardiovaskularni ishod bolesnika, bubrežnu funkciju te njihovu štetnost (modificirano prema referenci 6)

STUDIJA	INTERVENCIJA	n	STADIJ KBB	UTJECAJ NA KARDIOVASKULARNI ISHOD	UTJECAJ NA BUBREŽNU FUNKCIJU	ŠTETNOST
SHARP	simvastatin 20mg + ezetimib 10mg vs. placebo	9270 (3023 na dijalizi)	svi stadiji (uključujući dijalizirane)	RR 0.74-0.94 za važnije aterosklerotske događaje; bez utjecaja na nefatalni IM te KV mortalitet	bez utjecaja na progresiju bolesti ili porast kreatinina u serumu ili smrtnost	bez razlike u učestalosti CVI, rabdomiolize, hepatitisa, žučnih kamenaca ili karcinoma
4D	atorvastatin 20mg vs. placebo	1255	stadij 5 na HD (šećerna bolest tip 2)	bez utjecaja na kardiovaskularnu smrtnost CVI te na nefatalni IM HR 0.77-1.10	nije primjenjivo	bez razlike u učestalosti rabdomiolize, miopatija, jetrenih poremećaja ili karcinoma; povećana učestalost fatalnih CVI
AURORA	rosuvastatin 10mg vs. placebo	2776	stadij 5 ovisni o hemodijalizi	bez utjecaja na važnije KV događaje HR 0.84-1.11; bez utjecaja na ukupnu smrtnost	nije primjenjivo	bez razlike u učestalosti rabdomiolize, miopatija, jetrenih poremećaja ili karcinoma; povećana učestalost hemoragijskih CVI u skupini šećernih bolesnika
ALERT	fluvastatin vs. placebo	2102	bolesnici s transplantiranim bubrežom	bez razlike u važnijim KV događajima RR 0.6-1.06	bez utjecaja na odbacivanje presatka ili porasta kreatinina u serumu	bez razlike u CVI, rabdomiolizi, jetrenim oštećenjima ili karcinomima
Cochrane meta-analysis	statini vs. placebo ili bez liječenja ili drugi statini	45285 (50 studija)	svi stadiji osim dijaliziranih	RR 0.66-0.79 za važnije KV događaje; RR 0.69-0.91 za ukupnu smrtnost; RR 0.69-0.87 za KV smrtnost	bez utjecaja na klirens kreatinina. blaga do umjerena redukcija proteinurije	bez razlike u rabdomiolizi, jetrenim poremećajima i karcinomima
Meta-analysis. Hou et al.	statini vs. placebo ili uobičajeno liječenje	48429 (31 studija)	svi stadiji uključujući dijalizirane	RR 0.70-0.84 za važnije KV događaje; RR 0.73-0.92 za koronarne događaje; RR 0.84-0.99 za ukupnu i KV smrtnost	bez utjecaja na pad GFR, porast kreatinina u serumu ili terminalni stadij KBB	bez razlike u rabdomiolizi, jetrenim poremećajima ili karcinomima

Kod bolesnika s transplantiranim bubregom često nastaju interakcije lijekova, posebno statina i imunosupresivnih lijekova (ciklosporin, takrolimus). Bolesnicima s transplantiranim bubregom koji ne podnose statine predlaže se liječenje ezetimibom kao drugi izbor (30). Kombinacija statin/ezetimib je također moguća opcija u liječenju, ako ciljna vrijednost nije dostignuta visokim dozama statina zbog nuspojava (24,25,29).

Problemi u liječenju statinima

Bolesnici s KBB su povećanog rizika od nastanka nuspojava dijelom i zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja, polimedikacije te brojnih komorbiditeta (26,31). Nuspojave prilikom liječenja statinima su puno rjeđe nego kod ostalih lijekova za snižavanje kolesterola (8,25). Nuspojave liječenja ostalim hipolipemicima, kao što su sekvstranti žučnih kiselina, fibrati, inhibitori apsorpcije kolesterola ili nikotinska kiselina, su češće, ometaju apsorpciju vitamina, interferiraju s drugim lijekovima te stvaraju neugodne gastrointestinalne poremećaje kod bolesnika koji ih koriste. Najvažnija nuspojava statina je miopatija. Puno se rasprava vodilo oko lipofilnih statina i mogućnosti da su kod liječenja njima češće nuspojave nego kod liječenja hidrofilnim statinima, međutim, ispada da prilikom liječenja fluvastatinom bolesnici imaju najmanje mišićnih nuspojava. Liječenje statinima uzrokuje proteinuriju tubularnom inhibicijom aktivnog transporta proteina male molekularne težine i zbog toga postoji velik broj prijava američkom Uredu za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* - FDA), posebno kod liječenja rosuvastatinom i simvastatinom, no ta proteinurija je benigno stanje (32). Bolesnici s KBB ne trebaju prilagođavati dozu lijeka kod liječenja atorvastatinom i fluvastatinom (33). Prilagodba doze je obavezna kod liječenja drugim statinima u bolesnika s klijensom kreatinina manjim od 30 mL/min (25). Ako se liječenje provodi drugim statinima osim atorvastatina i fluvastatina, najsigurniji izbor je pravastatin (13). Fibrati se ne bi smjeli uzimati zajedno sa statinima u liječenju bolesnika s KBB zbog češćih nuspojava te mogućnosti pogoršavanja prilikom liječenja već narušene bubrežne funkcije (8,23,25,31).

Više istraživanja pokazalo je da liječenje statinima nema neželjenih učinaka na bubrežnu funkciju (15,16,18,34,35). Nekoliko studija prikazalo je protektivnu ulogu liječenja statinima u usporedbi s placebom (36–38), dok samo jedna studija ukazuje na neželjene učinke na bubrežnu funkciju tijekom liječenja statinima (39).

Usprkos smjernicama i skretanjem pozornosti na problem liječenja statinima kod bolesnika s KBB, prema podacima registra bolesnika s dislipidemijom (engl. *Patient and Provider Assessment of Lipid Management*

Registry - PALM), statini su i dalje subdozirani kod bolesnika s visokim rizikom. Istraživanje odraslih bolesnika u Sjedinjenim Američkim Državama, koji su imali indikacije za liječenje statinima i imali pristup zdravstvenoj skrbi, potvrđuje da je 74 % bolesnika liječeno statinima, međutim samo 45 % odgovarajućom dozom. Analizirajući indikacije za primarnu i sekundarnu prevenciju, viši postotak subdoziranih bio je u skupini bolesnika liječenih statinima u primarnoj prevenciji (40).

ZAKLJUČAK

Dostupni podatci ukazuju da liječenje statinima kod bolesnika s blažim oblikom bubrežnog zatajivanja ima kardioprotektivni učinak uz malen rizik od neželjenih nuspojava. Međutim, ostaje otvoreno pitanje potrebe liječenja dislipidemija kod bolesnika ovisnih o dijalizi. Osim dislipidemija, kod bolesnika s KBB postoje i mnogi drugi rizični čimbenici za razvoj bolesti srca i krvnih žila čije otkrivanje će u budućnosti omogućiti nove pristupe procjeni rizika i planiranju liječenja.

Obiteljski liječnik ima ulogu provođenja preventivnih mjera, s naglaskom na značenje ispravnog liječenja bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili šećernom bolesti, koje su najčešći uzroci KBB, te pravodobnog otkrivanja kroničnog bubrežnog zatajenja u početnoj fazi.

LITERATURA

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K i sur. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72.
2. Pinkau T. How Does Minor Renal Dysfunction Influence Cardiovascular Risk and the Management of Cardiovascular Disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 517-23.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
4. Yan Y-L, Qiu B, Wang J i sur. High intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e006886.
5. de Jager DJ. Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1782-9.
6. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur Heart J* 2015; 36: 2988-95.

7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: 581-90.
8. Pandya V. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol* 2015; 4: 8391.
9. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 214-23.
10. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 854-8.
11. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 2006; 26: 523-39.
12. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR i sur. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 Suppl 2: 43-60.
13. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98-104.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
15. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1266-73.
16. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL i sur. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-16.
17. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC i sur. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-91.
18. Baigent C, Landray MJ, Reith C i sur. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
19. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V i sur. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
20. Catapano AL, Graham I, De Backer G i sur. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27;
21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH i sur. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889-934.
22. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC i sur. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129-69.
23. Palmer SC, Strippoli GFM, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Carlton Vic* 2014; 19: 663-6.
24. Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160: 182.
25. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P i sur. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2015; 65: 354-66.
26. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85: 1303-9.
27. Wanner C, Krane V, März W i sur. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
28. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE i sur. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
29. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG i sur. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2003; 361: 2024-31.
30. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J i sur. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83: S1-22.
31. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2375-84.
32. Grundy SM. The issue of statin safety: where do we stand? *Circulation* 2005; 111: 3016-9.
33. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111: 390-400.
34. Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P i sur. Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am J Cardiol* 2005; 95: 445-51.

35. Kendrick J, Shlipak MG, Targher G, Cook T, Lindenfild J, Chonchol M. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: a post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2010; 55: 42-9.
36. Nanayakkara PWB, van Guldener C, ter Wee PM i sur. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1262-70.
37. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y i sur. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009; 206: 512-7.
38. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ i sur. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2009; 53: 741-50.
39. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
40. Navar AM, Wang TY, Goldberg AC i sur. Design and rationale for the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) registry. *Am Heart J* 2015; 170 :865-71.

SUMMARY

USE OF STATINS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TO PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASE

T. ZAVIDIĆ, B. LODETA¹ and Đ. LOVRINIĆ²

*Health Center of Istria, Pazin, ¹Varaždin General Hospital, Varaždin, and
²Family Practice Dr. Lovrinić, Pazin, Croatia*

Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading public health issues due to frequent and serious complications. Once the function of kidneys is disrupted, regardless of etiology, there are numerous factors that can speed up decrease of glomerular filtration rate, including hypertension, proteinuria and dyslipidemia. Statins are widely used in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in general population. Clinical advantages of statins in CKD patients are not as clear. The aim of this paper is to present lipid status in CKD patients and indications for statin therapy with the aim to reduce cardiovascular risk in this group of patients. CKD is a well-known independent risk factor in cardiovascular events, but professional associations issuing guidelines differ in the approach to treatment of dyslipidemia. The results of some studies indicate that treatment with statins may slow down the rate of kidney function reduction in patients with mild to moderate kidney damage, whereas other studies deny this effect. Furthermore, CKD patients have a higher risk of side effects, in part due to the reduced kidney excretion, polypharmacy, and numerous other comorbidities. Family physician has the role of providing preventive measures, with focus on appropriate treatment of patients with hypertension or diabetes, as the most common cause of CKD, and timely detection of CKD in initial stage.

Key words: renal insufficiency, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, cardiovascular diseases

NEFROTOKSIČNI LIJEKOVI

BRANISLAVA POPOVIĆ, IVANA ŠUTIĆ i NINA BAŠIĆ MARKOVIĆ

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu, Rijeka, Hrvatska

Bubrežno tkivo je osjetljivo na djelovanje potencijalno nefrotoksičnih lijekova kao i drugih tvari koje su dostupne bez recepta i mogu se nabaviti u prodavaonicama „zdrave hrane“ te štetnim tvarima iz okoliša. Negativan učinak ovih tvari uzrokuje razvoj prepoznatljivih kliničkih sindroma, koji uključuju akutno i kronično bubrežno oštećenje, tubulopatije ili proteinuriju. Čimbenici rizika o kojima ovisi razvoj bubrežne bolesti inducirane lijekom dijelimo na: one vezane uz osobine bolesnika, uz osobine lijeka, te uz bubrežnu funkciju. Lijekovi koji najčešće ispoljavaju nefrotoksično djelovanje su: analgetici, antimikrobni lijekovi, kemoterapeutici, kontrastna sredstva, imunosupresivi, biljni preparati, te tvari koje sadrže teške metale. Liječnik obiteljske medicine mora pažljivo promatrati svog bolesnika, njegujući individualizirani pristup u izboru lijeka i određivanju doze. Bubrežna se funkcija može brzo oporaviti ako je oštećenje na vrijeme prepoznato. Novija istraživanja donose spoznaje o identifikaciji novih biomarkera koji će pridonijeti ranom prepoznavanju oštećenja bubrega uzrokovanog lijekovima.

Ključne riječi: akutno oštećenje bubrega, kronično oštećenje bubrega, nefrotoksičnost

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branislava Popović, dr. med.
Katedra za obiteljsku medicinu
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20
51 000 Rijeka, Hrvatska
E pošta: branislava.popovic@ri.t-com.hr
GSM: +385 98 425 775

UVOD

U suvremenoj medicini koristimo različite lijekove za brojne dijagnostičke i terapijske postupke. Neka od ovih sredstava, osobito ona s uskom terapijskom širinom, potencijalno mogu oštetiti funkciju bubrega, uzrokovati akutno ili kronično bubrežno oštećenje, tubulopatije, proteinuriju. Iako je oštećenje bubrega uzrokovano lijekom često reverzibilno, takvo stanje utječe na morbiditet i mortalitet, a može zahtijevati više intervencija, uključujući bolničko liječenje. Bubrežno tkivo osjetljivo je na potencijalno nefrotoksične tvari koje su dostupne bez recepta i mogu se nabaviti u prodavaonicama „zdrave hrane“, kao i na tvari iz okoliša koje mogu sadržavati nefrotoksične sastojke (1). Bubrežne bolesti imaju veliko javno zdravstveno značenje diljem svijeta zbog porasta broja oboljelih. Stoga je za liječnike obiteljske medicine važno rano prepoznati čimbenike koji utječu na razvoj bubrežne bolesti uzrokovane lijekovima; posebice za lijekove koji se često primjenjuju u praksi obiteljskog liječnika npr. analgetici (nesteroidni antireumatici NSAR, inhibitori ciklooksigenaze, COX inhibitori, antimikrobni

lijekovi, pojedini antihipertenzivi (inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima ACE-I, blokatori angiotenzin II receptora, ARB), alopurinol.

Ukratko se osvrćemo na često korištene lijekove koje liječnici opće/obiteljske medicine u svakodnevnom radu propisuju, a koji imaju nefrotoksični potencijal.

RASPRAVA

Čimbenici rizika koji pogoduju razvoju bubrežne bolesti inducirane lijekom dijelimo na one vezane uz osobine bolesnika, uz osobine lijeka, te uz bubrežnu funkciju.

Čimbenici rizika za nefrotoksičnost povezane s osobinama bolesnika

Rizici vezani uz osobine bolesnika uključuju: životnu dob, ženski spol, nižu procijenjenu glomerularnu filtraciju (engl. *estimated glomerular filtration* - eGFR

<60 mL/min per 1,73 m³), potrebu istodobnog uzimanja većeg broja nefrotoksičnih lijekova, te postojeću kardiovaskularnu ili bubrežnu bolest. Glomerularna filtracija se smanjuje za 10 mL/min, svakih 10 godina nakon 40 godine života, što je važno imati na umu kod propisivanja lijekova zbog određivanja pravilne doze lijeka. U osoba starije životne dobi (>60 godina) povećan je rizik za razvoj nefrotoksičnog učinka zbog smanjene količine vode u tijelu, posljedično niže glomerularne filtracije, te smanjenog vezanja lijeka za proteine nosače (2).

Nefrotoksični lijekovi uzrokuju oko 20 % slučajeva akutnog bubrežnog zatajenja u starijih; u hospitaliziranih starijih osoba taj udio iznosi do 66 %. U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, dijabetesom, sistemskim lupusom eritematodesom, insuficijencijom jetre ili bubrega, te sepsom prisutna je hipoperfuzija bubrega koja može pogodovati razvoju nefrotoksičnosti. Metabolički poremećaji kao hipokalijemija, hipomagnezijemija, hipokalcijemija također mogu pojačati nefrotoksični učinak, primjerice aminoglikozida. Promjena kiselosti urina može uzrokovati taloženje kristala pojedinih lijekova, npr. u kiselom urinu (pH <5,5) talože se kristali metotreksata, triamterena i sulfadiazina. Sniženi intravaskularni volumen u bolesnika koji imaju gastroenteritis, kronični proljev, slabiji oralni unos tekućine kao i preraspodjela tekućine u treći prostor kod bolesnika s ascitesom, pankreatitisom, izljevom, mogu pogodovati oštećenju bubrega nefrotoksičnim lijekom (3).

Genetski poremećaji sustava citokroma P450 u jetri i bubregu, te mutacije proteinskih nosača imaju važnu ulogu u razvoju toksičnosti. Primjerice u bolesnika s mutacijom nosača proteina (engl. *multidrug-resistant protein* - 2 MRP2), liječenih tenofovirom, zbog promjene na nosaču postoji nemogućnost izlučivanja tenofovira iz stanica pri čemu se javlja Fanconijev sindrom (4). Ovaj poremećaj karakterizira glukozurija, fosfaturija, generalizirana aminoacidurija, dolazi do gubitka kalija i bikarbonata. Stečeni Fanconijev sindrom mogu uzrokovati i drugi nefrotoksični lijekovi, npr. kemoterapeutici (ifosfamid, streptozocin), drugi antiretrovirusni lijekovi (npr. didanozin, cidofovir) i tetraciklini s isteklim rokom trajanja. Fanconijev sindrom se može javiti kod amiloidoze, multiplog mijeloma, presađivanja bubrega, otrovanja teškim metalima ili nedostatka vitamina D (5).

Čimbenici rizika za nefrotoksičnost povezani s bubrežnom funkcijom

Čimbenici rizika vezani za funkciju bubrega čine: povećan dotok krvi u bubreg (25 % od udarnog volumena srca), povećana resorpcija toksina u proksimalnim tubulima, povećano nakupljanje toksina u

bubrežnoj meduli i intersticiju, te slabije izlučivanje na razini distalnih tubula. Biotransformacijom toksina oslobađaju se aktivni metaboliti kisika koji dodatno mogu oštetiti bubrežne stanice. Nefrotoksini mogu poremetiti funkciju bubrega na bilo kojoj razini, pre-renalno, intrarenalno ili postrenalno (6).

Čimbenici rizika vezani za nefrotoksičnost lijeka

Čimbenici rizika ovisni o potencijalno nefrotoksičnom lijeku čine dugotrajno uzimanje lijeka, direktan nefrotoksični učinak, kombinacije dvaju ili više lijekova (npr. NSAR i radiološkog kontrasta, aminoglikozida i cisplatina, aminoglikozida i cefalotina). Za sprječavanje negativnih učinaka nefrotoksičnih lijekova potrebno je prilagoditi dozu lijeka ovisno o razini bubrežne funkcije. Pojačano nakupljanje metabolita u stanicama proksimalnih tubula, te kompetitivno vezivanje za transportne proteine (reducira se izlučivanje pojedinog lijeka čime se povećava njegova intracelularna koncentracija) povećavaju mogućnost razvoja bubrežnog oštećenja (7).

Potencijalno nefrotoksično djelovanje imaju analgetici, antimikrobni lijekovi, kemoterapeutici, kontrastna sredstva, imunosupresivi, biljni preparati, tvari koje sadrže teške metale (8). Najčešće korišteni preparati navedeni su u tablici 1 (prilagođeno prema ref. 2).

Tablica 1.
Potencijalno nefrotoksični lijekovi i preparati

Analgetici	Antimikrobni lijekovi	Kemoterapeutik	Radiološki kontrast
NSAR COX 2 inhibitori kombinacije analgetika	aminoglikozidi antivirusni lijekovi amfotericin B sulfadiazin ciprofloksacin kolistin	cisplatin metotreksat interleukin 2 gemcitabin mitomycin	hiperosmolarni izoosmolarni hipoosmolarni
Ostali lijekovi	Primjese	Teški metali	Imunosupresivi
ACE-I ARB manitol pamidronat topiramet orlistat mesalamin IPP	melamin kadmij dihromat	uran bakar bizmut olovo živa	inhibitori kalcineurina
Pojašnjenje kratica: ACE-I- inhibitori angiotenzinokonzvertaze; ARB-blokatori angiotenzinskih receptora; COX 2- inhibitori ciklooksigenaze 2; NSAR-nesteroidni antireumatici; IPP-inhibitori protonске pumpe			

Analgetici

Nekoliko studija analize parova (engl. *case control*) izvješćuju o povezanosti kroničnog zatajenja bubrega i aspirina, antipiretika i nesteroidnih antireumatika (NSAR) u kombinaciji s kofeinom, kodeinom i/ili barbituratima. Perneger i sur. objavili su studiju o 716

pacijenata sa zatajenjem bubrega uzrokovanog analgeticima; zaključili su da je povećana upotreba paracetamola u preporučenim dnevnim dozama bila povezana s oko 9 % slučajeva potpunog zatajenja bubrežne funkcije (9).

Upotreba nesteroidnih antireumatika je široko rasprostranjena. Podatci ukazuju da je ova skupina lijekova odgovorna za 1-5 % oštećenja bubrega. NSAR inhibiraju enzim ciklooksigenazu kojom se smanjuje sinteza prostaglandina. Prostaglandini imaju značajnu ulogu u održavanju normalne fiziologije bubrega, reguliraju bubrežnu vazodilataciju, inhibiraju resorpciju natrija, djeluju na proizvodnju renina. Stoga uporaba NSAR može uzrokovati zadržavanje tekućine, sekundarnu hipertenziju, hiperkalijemiju, akutno zatajenje bubrega, smanjenje glomerularne filtracije, pojavu nefritičkog i nefrotskog sindroma. U bolesnika s nefrotskim sindromom promjene u glomerulima ne razlikuju se od onih koje nalazimo u membranskom glomerulonefritisu, žarišnoj sklerozi ili drugim glomerulopatijama. Nefrotoksični učinak je veći u bolesnika koji istodobno koriste diuretike, ACE-I, ARB (10). Dvije izoforme enzima ciklooksigenaze (COX), COX-1 i COX-2 prisutne su u bubrezima u konstitutivnom i inducibilnom obliku. Selektivni COX-2 inhibitori (rofekoksib, celekoksib) imaju učinak na bubrežnu funkciju sličnu onoj neselektivnih NSAR-a, stoga je pri njihovoj uporabi neophodno koristiti iste mjere opreza (11). Neselektivni COX-1 inhibitori imaju bolju gastrointestinalnu toleranciju, te prijeti opasnost da bolesnici uzimaju veće doze lijeka od propisane u dužem razdoblju, čime se povećava rizik nefrotoksičnosti. Učinak NSAR na bubrežnu funkciju ovisi o dozi lijeka, stoga bolesnike moramo upozoriti na korištenje ovih lijekova u skladu s preporukama (10). Negativan utjecaj protuupalnih lijekova na bubrežnu funkciju povećava rizik od razvoja ozbiljnih srčanih i/ili cerebrovaskularnih poremećaja, osobito ako se istodobno koriste dva NSAR. Bolesnika je potrebno upozoriti na odgovarajuću povećanu hidrataciju, koju treba početi provoditi i prije početka liječenja osobito antihipertenzivima i NSAR, jer oni mogu utjecati na promjenu hemodinamskih uvjeta. Znači smanjenja intravaskularnog volumena uključuju ortostatsku hipotenziju, vrijednost arterijskog tlaka <90/60 mm Hg, te gubitak tjelesne mase >5 % (12).

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzin II receptora

Ovu skupinu lijekova koristimo u liječenju hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca, dijabetičke nefropatije. Angiotenzin II povećava intraglomerularni tlak djelujući na aferentne i eferentne arteriole, čime održava stabilnu glomerularnu filtraciju. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora zbog antagonistič-

kog djelovanja mogu poremetiti ovu autoregulaciju u određenim slučajevima koji uključuju bilateralnu stenozu bubrežne arterije, smanjen intravaskularni volumen, te istodobnu primjenu s NSAR ili citostaticima (6). Prije propisivanja lijekova iz ove skupine potrebno je izmjeriti pokazatelje bubrežne funkcije (ureja, kreatinin, eGFR) i elektrolita, te ponoviti postupak za 1-2 tjedna nakon uvođenja terapije. Ako akutno sniženje eGFR iznosi 25 %, potrebno je smanjiti dozu lijeka i pratiti bubrežne pokazatelje sljedeća dva mjeseca, a u slučaju da se eGFR stabilizira, liječenje ovim lijekovima može se nastaviti. Posebnu pozornost treba obratiti na kombinaciju s preparatima kalija, osobito u starijih osoba ili onih s oštećenjem bubrežne funkcije (13).

Antimikrobni lijekovi

Nefrotoksičnost (uzrokuju također i ototoksičnost) pojavljuje se u oko 10-25 % slučajeva tijekom terapije aminoglikozidima (AG) i jedna je od najvažnijih nuspojava i terapijskih ograničenja ovih antibiotika (14). Aminoglikozidni antibiotici se koriste za liječenje infekcija uzrokovanih G-bakterijama. Bubrežne komplikacije su obično povezane s dozom, subterapijske doze mogu uzrokovati kronični tubulointersticijski nefritis. Akutna bubrežna insuficijencija može se javiti nakon 5-7 dana terapije. Zbog svoje kationske strukture, AG nisu vezani uz proteine, slobodno se filtriraju u glomerulu, pri čemu dolazi do nakupljanja lijeka u tubulima. Tubularno oštećenje dovodi do poremećene reapsorpcije, što rezultira pretjeranim dotokom vode i elektrolita u distalni dio nefrona. Kliničke manifestacije toksičnosti AG su: neoligurijska ili poliurijska renalna sekretorna disfunkcija, proteinurija, aminoacidurija, glukozurija, te promjene u koncentraciji elektrolita (hiperkalciurija, hipermagneziurija, hipokalcijemija i hipomagnezijemija). Najveću toksičnost iz ove skupine imaju gentamicin, potom tobramicin, amikacin, te streptomycin kao najmanje toksičan (15).

Kombinacija sulfometoksazola i trimetoprima u oko 11,2 % slučajeva rezultira oštećenjem bubrežne funkcije. Trimetoprim inhibira sekreciju kreatinina u proksimalnim tubulima čime se povećava njegova koncentracija u serumu, također uzrokuje hiperkalijemiju jer inhibira izlučivanje kalija u distalnim tubulima (6).

Ciprofloksacin je najčešće propisivan fluorokinolon, koji precipitira u alkalnom urinu (pH >6). Taloženje se može izbjeći ako bolesnik uzima dovoljno tekućine (vode) i ako je lijek pravilno doziran (16).

Antitumorski lijekovi

Antitumorski lijekovi zbog nefrotoksičnosti mogu značajno oštetiti funkciju bubrega. Novija monoklonalna antitijela (bevacizumab, gefitinib, gemcitabin, imatinib, rituksimab, trastuzumab), kao i tradicionalna sredstva poput cisplatina, metotreksata, ifosfamida i taksana imaju nefrotoksični potencijal koji se drastično povećava u prisustvu početne ili postojeće bolesti bubrega. Praćenje funkcije bubrega je veoma važno u pacijenata oboljelih od raka od samog početka liječenja. Cisplatin spada među najučinkovitije kemoterapeutike, ali je zbog nefrotoksičnosti klinička uporaba ovog antitumorskog lijeka značajno ograničena. Direktnim toksičnim učinkom na stanice renalnih tubula, glomerula, na krvne žile cisplatin uzrokuje promjene u bubrežnom krvotoku i glomerularnoj filtraciji. Indirektno, može uzrokovati upalu bubrežnog intersticija, što pridonosi razvoju akutnog oštećenja, kronične intersticijske fibroze, a time i do ireverzibilnog oštećenja bubrega (17).

Radiološki kontrasti

Jodni kontrast neophodan je alat za izvođenje različitih dijagnostičko-terapijskih postupaka. Kontrastom inducirana nefropatija javlja se u 0,6-2,3 % slučajeva, te u 50 % slučajeva rizičnih bolesnika, obično u prvih 24-48 h od apliciranja kontrasta. Promjena je reverzibilna, u roku 7-10 dana dolazi do smanjenja koncentracije kreatina u serumu. Povećani rizik od razvoja bubrežnog oštećenja kontrastom javlja se češće kod davanja kontrasta u hitnosti osobama s kongestivnim zatajenjem srca, hipovolemije, anemije, te u starijih osoba. Na pojavu nefropatije utječe veća viskoznost preparata, potreba ponovnog davanja kontrasta u prva dva dana od prethodne slikovne pretrage, te intraarterijska aplikacija (18).

Alopurinol se više od 30 godina koristi za liječenje hiperuricemije i gihta. Zbog nefrotoksičnosti alopurinola može se razviti sindrom osipa s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS). Jedna od 260 osoba liječenih alopurinolom može razviti ovaj toksični sindrom koji karakterizira progresivno hepatorenalno oštećenje, osip (toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, difuzni makulopapularni osip, ekfolijativni dermatitis), groznica, leukocitoza i eozinofilija. Stoga se alopurinol mora koristiti samo u indiciranim stanjima koji ne uključuje asimptomatsku hiperuricemiju, osobito je važno ne kombinirati ga s tiazidima (19).

„Prirodni preparati“

Biljni pripravci, vitamini, minerali, probiotici u oko 20 % slučajeva mogu oštetiti bubrežnu funkciju, u bolesnika u kojih postoji rizik za razvoj renalne disfunk-

cije. Prema izvješću objavljenom 2013. u Sjedinjenim Američkim Državama 18 % odraslih i 5 % djece koriste „prirodne pripravke“ koji nisu vitamini ili minerali; oko 39 000 preparata prijavljeno je u *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC) zbog toksičnosti. Najčešće korišteni pripravci su: riblje ulje-omega-3 masne kiseline, glukozamin (s hondroitinom ili bez njega), probiotici /prebiotici, melatonin, koenzim Q10, *Echinacea*, brusnica, češnjak, ginseng, ginkgo biloba, ekstrakt zelenog čaja i mlijeko čička. Nedostatak standardiziranih pravila i propisa komplicira korištenje „prirodnih“ proizvoda, od kojih se oko 45 % smatra sigurnim. Brojni pripravci za mršavljenje, seksualno zdravlje, često sadrže NSAR, diuretike koji mogu uzrokovati vazokonstrikciju i posljedičnu ishemiju tkiva. Za postizanje boljih sportskih rezultata pojedinci, uglavnom mlađe muške osobe, posežu za proizvodima koji sadrže proteine, kreatin, anabole steroide. Preporučena doza proteina je 1,5 g/kg/dan, a kreatina 20-25 g/dan tijekom pet dana, potom doza održavanja 5 g/dan; mladi sportaši često konzumiraju dva do tri puta veće doze od preporučenih (20). Tijekom proizvodnih procesa zbog poboljšanja kvalitete određenih suplemenata uobičajeno je korištenje tvari koje sadrže teške metale (kadmij, živa, bizmut, geranij, uranij, olovo, arsen), koje također mogu oštetiti bubrežnu funkciju različitim mehanizmima (21).

Klinički sindromi nefrotoksičnosti

Finlay i sur. definiraju nefrotoksične lijekove kao terapijska sredstva koja potencijalno mogu oštetiti funkciju bubrega zbog direktne toksičnosti samog lijeka ili poremećaja bubrežne perfuzije (8). Lijekovi su uzrok akutnog oštećenja bubrega u oko 19-26 % slučajeva. Kako ne postoji standard kojim se identificira opseg oštećenja, Mehta i sur. su Delphi metodom konsenzusa odredili četiri fenotipa bubrežnog oštećenja ovisno o kliničkoj slici: akutno bubrežno oštećenje, glomerularni i tubularni poremećaj, opstruktivne nefropatije - nefrolitijaza. Svi oblici bubrežnih poremećaja mogu prijeći u kroničnu bubrežnu bolest.

Akutno bubrežno oštećenje nastaje kao posljedica hemodinamskog poremećaja ili parenhimnog oštećenja; klinički se najčešće manifestira kao akutni intersticijski nefritis ili akutna tubularna nekroza. Oštećenje glomerula karakterizira proteinurija, hematurija i promjene u sedimentu urina. Tubularni poremećaji nastaju zbog oštećenog transporta u tubulima, mogu se ispoljiti kao tubularna acidoza, Fanconijev sindrom, dijabetes insipidus. Nefrolitijazu karakterizira taloženje tvari u obliku kristala koji mogu uzrokovati opstrukciju. Stupanj taloženja ovisi o topivosti lijeka (22). U tablici 2 prikazani su najčešće korišteni nefrotoksični lijekovi i klinički sindromi koje uzrokuju (prilagođeno prema Ghane Shahrbaft, 2015.) (23).

Tablica 2.
Klinički sindromi i nefrotoksični lijekovi

Klinički sindromi	Nefrotoksični lijekovi
Akutno bubrežno oštećenje	ACE-I, ARB, NSAR, aminoglikozidi, kontrasti
Akutni intersticijski nefritis	aminoglikozidi, alopurinol, aciklovir, betalaktamski antibiotici, furosemid, tiazidi, ranitidin, sulfonamidi
Akutna tubularna nekroza	cefalosporini, tetraciklini, vankomicin, kontrast, steroidi
Nefropatija s kristalima	aciklovir, kinoloni, probenecid, MTX, sulfonamidi
Rabdomioliza	aminoglikozidi, benzodiazepini, statini, kontrast
Kronični intersticijski nefritis	aspirin, diuretici, litij
Pojašnjenje kratica: ACE-I- inhibitori angiotenzinokvertaze; ARB- blokatori angiotenzinskih receptora; NSAR- nesteroidni antireumatici; MTX- metotreksat	

Uloga liječnika obiteljske medicine u propisivanju nefrotoksičnih lijekova

Za većinu nefrotoksičnih lijekova nemoguće je predvidjeti vremenski tijek za oporavak bubrežne funkcije. Liječnik obiteljske medicine ima sveobuhvatni pristup bolesniku, upoznaje navike svojih bolesnika, ima mogućnost savjetovati bolesnika o mogućim nepoželjnim posljedicama uzimanja pripravaka koji nisu propisani.

Liječnik mora pažljivo promatrati svog bolesnika njegujući individualizirani pristup u izboru lijeka i određivanju doze. Bubrežna se funkcija može brzo oporaviti ako je oštećenje na vrijeme prepoznato. Kad god je moguće potrebno je odabrati lijek s manje nefrotoksičnog potencijala osobito ako već postoji bubrežna disfunkcija, te izbjeći istodobno uzimanje dva ili više nefrotoksičnih lijekova. Za lijekove koji se izlučuju bubrežima potrebno je prilagoditi dozu lijeka ovisno o razini bubrežne funkcije. Stoga je potrebno kontinuirano praćenje pokazatelja funkcije bubrega. Premda tradicionalni testovi mjerenja serumskog kreatinina i ureje (engl. *blood urea nitrogen* - BUN), nisu dovoljno osjetljivi i specifični za određivanje nefrotoksičnosti uzrokovane lijekovima, koriste se zajedno s određivanjem eGFR, te procjenom klirensa kreatinina prema Cockcroft-Gault jednadžbi. Novija istraživanja donose spoznaje o identifikaciji novih biomarkera, kao što su: molekula bubrežnog oštećenja-1 (engl. *kidney injury molecule-1* - KIM-1), neutrofilni lipokalin povezan s gelatinazom (engl. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* - NGAL) interleukin-18 (IL-18), cistatin C, osteopontin, koji će pridonijeti ranom prepoznavanju oštećenja bubrega uzrokovanog lijekovima (25).

ZAKLJUČAK

Bubrežno je tkivo osjetljivo na djelovanje potencijalno nefrotoksičnih lijekova i tvari iz okoline. Rano uočavanje čimbenika rizika koji povećavaju nefrotoksičnost jedna je od važnih zadaća liječnika obiteljske medicine. Redovito praćenje i provjera pokazatelja bubrežne funkcije može pomoći u otkrivanju, te sprječavanju razvoja težih oblika bolesti bubrega.

LITERATURA

1. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743-50.
2. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1275-83.
3. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: A focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chimica Acta* 2005; 51: 1-47.
4. Lify B, Dabo G, Nascimento O i sur. Fanconi syndrome induced by tenofovir: A case report. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016; 27: 808-11.
5. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM* 2014; 107: 261-9.
6. Pazhayattil GS, Shiralli AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 457-68.
7. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmolander R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 436-40.
8. Bicalho MD, Soares DB, Botoni FA, Reis AM, Martins MA. Drug-Induced Nephrotoxicity and Dose Adjustment Recommendations: Agreement Among Four Drug Information Sources. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 11227-40.
9. Waddington F, Naunton M, Thomas J. Paracetamol and analgesic nephropathy: Are you kidneying me? *Int Med Case Rep J* 2014; 8: 1-5.
10. Curiel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain Med* 2013; 14: 23-8.
11. Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 15-20.
12. Harris RC. Cyclooxygenase-2 Inhibition and Renal Physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89: 10-17.
13. Bell JS, Blacker N, Leblanc VT i sur. Prescribing for older people with chronic renal impairment. *Aust Fam Physician* 2013; 42: 24-8.
14. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int* 2011; 79: 33-45.
15. Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 86-98.

16. Kammoun K, Jarraya F, Makni S i sur. Ciprofloxacin-induced crystal nephropathy. Iran J Kidney Dis 2014; 8: 240-2.

17. Lameire N1, Kruse V, Rottey S. Nephrotoxicity of anticancer drugs--an underestimated problem? Acta Clin Belg 2011; 66: 337-45.

18. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Michael A. Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. Biomed Res Int. 2014; 2014: 362725.

19. Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. Isr Med Assoc J 2005; 7: 656-60.

20. Almukhtar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids

and nutritional supplements in bodybuilders. Clin Kidney J 2015; 8: 415-9.

21. Nauffal M, Gabardi S. Nephrotoxicity of Natural Products. Blood Purif 2016; 41: 123-29.

22. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A i sur. Phenotype Standardization for Drug Induced Kidney Disease. Kidney Int 2015; 88: 226-34.

23. Ghane Shahrabaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. J Renal Inj Prev 2015; 4: 57-60.

24. Kim SY, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. Biomol Ther (Seoul) 2012; 20: 268-72.

SUMMARY

NEPHROTOXIC DRUGS

B. POPOVIĆ, I. ŠUTIĆ and N. BAŠIĆ MARKOVIĆ

University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine, Rijeka, Croatia

Renal tissue is sensitive to the effect of potentially nephrotoxic drugs and other substances that are available over-the-counter or can be purchased at healthy food stores or elsewhere, and harmful substances from the environment. The harmful effects of these substances lead to the development of recognizable clinical syndromes, including acute or chronic renal failure, tubulopathy, and proteinuria. Risk factors that influence the development of kidney disease induced by drugs are divided into those related to patient characteristics, drug characteristics, and renal function. Drugs that commonly exhibit nephrotoxic effects are analgesics, antimicrobials, chemotherapeutics, contrast agents, immunosuppressants, herbal preparations and substances containing heavy metals. Family physician must carefully observe their patients, nurturing individual approach to drug selection and determining the dose. Renal function can quickly return to normal if the damage is recognized on time. Recent research yields insights into the identification of new biomarkers that will contribute to early detection of drug induced kidney damage.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, drug nephrotoxicity

KARCINOM NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

KSENIJA KRANJČEVIĆ

Dom zdravlja Zagreb Zapad, Ordinacija obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska

Iako je karcinom nadbubrežne žlijezde rijedak, radi se o agresivnom karcinomu s visokom stopom smrtnosti i kompleksnim liječenjem. Može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi s nešto većom učestalosti u žena. Čimbenici rizika za njegov razvoj nisu u potpunosti poznati. Najčešće je smješten u korteksu (adrenokortikalni karcinom) nadbubrežne žlijezde i može biti aktivan i neaktivan, ovisno o izlučivanju hormona. Simptomi adrenokortikalnog karcinoma mogu biti različiti, a ovise o tome je li on hormonski aktivan te koju vrstu hormona izlučuje (najčešće kortizol, u 50-80 % oboljelih). Zbog češće učestalosti dobroćudnih tumora nadbubrežne žlijezde, dijagnosticiranje adrenokortikalnog karcinoma je veliki izazov. Ono obuhvaća detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, slikovne metode (CT ili MR) te eventualno biopsiju. Liječenje ovisi o raširenosti tumora, a obuhvaća potpuno kirurško odstranjivanje nadbubrežne žlijezde i okolnih struktura, hormonsku terapiju, kemoterapiju i biološke lijekove. Nakon provedenog liječenja važno je bolesnika redovno pratiti multidisciplinskom suradnjom liječnika obiteljske medicine, endokrinologa, onkologa i kirurga jer su oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma u povećanom riziku obolijevanja od drugih vrsta karcinoma kao i zbog visokog postotka povratka samog adrenokortikalnog karcinoma (i do 80 %). Posebnu skupinu tumora nadbubrežne žlijezde čine tzv. incidentalomi, koji, iako rijetko, mogu biti i maligni, a otkrivaju se slučajno tijekom dijagnostičke evaluacije nekog drugog kliničkog stanja.

Ključne riječi: tumori nadbubrežne žlijezde, adrenokortikalni karcinom, incidentalom

Adresa za dopisivanje: Ksenija Kranjčević, dr. med.
Dom zdravlja Zagreb Zapad
Ordinacija obiteljske medicine
H. Macanovića 2a
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ksenija.kranjcevic@inet.hr

UVOD

Karcinom je drugi najznačajniji uzrok smrtnosti u Hrvatskoj od kojeg umire svaki četvrti stanovnik, a stopa incidencije je u porastu (1). Učestalost karcinoma nadbubrežne žlijezde u svijetu je rijetka uz incidenciju od 0.5 do 2 oboljelih na milijun stanovnika godišnje (2). U Hrvatskoj su 2013. godine bila 24 novooboljela (3). Karcinom nadbubrežne žlijezde može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi s nešto većom učestalosti u žena. Čimbenici rizika za njegov razvoj nisu u potpunosti poznati. Pretpostavlja se da neke nasljedne bolesti poput multiple endokrine neoplazije tipa 2 (engl. *Multiple endocrine neoplasia type 2*, MEN2), Li-Fraumeni i Von Hippel-Lindau sindromi te neurofibromatoza tip 1 povećavaju rizik za obolijevanje kao i pušenje, prehrana bogata mastima te sedentarni način života. Najčešće je smješten u korteksu (adrenokortikalni karcinom) nadbubrežne žlijezde i može biti hormonski aktivan i neaktivan. U oko polovine pacijenata oboljelih od kar-

cinoma nadbubrežne žlijezde, simptomi su izazvani hormonima koje on izlučuje, dok se u ostalih simptomi javljaju zbog pritiska na okolne organe. U ranoj fazi, najčešće se otkrivaju slučajno tijekom dijagnostičke obrade drugih simptoma te je zbog kasnog otkrivanja i agresivnosti samog karcinoma petogodišnje preživljavanje od 16 % do 40 % (2). Pravodobnim postavljanjem dijagnoze povećava se mogućnost preživljavanja, no zbog svoje agresivnosti i ograničenih mogućnosti liječenja smrtnost je i dalje visoka (4). Iako je karcinom nadbubrežne žlijezde rijedak, zbog njegove visoke smrtnosti cilj ovog rada bio je prikazati najčešću simptomatologiju, mogućnosti dijagnostike i liječenja.

RASPRAVA

Kora nadbubrežne žlijezde izlučuje tridesetak različitih hormona. Svi su oni po svojoj kemijskoj građi steroidni

hormoni, a prema djelovanju mogu biti mineralokortikoidi, glukokortikoidi i spolni hormoni (androgeni i estrogeni). Mineralokortikoidi sudjeluju u regulaciji koncentracije natrija i kalija u tjelesnim tekućinama. Glavno mjesto njihova djelovanja su distalni i sabirni kanalići nefrona bubrega gdje pojačavaju izlučivanje kalija i reapsorpciju natrija. Aldosteron je glavni predstavnik mineralokortikoida. Glukokortikoidi sudjeluju u regulaciji metabolizma hranjivih tvari i u sudjelovanju posljedica iznenadnih štetnih podražaja (stresa), a glavni predstavnik je kortizol. Srž nadbubrežne žlijezde luči adrenalin i noradrenalin. Njihovo djelovanje je slično djelovanju simpatičkog živčanog sustava.

Simptomi adrenokortikalnog karcinoma mogu biti različiti, a ovise o tome je li on hormonski aktivan te koju vrstu hormona izlučuje (najčešće kortizol, u 50-80 % oboljelih) ili je inaktivan. Karcinomi koji izlučuju aldosteron manifestiraju se povišenim krvnim tlakom i niskom koncentracijom kalija u krvi. Za karcinome koji proizvode kortizol karakterističan je nagli porast tjelesne težine u oboljelih, pojava lubičastih strija po koži uz stvaranje modrica već nakon manjeg udarca, moguća prisutnost Cushingovog sindroma, šećerne bolesti, a kod žena i poremećaj menstrualnog ciklusa. Karcinomi koji izlučuju androgene dovode do pojačanog rasta dlaka, promjene u libidu i promjene genitalija. Karcinomi nadbubrežne žlijezde koji izlučuju adrenalin i noradrenalin uzrokuju karakteristične napadaje povišenog krvnog tlaka, ubrzanog rada srca, znojenja i glavobolje. Neaktivni karcinom uzrokuje simptome koji se javljaju zbog pritiska na okolne organe poput osjećaja pritiska i punoće ili boli u abdomenu. U djece su karcinomi nadbubrežne žlijezde uglavnom aktivni uzrokujući najčešće pojačano izlučivanje androgena što u djevojčica dovodi do pojačane dlakavosti i povećanja klitorisa, a u dječaka povećanje penisa. Ako je dominantno izlučivanje estrogena, u djevojčica će se ranije javiti pubertet, a u dječaka povećane grudi (5).

Zbog češće učestalosti dobroćudnih tumora nadbubrežne žlijezde, dijagnosticiranje adrenokortikalnog karcinoma je veliki izazov. Kao i kod svake bolesti dijagnostika započinje detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom gdje je uloga liječnika obiteljske medicine iznimno važna jer su oni najčešće liječnici prvog kontakta s bolesnicima zbog svoje dostupnosti u zdravstvenom sustavu. Ako liječnik posumnja na poremećaj nadbubrežne žlijezde potrebno je u bolesnika odrediti hormone u krvi i urinu te uputiti ga da učini jednu od slikovnih metoda: CT ili magnetsku rezonanciju (MR) uz pregled specijalista endokrinologa i kirurga (2). Različita su mišljenja stručnjaka u svezi biopsije novootkrivene tumorske mase. Većina ih ne preporučuje biopsiju zbog povećanog rizika rasapa tumorskih stanica i životno ugrožavajućih simptoma koji se mogu javiti tijekom biopsije, ali rezultati novijih istraživanja poka-

zuju smanjeni rizik uz prethodnu adekvatnu pripremu bolesnika blokadom katekolamina (6).

Unazad nekoliko desetljeća razvojem dijagnostičke tehnologije i novih lijekova došlo je do značajnog povećanja stope petogodišnjeg preživljavanja bolesnika za većinu karcinoma, no to nije slučaj za adrenokortikalni karcinom. Kako se radi se o iznimno agresivnom karcinomu koji je kompleksan za liječenje uz ponovno obolijevanje u čak 80 % bolesnika, u novije vrijeme povećao se interes za istraživanje signala koji dovode do proliferacije tumorskih stanica nadbubrežne žlijezde i razvoja lijekova koji bi taj signal blokirali poput ciklusu maba koji blokira inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. *insulin-like growth factor 2*, IGF2), za koji se sumnja da potiče rast tumorskih stanica nadbubrežne žlijezde (7). Liječenje ovisi o raširenosti tumora, a u procjeni se koristi TNM klasifikacija (tablica 1). Temelj liječenja je potpuno kirurško odstranjivanje tumorske mase nadbubrežne žlijezde i okolnih struktura (8). Kirurško odstranjivanje nadbubrežne žlijezde može biti praćeno brojnim komplikacijama poput pojačanog krvarenja i visokog krvnog tlaka tijekom kirurškog zahvata, a zbog pojačanog lučenja katekolamina. S obzirom da nadbubrežna žlijezda luči brojne hormone, potrebna je primjena brojnih lijekova prije, tijekom i nakon kirurškog zahvata a radi blokiranja suvišnog izlučivanja hormona (metyrapon, metyrosin, spironolakton i streptozocin). Osim kirurškog zahvata primjenjuju se i ostale metode liječenja poput hormonske terapije, kemoterapije, radioterapije (zračenjem) i biološko liječenje ovisno o raširenosti bolesti i stanju bolesnika.

Tablica 1.
TNM klasifikacija adrenokortikalnog karcinoma*

T	Dubina invazije karcinoma
Tx	Ne može se procijeniti
T0	Bez prisutnosti primarnog tumora
T1	Tm vel. ≤5 cm lokaliziran unutar nadbubrežne žlijezde
T2	Tm vel >5 cm lokaliziran unutar nadbubrežne žlijezde
T3	Tm bilo koje veličine uz prodor u okolinu nadbubrežne žlijezde, ali bez zahvaćanja okolnih organa
T4	Tm bilo koje veličine uz prisustvo metastaza u bubrege, dijafragmu, krvne žile, gušteraču, jetru, slezenu
N	Zahvaćenost limfnih čvorova
Nx	Zahvaćenost lokalnih limfnih čvorova se ne može procijeniti
N0	Karcinom nije zahvatio lokalne limfne čvorove
N1	Karcinom je zahvatio lokalne limfne čvorove
M	Metastaze
M0	Metastaze nisu prisutne
M1	Dokazane udaljene metastaze

* American Cancer Society

Nakon kirurškog liječenja provodi se obvezno kemo-terapija. U današnje vrijeme najbolju je učinkovitost pokazao mitotan koji smanjuje količinu hormona koje luči adrenokortikalni karcinom (9). Najčešće nuspo-jeve koje se javljaju tijekom terapije mitotanom su muč-nina, povraćanje, proljev i osip te liječnik obiteljske medicine mora to imati na umu i pomoći bolesniku u smanjenju ovih simptoma. Radioterapija se provodi rjeđe, samo kao adjuvantna terapija zbog velike otpor-nosti stanica tumora na x zrake. Kao što je već ranije napomenuto, s obzirom na agresivnost adrenokortikal-nog karcinoma i ograničene mogućnosti liječenja pro-vode se brojna istraživanja, a u novije vrijeme polažu se nade u učinkovitost metformina čijom primjenom se uspjela smanjiti proliferacija tumorskih stanica uz apoptozu već postojećih u određenog broja bolesnika oboljelih od adrenokortikalnog karcinoma (10).

Nakon provedenog liječenja važno je bolesnika re-dovno pratiti multidisciplinskom suradnjom liječ-nika obiteljske medicine, endokrinologa, onkologa i kirurga. Oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma su u povećanom riziku obolijevanja od karcinoma pluća, bubrega, muškarci karcinoma prostate, a žene melano-ma. U bolesnika koji su oboljeli od adrenokortikalnog karcinoma prije 45. godine života povećan je i rizik obolijevanja od karcinoma dojke, sarkoma, tumora mozga i akutne leukemije.

U bolesnika kod kojih je adrenokortikalni karcinom metastazirao važna je palijativna skrb kako bi se po-boljšala kvaliteta života, a u kojoj liječnik obiteljske medicine uz ostale suradnike ima važnu ulogu. Palija-tivna skrb uključuje adekvatnu medikamentnu terapi-ju, poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika, pružanje psihološke podrške bolesniku i njegovoj obitelji.

Iako su najčešće dobroćudnog karaktera, zbog njiho-ve sve češće prisutnosti u općoj populaciji potrebno je osvrnuti se i na tzv. incidentalome nadbubrežne žli-jezde. Incidentalomi nadbubrežne žlijezde su tumori otkriveni tijekom dijagnostičke evaluacije nekog dru-gog kliničkog stanja. Tehnološki napredak radioloških uređaja, usavršavanje metoda pregleda i njihova sve veća upotreba u svakodnevnoj kliničkoj praksi dovela je do češćeg otkrivanja ovih tumora čineći njihovu dijagnostiku i liječenje jednim od velikih izazova (11). Najveći broj incidentaloma nadbubrežne žlijezde dija-gnosticira se u razdoblju između 50-te i 80-te godine života. U središtu kliničkog pristupa ovim bolesni-cima razlikovanje je adenoma od karcinoma nadbu-brežne žlijezde s obzirom na visoku stopu smrtnosti kod ovog potonjeg. Stoga je Europsko endokrinološ-ko društvo (engl. *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline*) u suradnji s Europskom mrežom za istraživanje tumora adrenalne žlijezde (engl. *The European Network for the Study of Adrenal*

Tumors) donijela preporuke o postupanju u takvih bo-lesnika. Prije svega potrebno je odrediti je li otkriveni tumor dobroćudan ili zloćudan i isključiti ili potvrditi prisutnost supkliničkog Cushingovog sindroma. Iako u tih bolesnika nije prisutna karakteristična klinička slika hiperkortizolizma, rezultati brojnih istraživanja upućuju na dugoročne posljedice supkliničke hiper-sekrecije kortizola kao što su inzulinska rezistencija, šećerna bolest, hipertenzija uz povećan rizik od kar-diovaskularnih bolesti i osteoporoza. Najčešće se na-lazi poremećaj dnevnog ritma lučenja kortizola uz povišene večernje koncentracije. Prekonoćni test su-presije sa 1 mg deksametazona rabi se kao test probira za autonomnu sekreciju kortizola u bolesnika s inci-dentalomom nadbubrežne žlijezde (12). U čitavom nizu kliničkih istraživanja provedenih u različitim po-pulacijama analizirana je etiologija ovih tumora. Tali-janska studija u koju su bila uključena 1004 bolesnika s incidentalomom nadbubrežne žlijezde pokazala je da je 85 % ovih tumora nefunkcionalno, u 2 % bolesnika riječ je bila o supkliničkom Cushingovom sindromu, u 2 % o feokromocitomu, dok je 1,6 % bolesnika imalo aldosteronom. Prema istoj studiji, od 380 bolesnika u kojih je kirurški odstranjen tumor 12 % ih je imalo karcinom nadbubrežne žlijezde (11). Slično istraživa-nje provedeno u Hrvatskoj pokazalo je da je tijekom praćenja oboljelih od incidentaloma samo 5 % razvilo adrenokortikalni karcinom (13).

ZAKLJUČAK

Iako je karcinom nadbubrežne žlijezde rijedak, radi se o agresivnom karcinomu s visokom stopom smrtnosti i kompleksnim liječenjem koje zahtijeva multidisciplinski pristup, uključujući liječnika obiteljske medi-cine, endokrinologa, kirurga i onkologa. Pravodob-nim prepoznavanjem simptoma i dijagnosticiranjem povećava se mogućnost petogodišnjeg preživljavanja i poboljšava kvaliteta života oboljelih. U novije vrijeme sve je veća prisutnost slučajno otkrivenih tumora nad-bubrežne žlijezde, tzv. incidentaloma koji, iako rijetko, mogu biti maligni. Stoga je važno da liječnik obiteljske medicine zna kako postupiti prilikom slučajnog otkri-ća ovog patološkog stanja u bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstve-no-statistički ljetopis za 2015. godinu. Zagreb, 2016.
2. Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E i sur. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adreno-cortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23: 43-69.

3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Bilten 38, Zagreb, 2015.
4. McDuffie LA, Aufforth RD. Adrenocortical carcinoma: modern management and evolving treatment strategies. *Int J Endocr Oncol* 2016; 3: 161-74.
5. <http://www.cancer.org/>. Datum pristupa informaciji 30. listopada 2015.
6. Bancos I, Tamhane S, Shah M i sur. Diagnosis of endocrine disease: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 65-80.
7. Konda B, Kirschner LS. Novel targeted therapies in adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23: 233-41.
8. Terzolo M, Daffara F, Ardito A i sur. Management of adrenal cancer: a 2013 update. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 207-17.
9. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB i sur. Outcomes of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A 13-Institution Study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 480-90.
10. Poli G, Cantini G, Armignacco R, Fucci R i sur. Metformin as a new anti-cancer drug in adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 6. doi: 10.18632/oncotarget.10421. [Epub ahead of print]
11. Kaštelan D, Dusek T, Aganović I i sur. Dijagnostika i liječenje incidentaloma nadbubrežne žlijezde. *Lijec Vjesn* 2010; 132: 71-5.
12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I i sur. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 1-34.
13. Kaštelan D, Kraljević I, Dusek T i sur. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 275-82.

SUMMARY

ADRENOCORTICAL CARCINOMA

K. KRANJČEVIĆ

Zagreb-Zapad Health Center, Office of Family Medicine, Zagreb, Croatia

Adrenocortical carcinoma is a rare entity. However, it is the most common type of cancerous adrenal gland tumor with poor prognosis. Approximately 4 to 12 per 1 million people develop this type of tumor, which begins in the adrenal cortex. Adrenocortical carcinoma can occur at any age. Women tend to be diagnosed slightly more often than men. In most cases, the cause of cancerous adrenal gland tumor remains unknown. However, people with certain hereditary conditions have a higher risk. Adrenocortical carcinoma can be a functional or nonfunctional tumor. If the tumor is functional, it may produce hormones causing symptoms such as high blood pressure, low potassium level, heart palpitations, nervousness, feelings of anxiety or panic attacks, excessive perspiration, diabetes, Cushing syndrome, unexplained weight gain or weight loss, weakness, abdominal stretch marks, excessive hair growth, changes in genitalia, change in libido, etc. If the tumor is nonfunctional, symptoms occur because the tumor has grown so large that it exerts pressure on the nearby organs, causing abdominal pain or a feeling of fullness. To diagnose adrenocortical carcinoma, in addition to thorough physical examination, the following tests are used: blood and urine tests to help determine whether the tumor is functional or nonfunctional, and imaging tests (computed tomography scan or magnetic resonance imaging). The treatment depends on cancer stage. Two major staging systems are used: the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system and the ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) staging system. Both are based on the same TNM categories. The main types of treatment for adrenal cancer are surgery (the main treatment), chemotherapy and targeted therapy. Radiation therapy is not used often as the main initial treatment for adrenal cancer because the cancer cells are not easy to kill with x-rays. Radiation may be used as adjuvant therapy. By definition, adrenal incidentaloma is an asymptomatic adrenal mass detected on imaging not performed for suspected adrenal disease. In most cases, adrenal incidentalomas are nonfunctional adrenocortical adenomas, but may also represent conditions requiring therapeutic intervention (e.g., adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, hormone-producing adenoma, or metastasis).

Key words: adrenal cortex tumors, adrenocortical carcinoma, incidentaloma

BUBREŽNO OŠTEĆENJE KOD OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI – ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

VALERIJA BRALIĆ LANG, MAJA BARETIĆ¹ i EVA PAVIĆ²

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. sc. Valerija Bralić Lang, Zagreb, ¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, KBC Zagreb, Klinika za unutrašnje bolesti, Zavod za endokrinologiju i

²Klinički bolnički centar Zagreb, Služba za prehranu i dijetetiku, Zagreb, Hrvatska

Unatoč svim dostupnim modalitetima liječenja incidencija i progresija šećerne bolesti je u stalnom porastu. Bubrežno oštećenje kod ovih bolesnika je posebno devastirajuća komplikacija budući da je povezana i s kraćim trajanjem života i sa smanjenom kvalitetom života. Uz dijabetičku nefropatiju, kod oboljelih od šećerne bolesti prisutni su i drugi oblici bubrežnog oštećenja kao što je ishemijsko oštećenje povezano s oštećenjem krvnih žila i hipertenzijom, ali i drugi oblici oštećenja koji nisu povezani s dijabetesom. Nakon detaljnog pretraživanja literature dostupne na PubMed-u u ovom članku ukratko opisujemo ključne trenutke u kojima je posebno bitna uloga liječnika obiteljske medicine (LOM). Tijekom skrbi za oboljele od šećerne bolesti posebnu pozornost zahtijeva probir bubrežnog oštećenja, ispravno praćenje i liječenje i pravodobno upućivanje nefrologu. Na osobu usmjeren holistički pristup karakterističan za rad LOM prepoznat je kao poseban izazov u praćenju ovih bolesnika.

Ključne riječi: šećerna bolest, oštećenje bubrega, liječnik obiteljske medicine

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Valerija Bralić Lang
Specijalistička ordinacija obiteljske medicine
Zvonigradska 9
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: valerija.bralic.lang@gmail.com

UVOD

Bubrežno oštećenje čest je nalaz kod oboljelih od šećerne bolesti, događa u 20–40 % oboljelih, ima progresivan tijek i vodeći je uzrok terminalnog stadija kronične bubrežne bolesti (1). Bubrežno oštećenje je posebno devastirajuća komplikacija budući da je povezano i s kraćim trajanjem života, ali i sa smanjenom kvalitetom života ovih bolesnika (2). Kod oboljelih od šećerne bolesti su uz dijabetičku nefropatiju prisutni i drugi oblici bubrežnog oštećenja kao što je ishemijsko oštećenje povezano s oštećenjem krvnih žila i hipertenzijom, ali i drugi koji nisu povezani s dijabetesom (3). Sa svakodnevnim porastom udjela starijeg stanovništva kao i porasta prevalencije šećerne bolesti, ali i hipertenzije i pretilosti ovaj problem će samo rasti. Za skrb ovih bolesnika liječnik obiteljske medicine (LOM) je idealno pozicioniran unutar zdravstvenog sustava. Cilj ovoga rada je detaljno opisati ključne trenutke na koje LOM treba obratiti posebnu pozornost, kako rano otkriti bubrežno oštećenje kod oboljelih od šećerne bolesti, kako ga liječiti i usporiti, uvažavajući rezultate najvažnijih recentnih kliničkih istraživanja.

RASPRAVA

Prepoznavanje bubrežnog oštećenja kod oboljelih od šećerne bolesti, bez obzira na njegov uzrok, podrazumijeva provođenje probira na proteinuriju i procjenu bubrežne funkcije. Prema razini bubrežnog oštećenja individualno se određuje plan praćenja, a iznimno je važno prepoznati kliničke situacije u kojima su potrebni dodatni testovi i upućivanje nefrologu. Progresija oštećenja može se usporiti intenzivnom kontrolom glikemije i postizanjem optimalnih vrijednosti arterijskog tlaka.

Dijabetička nefropatija

Klasično se dijabetička nefropatija opisuje progresivnim porastom proteinurije kod dugogodišnjih dijabetičara koju slijedi pad bubrežne funkcije koji može voditi i do potpunog zatajenja. Ključni rizični čimbenici uključuju dugotrajnu šećernu bolest, lošu kontrolu glikemije, hipertenziju, muški spol, pretilost i pušenje. Mnogi od ovih čimbenika mogu se modificirati. Najraniji stadij je hiperfiltracija sa značajno

višom glomerularnom filtracijom od normalne. Prepoznavanje ovog stadija se teško rutinski prepoznaje, a i nije klinički značajno. Perzistentna albuminurija se smatra najranijim kliničkim znakom dijabetičke nefropatije. Progresija od normoalbuminurije preko mikroalbuminurije do jasne nefropatije događa se sporo i obično svaki stadij traje pet ili više godina. Gubitak bubrežne funkcije (1 do 2 mL/min/1,73 m² godišnje) tijekom ranih stadija je neznatno viši nego kod zdrave populacije (0,5 do 1 mL/min/ 1,73 m² godišnje). Međutim, u kasnijim stadijima taj gubitak je bitno veći (5 do 10 mL/min/ 1,73 m² godišnje) pa je jasno zašto značajniji gubitak bubrežne funkcije klinički vidimo tek u kasnim stadijima dijabetičke nefropatije (4). Brzina gubitka bubrežne funkcije je individualna, a klinički pokazatelji (glomerularna filtracija i razina albuminurije) nisu uvijek u korelaciji s težinom bubrežne bolesti koju prikaže biopsija (4,5).

Druge bubrežne bolesti kod oboljelih od šećerne bolesti

Istraživanja pokazuju da je kod oboljelih od šećerne bolesti hipertenzivna ili ishemijska nefropatija jednako učestala kao i dijabetička nefropatija (3). Osim toga, postoje i značajna preklapanja ovih oštećenja, a rizik od terminalnog stadija bubrežne bolesti je sličan budući da je liječenje isto bez obzira na uzrok. Klinički pokazatelji koji upućuju na nedijabetičko oštećenje bubrežne funkcije su visoka proteinurija (>6g/dl), perzistentna hematurija ili patološki sediment urina, brzi pad procijenjene glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR), niski eGFR s minimalno ili bez proteinurije, izostanak retinopatije, ali i drugih komplikacija šećerne bolesti, trajanje šećerne bolesti kraće od pet godina, pozitivna obiteljska anamneza bubrežnih bolesti (npr. policistična bubrežna bolest), postojanje druge sistemske bolesti (6,7).

Probir bubrežnog oštećenja kod oboljelih od šećerne bolesti

Probir bubrežnog oštećenja oboljelih od šećerne bolesti provodi se jednom godišnje, u vrijeme kada su bolesnici klinički stabilni i ne postoji sumnja akutnog bubrežnog oštećenja ili nedijabetičke bubrežne bolesti. Ono uključuje mjerenje izlučivanja albumina u urin, određivanje serumskog kreatinina i procjenu ukupne bubrežne funkcije. Kod oboljelih od šećerne bolesti tip 1 probir počinje pet godina nakon postavljanja dijagnoze, dok kod oboljelih od tipa 2 počinje odmah po postavljanju dijagnoze. Preporuka je da se mjerenje izlučivanja albumina urinom provodi određivanjem odnosa albumina i kreatinina (μg/mg kreatinina) u jednokratnom, tzv. spot uzorku urina (engl. *Urinary Albumin Creatinin Ratio*, UACR), jer određivanje iz 24-satnog urina (mg/24 h) slabo pridonosi prediktivnoj točnosti. Mjerenje samo albumina putem

test trake bez paralelnog određivanja kreatinina je jeftinije, ali podložno lažno negativnim i lažno pozitivnim nalazima koji su posljedica variranja koncentracije urina zbog dehidracije (8). Mikroalbuminurija označuje vrijednost albumina od 30 do 299 mg/dan ili 30–299 μg/mg kreatinina u slučajnom uzorku urina, a makroalbuminurija označuje vrijednost albumina veću od 300 mg/dan ili više od 300 μg/mg kreatinina u slučajnom uzorku urina. Kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati najmanje dva od tri uzorka tijekom 3–6 mjeseci moraju biti pozitivni da bi potvrdili postojanje mikroalbuminurije. Treba imati na umu da prolaznu albuminuriju uzrokuju febrilnost, dijeta s visokim udjelom soli, izraziti tjelesni napor u prethodna 24 sata, infekcije, dehidracija, hematurija, menstruacija, visoka hiperglikemija, visoki arterijski tlak i kongestivno zatajivanje srca (6,8).

Najosjetljivija metoda za procjenu očuvanosti bubrežne funkcije jest brzina glomerularne filtracije (eGFR), a računa se uz pomoć vrijednosti serumskog kreatinina korištenjem MDRD (engl. *Modification in Diet in Renal Disease*) ili CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžbe. eGFR je korisna za procjenu kroničnih promjena bubrežne funkcije, ali se ne smije koristiti u situacijama kada se bubrežna funkcija brzo mijenja. MDRD eGFR nije korisna ni kod bolesnika s izrazito povišenim serumskim kreatininom (>260 μmol/L), kod ekstremno promijenjene tjelesne ili mišićne mase (preteli, bolesnici s amputiranim dijelovima tijela, bolesni od paraplegije ili degenerativnih bolesti mišića) te kod neuobičajenih prehrambenih navika (vegetarijanci, vegani) (8-10). Budući da bubrežna funkcija može biti prolazno snižena, potrebno je prezistentno sniženje eGFR, kako bi se proglasilo abnormalnim.

Klasifikacija bubrežnog oštećenja prema nacionalnoj zakladi za bubrege Sjedinjenih Američkih Država (engl. *National Kidney Foundation*) uzima u obzir i vrijednosti omjera albumin/kreatinin u urinu i eGFR (tablica 1).

Tablica 1.
Stadiji kronične bubrežne bolesti*

Stadij	Opis	GFR mL/min/1,73 m ²
1	Albuminurija s normalnom ili povišenom eGFR	≥ 90
2	Albuminurija s blago oštećenom eGFR	60-89
3	Umjereno snižena eGFR	30-59
4	Jako snižena eGFR	15-29
5	Zatajenje bubrežne funkcije	<15 ili dijaliza

* Prema Nacionalnoj zakladi za bubrege Sjedinjenih Američkih Država (engl. *National Kidney Foundation*)

Kliničke situacije i nalazi u urinu kada su potrebni dodatni testovi i upućivanje nefrologu

Nalaz eritrociturije nije uobičajen za dijabetičku nefropatiju, a posebno ne nalaz nekih (leukocitnih ili eritrocitnih) cilindara u urinu. Iako se kod 20 % bolesnika s dijabetičkom nefropatijom nalazi mikrohematurija, taj nalaz zahtijeva konzultaciju urologa i/ili nefrologa. I u ostalim slučajevima koji pobuđuju kliničku sumnju nedijabetičkog oštećenja bubrega potrebna je konzultacija nefrologa, a preporuka je i detaljna analiza 24 satnog urina, a ne samo izračun eGFR. LOM treba bolesnika precizno uputiti da se pri sakupljanju 24 satnog urina prvi urin ne sakuplja, već pri svim sljedećim mokrenjima uključujući i prvi urin sljedećeg dana (11).

Praćenje bubrežnog oštećenja kod oboljelih od šećerne bolesti

Detaljne preporuke za praćenje oboljelih od šećerne bolesti s bubrežnim oštećenjem navedene su u tablici 2.

Tablica 2.
Praćenje oboljelih od šećerne bolesti s bubrežnim oštećenjem*

GFR mL/min/1,73 m ²	Preporuke
svi bolesnici	• jednom godišnje kreatinin, kalij, određivanje odnosa albumina i kreatinina u jednokratnom uzorku urina
45-60	• uputiti nefrologu ako postoji sumnja na nedijabetičko oštećenje bubrega (trajanje ŠB tip 1 <10 godina, perzistentna albuminurija, patološki nalaz ultrazvuka bubrega, rezistentna hipertenzija, brzi pad eGFR ili patološki sediment urina) • provjeriti potrebu prilagodbe doze lijekova • kontrola eGFR svakih 6 mjeseci • godišnje kontrola elektrolita, bikarbonata, hemoglobina, kalcija, fosfora i PTH • osigurati dovoljno vitamina D • razmisliti o provjeri gustoće kostiju • provjeriti prehrambene navike, po mogućnosti konzultacija nutricionista
30-44	• kontrola eGFR svaka 3 mjeseca • kontrola elektrolita, bikarbonata, kalcija, fosfora, PTH, hemoglobina, albumina i tjelesne težine svakih 3-6 mjeseci • provjeriti potrebu prilagodbe doze lijekova • cijepljenje protiv hepatitisa B, pneumokoka i gripe
<30	• uputiti nefrologu

* Prema American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016; 39 (suppl 1): S72-S74.

Godišnje kvantitativno praćenje izlučivanja albumina nakon postavljanja dijagnoze albuminurije, uvođenje blokatora renin-angiotenzinskog sustava i postizanje kontrole arterijskog krvnog tlaka predmet je rasprava. Ono pridonosi boljem terapijskom odgovoru, a

postoje i sugestije da smanjenje UACR na normalne ili gotovo normalne vrijednosti (<30 mg/g kreatinina) popravlja prognozu kronične bubrežne bolesti i kardiovaskularne bolesti, ali ovo nije formalno istraživano prospektivnim istraživanjima. Postoje dokazi i o spontanoj remisiji albuminurije kod gotovo 40 % oboljelih od šećerne bolesti tip 1 kao i da kod otprilike 30-40 % bolesnika albuminurija ostane unutar istih vrijednosti ili ne progredira tijekom 5-10 godina praćenja (5,7,10). Međutim, bolesnici s povišenim UACR, padom bubrežne funkcije, retinopatijom, povišenim arterijskim tlakom, prisutnim makrovaskularnim komplikacijama, povišenim lipidima i/ili uratima u krvi ili pozitivnom obiteljskom anamnezom kronične bubrežne bolesti vjerojatnije će razviti progresiju dijabetičke nefropatije (6). Bolesnici s perzistentnim i visokim porastom (≥ 300 mg/g kreatinina) albuminurije će vjerojatno razviti terminalni stadij bubrežne bolesti (12,13). Prisutnost retinopatije kod pacijenata s UACR ≥ 300 mg/g kreatinina izrazito ukazuje na dijabetičku pozadinu oštećenja bubrega, dok odsutnost retinopatije sa smanjenom eGFR i <300 mg/g kreatinina ukazuje na nedijabetički uzrok KBB (14). Ako je izvjesno da će pacijent razviti terminalni stadij bubrežne bolesti indicirano je cijepljenje protiv hepatitisa B, pneumokoka i gripe.

PREVENCIJA PROGRESIJE BUBREŽNOG OŠTEĆENJA

Glikemija

Gotovo polovica bolesnika sa stadijem 3 ili 4 kronične bubrežne bolesti ima vrijednosti glikoziliranog hemoglobina HbA1c >7 % te su sva stručna društva jedinstvena u preporuci agresivnog snižavanja vrijednosti glikemije do normalnih ili gotovo normalnih vrijednosti s ciljem prevencije nastanka dijabetičke nefropatije (15). Međutim, tri velika randomizirana klinička istraživanja koja su uspoređivala intenziviranu i standardnu kontrolu glikemije, kod intenziviranog pristupa kontroli glikemije našla su smanjenje progresije makroalbuminurije, ali uz porast hipoglikemija i bez utjecaja na porast kreatinina i eventualnu potrebu za dijalizom. Na kraju istraživanja je glikozilirani hemoglobin HbA1c u skupini s intenziviranim pristupom bio 6,4-6,9 %, a u standardnoj 7,3-8,4 %. No, zbog povišene smrtnosti u skupini s intenziviranim načinom kontrole glikemije tijekom istraživanja pod nazivom Akcija za kontrolu kardiovaskularnog rizika u dijabetesu (engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD*), ovo istraživanje je prekinuto ranije (16-18). Nakon ovih istraživanja preporuke svjetskih stručnih društava, u prvom redu Američkog dijabetičkog udruženja (engl. *American Diabetes Asso-*

ciation, ADA), kao cilj kontrole glikemije postavljaju njezine što niže vrijednosti, ali bez neželjenih nuspojava. Liječenje treba biti usmjereno postizanju vrijednosti HbA1c manjih od 7 %, kada god je to moguće, odnosno individualizirano za pojedinog bolesnika s obzirom na procijenjeni rizik komplikacija dijabetesa, komorbiditeta, te očekivanoga trajanja života (8,11). Ove preporuke su u potpunom skladu s holističkim pristupom bolesniku, karakterističnim za rad LOM.

Arterijski tlak

Iako nema randomiziranih kliničkih istraživanja o utjecaju arterijskog tlaka na kroničnu bubrežnu bolest kao ishod, kod oboljelih od šećerne bolesti preporuka je snižavanje arterijskog tlaka $<140/90$ mm Hg s ciljem snižavanja kardiovaskularne smrtnosti i usporavanja progresije kronične bubrežne bolesti (8). Kod osoba s albuminurijom ciljni tlak je $<130/80$ mm Hg (18). Međutim, sa snižavanjem arterijskog tlaka treba biti oprezan, posebno u starijoj životnoj dobi s obzirom na naznake štetnosti snižavanja diastoličkog tlaka <70 mm Hg, a posebno <60 mm Hg u toj dobi. Stoga, kod donošenja odluke o ciljnom arterijskom tlaku i dalje je jako bitna dobra klinička prosudba. Rezultati prospektivnog istraživanja dijabetesa u Ujedinjenom Kraljevstvu (engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS) su pokazali da dobra kontrola arterijskog tlaka može usporiti razvoj dijabetičke nefropatije (19). Kod hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolesti i oštećenom bubrežnom funkcijom ($\text{eGFR} < 60$ mL/min/1,73 m²) i $\text{UACR} \geq 300$ mg/g kreatinina blokada renin angiotenzin aldosteronskog sustava usporava bubrežno oštećenje. ACE inhibitori smanjuju broj velikih kardiovaskularnih događaja kod oboljelih od šećerne bolesti, a postoje dokazi da su blokatori ATII receptora u usporedbi s ACE inhibitorima povezani s manjim porastom kalija u serumu (21,22).

Kombinacija lijekova

Istraživanja kombinacije ACE inhibitora i blokatora ATII receptora nisu pronašla korisno djelovanje na kardiovaskularnu bolest ili dijabetičku nefropatiju. Uz njihovu kombinaciju je bilo više nuspojava u prvom redu hiperkalijemije i/ili akutnog zatajivanja bubrega (23). Stoga se kombinacija ovih lijekova ne preporuča. Spironolakton kao blokator mineralokortikoidnih receptora u kombinaciji s ACE inhibitorima i blokatorima ATII receptora je u fokusu interesa i istraživan je u nekoliko kratkotrajnih istraživanja i s pozitivnim utjecajem na smanjenje albuminurije. I uz ovu kombinaciju bilo je više epizoda hiperkalijemije te su prije konačne preporuke za ovakvu terapiju potrebna daljnja istraživanja. Diuretici, blokatori kalcijevih kanala i betablokatori mogu se dodavati ACE inhibitorima ili blokatorima ATII receptora u osoba koje ne postižu

ciljne vrijednosti, a na maksimalnim su dozama ovih lijekova (24).

Prehrana

Prehrana je od presudne važnosti i treba biti prilagođena tipu šećerne bolesti, terapiji, stupnju bubrežne bolesti, oštećenju funkcije bubrega te prisutnosti drugih kroničnih bolesti ili akutnih stanja. Potrebno je individualno određivanje ukupnog dnevnog energijskog unosa s obzirom na stupanj uhranjenosti i tjelesnu aktivnost. Složeni ugljikohidrati trebali bi biti podrijetlom iz cjelovitih žitarica, leguminoza, povrća i voća. Kao glavni izvori proteina preporučuju se meso, perad, riba, jaja, mlijeko, sir, soja i mahunarke. Najmanje dva puta tjedno preporuča se konzumiranje plave masne ribe. U osoba koje nisu na dijalizi preporuka za unos proteina je 0,8 g/kg TM/dan. Unos manji od toga se ne preporučuje jer nema utjecaja ni na glikemiju ni na smanjenje glomerularne filtracije. Kod osoba koje nadomještaju bubrežnu funkciju hemodijalizom preporuka za unos proteina je 1,2-1,5 g/kg TM/dan, a energijskog unosa od 30-35 kcal/kg TM/dan ovisno o dobi, spolu i tjelesnoj aktivnosti. Potreba za tekućinom je 1000 mL više od izlučene tekućine u 24 sata. Kako bi se spriječile moguće komplikacije te smanjilo nakupljanje tekućine u razdoblju između hemodijaliza preporuka za unos mikronutrijenta fosfora je 800-1000 mg/dan, kalija do 2000 mg/dan, natrija 2000 mg/dan. Kod peritonejske dijalize preporuka za unos proteina je ista kao i kod hemodijalize, ali u stanju akutnog peritonitisa $>1,5$ g/kg TM/dan. Energijski unos je 30-40 kcal/kg TM/dan, a preporuke za unos vitamina i minerala su slične kao kod hemodijalize. Za fosfor preporučeni unos je između 800-1000 mg/dan, natrij 2000 mg/dan, kalij do 4000 mg/dan. Važno je naglasiti da kod peritonejske dijalize treba uzeti u obzir glukozu iz dijalizata. Stoga je potrebno dodatno prilagoditi i smanjiti unos kalorija podrijetlom iz ugljikohidrata za apsorbiranu količinu. Nakon transplantacije potrebno je pridržavati se određenih prehrambenih smjernica za pravilnu, raznovrsnu i uravnoteženu prehranu te umjerenu tjelesnu aktivnost čime se može smanjiti rizik od razvoja kroničnih nezaraznih bolesti. Ako transplantirani bubreg normalno radi dozvoljen je slobodan unos tekućine. U prva dva mjeseca nakon transplantacije preporuka je unos hrane bogate proteinima, izbjegavanje hrane bogate kalijem te je potrebno paziti na odabir ugljikohidrata kako bi se održala razina šećera u krvi, pogotovo zbog utjecaja lijekova. Kontrolirani unos soli pomaže u održavanju tlaka i kontroli zadržavanja tekućine čime se ujedno utječe i na sam rad bubrega. Prehrambene navike koje su jako slične mediteranskoj prehrani povezane su sa 50 % smanjenim rizikom od razvoja kroničnih bolesti bubrega i 42 % smanjenim rizikom od rapidnog propadanja bubrega. Ovakva vrsta prehrane pokazala se

kao najbolje rješenje, ima preventivnu i zaštitnu ulogu kod osoba sa šećernom bolesti, te može odgoditi komplikacije vezane uz propadanje bubrežne funkcije (8, 25-29).

Upućivanje nefrologu

Upućivanje nefrologu se preporuča u svim slučajevima nesigurnosti u etiologiju bubrežne bolesti (odsutnost retinopatije, jaka proteinurija, patološki sediment urina, ili brzi pad eGFR). Osim navedenoga, u slučajevima teške anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma, metaboličkih bolesti kostiju, rezistentne hipertenzije ili elektrolitskog disbalansa, te uznapredovale bubrežne bolesti također je potrebno uputiti bolesnika nefrologu. Prag za upućivanje može ovisiti o iskustvu LOM-a u praćenju oboljelih od šećerne bolesti s bubrežnim oštećenjem. Konzultacije nefrologa kod oboljelih s eGFR ≤ 30 mL/min/1,73 m² smanjuju troškove, poboljšavaju kvalitetu skrbi i odgađaju dijalizu (30).

ZAKLJUČAK

Zbog velikog broja oboljelih i ugroženih osoba, postojanja mjera kojima se bolest može spriječiti, liječiti kao i smanjiti broj komplikacija, te činjenice da ove mjere nisu dovoljno zastupljene u kliničkoj praksi, bubrežno oštećenje kod oboljelih od šećerne bolesti je javnozdravstveni problem. Liječnik obiteljske medicine idealno je pozicioniran i ima najvažniju ulogu u provođenju probira i redovitom praćenju te pravilnom liječenju ovih bolesnika. Uvažavajući holistički pristup poseban je naglasak na adekvatnoj kontroli glikemije, arterijskog tlaka i prehrambenih navika bolesnika i pravodobnom upućivanju nefrologu.

L I T E R A T U R A

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW i sur. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864-83.
2. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An off-the-shelf help list: a comprehensive catalog of preference scores from published cost-utility analyses. *Med Decision Making* 2001; 21: 288-94.
3. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M i sur. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 713-20.
4. 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.
5. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J i sur. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 2014; 37: 226-34.
6. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 2057-63.
7. de Boer IH, Sun W, Cleary PA i sur.; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366-76.
8. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (suppl 1): S72-S74.
9. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
10. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850-86.
11. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes* 2013; 37: S129-S136.
12. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. 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.
13. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
14. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J i sur. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care* 2014; 37: 226-34.
15. United States Renal Data System. USRDS 2014 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2014. Dostupno na adresi https://www.usrds.org/2014/view/v1_01.aspx. Datum pristupa informaciji 29. listopada 2016.
16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP i sur.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-59.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.*; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-72.
18. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO i sur. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: im-

plications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2009; 119: e605]. *Circulation*. 2009; 119: 351-7.

19. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015; 313: 603-15.

20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP *et al.*; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.

21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.

22. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.

23. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM *et al.*; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 2805-16.

24. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al.*; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.

25. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2015; 313: 603-15.

26. Bašić Jukić N, Rački S, Kes P i sur. 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. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 191-9.

27. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K i sur. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 369-84.

28. Vrdoljak I, Panjkota Krbavčić I, Bituh M, Vrdoljak T, Dujmić Z. Analysis of different thermal processing methods of food stuffs to optimize protein, calcium, and phosphorus content for dialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25: 308-15.

29. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J i sur. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.

30. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD007333.

SUMMARY

KIDNEY DISEASE IN DIABETIC PATIENTS – THE ROLE OF FAMILY MEDICINE PHYSICIAN

V. BRALIĆ LANG, MAJA BARETIĆ¹ and E. PAVIĆ²

Specialist Office of Family Medicine, ¹Zagreb University Hospital Center, University of Zagreb, School of Medicine, Clinical Department of Internal Disease, Department of Endocrinology and ²Zagreb University Hospital Center, Service for Nutrition and Dietetics, Zagreb, Croatia

The alarming rates of diabetes mellitus incidence and progression continue despite deployment of all current treatments. Kidney disease can be a particularly devastating complication, as it is associated with significant reductions in both length and quality of life. A variety of forms of kidney disease can be seen in people with diabetes, including diabetic nephropathy, ischemic damage related to vascular disease and hypertension, as well as other renal diseases that are unrelated to diabetes. Following an extensive PubMed search, this review provides a brief view on the screening for chronic kidney disease (CKD) in people with diabetes, how to treat them to slow down the progression of CKD and when to refer them to specialist care. This review also emphasizes the basic challenge in treating diabetic patients, which is to shift the main criterion from the disease-oriented to person-centered approach in the context of treating the patient as a whole.

Key words: diabetes mellitus, nephropathy, family physician

PATOFIZIOLOGIJA KARDIORENALNOG SINDROMA

INES BALINT, JASNA VUČAK¹, NINA BAŠIĆ-MARKOVIĆ², DRAGAN KLARIĆ³
i VJEKOSLAVA AMERL ŠAKIĆ⁴

Specijalistička ordinacija opće medicine, Strmec Samoborski, ¹Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Zadar, ²Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Rijeka, ³Opća bolnica Zadar, Centar za dijalizu, Odjel za nefrologiju i ⁴Specijalistička ordinacija obiteljske medicine, Zagreb, Hrvatska

Kardiorenalni sindrom (KRS) je složeni patofiziološki poremećaj srca i bubrega u kojem akutno ili kronično oštećenje jednog organa može dovesti do akutne ili kronične disfunkcije drugog organa. Ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku izdvojeno je pet tipova KRS-a. Kardiorenalni sindrom tipa 1 (akutni kardiorenalni sindrom) se definira kao akutno oštećenje bubrega nastalo zbog naglog pogoršanja funkcije srca. Kardiorenalni sindrom tipa 2 (kronični kardiorenalni sindrom) odnosi se na kronično oštećenje bubrega nastalo zbog kroničnog popuštanja srca. Kardiorenalni sindrom tipa 3 (akutni renokardijalni sindrom) uzrokovan je akutnim oštećenjem bubrega koje uzrokuje popuštanje srca. Kardiorenalni sindrom tipa 4 (kronični renokardijalni sindrom) podrazumijeva kronično oštećenje funkcije srca nastalo zbog kroničnog oštećenja funkcije bubrega. Kardiorenalni sindrom tipa 5 (sekundarni kardiorenalni sindrom) je povratno ili nepovratno, istodobno oštećenje srčane i bubrežne funkcije nastalo zbog sistemskih bolesti kao što su sepsa, šećerna bolest, sarkoidoza, amiloidoza. Patofiziološki mehanizmi nastanka kardiorenalnog sindroma su vrlo složeni. Usprkos velikom broju publiciranih radova, još nisu potpuno razjašnjeni kompleksni fiziološki, biokemijski i humoralni poremećaji, koji su glavni patogenetski mehanizmi u nastanku i evoluciji kardiorenalnih oštećenja. Postoje smjernice za liječenje bolesnika sa zatajenjem srca i kroničnom bubrežnom bolesti, ali ne postoje važeće smjernice za liječenje KRS. U svakodnevnoj praksi je najvažnije dijagnosticirati njegovo postojanje, primijeniti dostupne dijagnostičke i terapijske postupke kako bismo spriječili ili usporili oštećenje bubrega i srca.

Ključne riječi: kardiorenalni sindrom, patofiziologija, liječenje

Adresa za dopisivanje: Ines Balint, prim., dr. med.
Specijalistička ordinacija opće medicine Ines Balint
Kralja Tomislava 3
10 434 Strmec Samoborski, Hrvatska
E-pošta: ines.balint@zg.t-com.hr

UVOD

Smanjena bubrežna funkcija česta je u bolesnika sa zatajivanjem srca i obrnuto, bubrežni bolesnici često imaju popratnu bolest srca. To je dovelo do stvaranja pojma kardiorenalni sindrom (KRS) koji je prvi put upotrijebljen 1951. godine (1). Definira se kao patofiziološki poremećaj u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa uzrokuje akutnu ili kroničnu disfunkciju drugog organa (2). Ovisno o primarno oštećenom organu i vremenskom nastanku, izdvojeno je pet tipova kardiorenalnog sindroma (3,4). KRS u kojem su primarno zahvaćeni srce i bubrezi nazivamo primarnim, a ako je njihova disfunkcija posljedica sustavnog zbivanja u organizmu, govorimo o sekundarnom KRS-u. Patofiziološki mehanizmi međusobne

interakcije i oštećenja srca i bubrega veoma su složeni i još uvijek nisu potpuno razjašnjeni, a aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), endotelna disfunkcija, aktivacija simpatičkog živčanog sustava i upala temeljne su značajke razvoja ovog sindroma. U ranoj dijagnostici KRS-a, osobito bubrežnog oštećenja, danas se sve više koriste novi proteinski biomarkeri, čije su vrijednosti povišene već kod blagog smanjenja bubrežne funkcije, daleko prije nego što dođe do povećanja serumskog kreatinina.

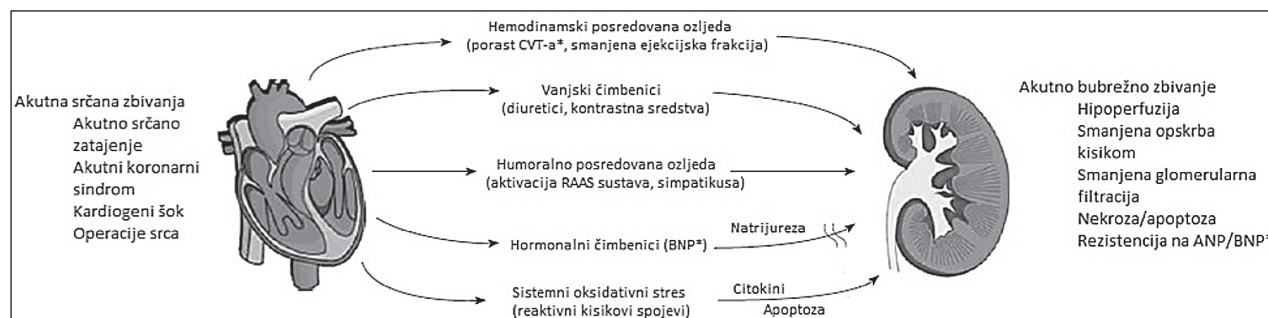
Cilj ovog rada je da uz bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama razvoja KRS preveniramo njegov nastanak i što ranije započnemo adekvatnim liječenjem koje bi spriječilo ili usporilo oštećenje srca i bubrega (5).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA KARDIORENALNOG SINDROMA

Patofiziološki mehanizmi nastanka kardiorenalnog sindroma su vrlo složeni. Usprkos velikom broju publiciranih radova, još nisu potpuno razjašnjeni kompleksni fiziološki, biokemijski i humoralni poremećaji,

koji su glavni patogenetski mehanizmi u nastanku i evoluciji kardiorenalnih oštećenja (6).

Kardiorenalni sindrom tip 1 (akutni KRS) nastaje zbog akutnog srčanog zatajenja, koje dovodi do akutnih funkcionalnih i strukturnih oštećenja bubrega (sl. 1).



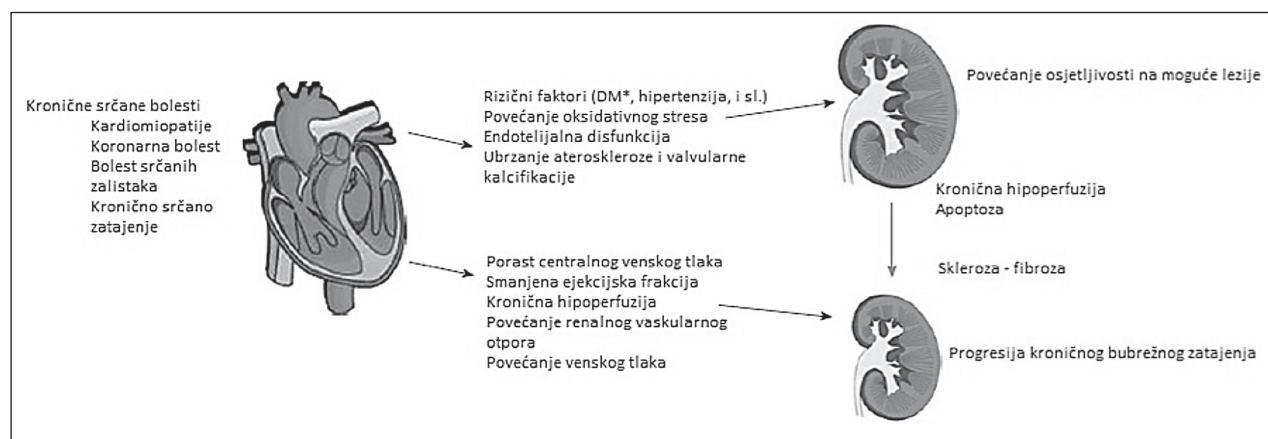
*CVT = centralni venski tlak; **ANP/BNP = atrijski natriuretski peptid/B-tip natriuretski peptid

Sl. 1. Patofiziološki mehanizmi akutnog renalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes. World J Cardiol.* 2011; 26 (Suppl.1)]

Uzroci nastanka akutnog srčanog zatajenja su mnogobrojni i uzrokovani su hemodinamskim i nehemodinamskim čimbenicima. Čimbenik nastanka akutnog KRS može biti i upotreba pojedinih lijekova (7). Posebno značenje imaju inhibitori enzima konvertaze angiotenzina i blokatori angiotenzinskih, AT-1 receptora. Kod oboljelih osoba sa stopom glomerularne filtracije nižom od 45 mL/min/1,73 m² ove kombinacije lijekova mogu prouzročiti hiperkalijemiju s toksičnim kardiorenalnim oštećenjima (4). Nestereoidni antiinflamatorni lijekovi neselektivno inhibiraju enzim ciklo-oksigenazu te time utječu na sintezu prostanglandina i natriuretskog peptida što posljedično uzrokuje retenciju natrija i vode s pojavom edema i pogoršanjem srčane funkcije (8). Upotreba diuretika Henleove petlje

je izuzetno bitna u tretmanu hipervolemije, ali pogoršava perfuziju bubrega i aktivira sustav renin angiotenzin aldosteron i simpatički živčani sustav. Problem uporabe diuretika je i u pojavi diuretske rezistencije, koja je sama za sebe indikator lošeg ishoda kod pacijenata sa zatajivanjem srca. Potreban je oprez kod liječenja metforminom s obzirom da utječe na pojavu laktične acidoze, koja ima negativni inotropni učinak i doprinosi pogoršanju funkcije srca i bubrega (9).

Kronični kardiorenalni sindrom (KRS tip 2) posljedica je kroničnog zatajivanja srca koje dovodi do progresivnog oštećenja funkcije bubrega (sl. 2).



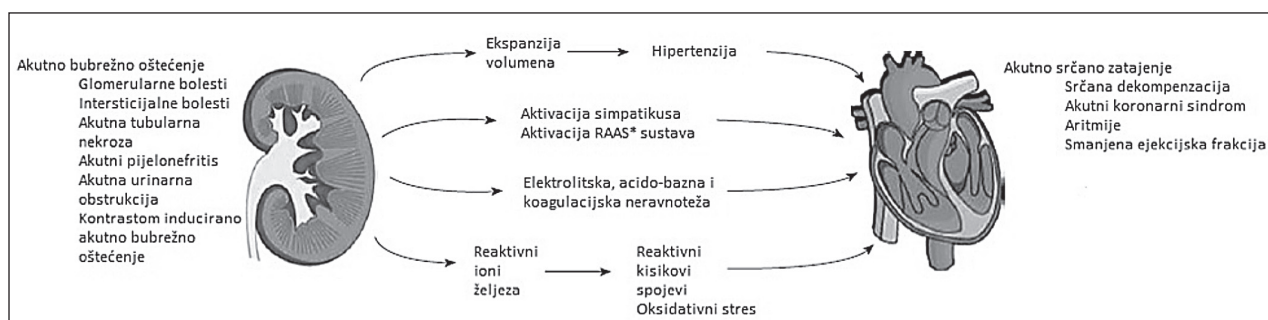
*DM = diabetes mellitus

Sl. 2. Patofiziološki mehanizmi nastanka kroničnog renalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes. World J Cardiol.* 2011; 26 (Suppl.1)]

Prema dostupnim rezultatima istraživanja velik broj autora je suglasan da je disfunkcija bubrega, koja se javlja u KRS tipa 2, uzrokovana brojnim čimbenicima iako točan mehanizam nastanka još nije u potpunosti razjašnjen (10-14). Navedeni patofiziološki mehanizmi smanjuju osjetljivost na eritropoetin i uzrokuju

anemiju koja dodatno pogoršava srčano zatajenje (15).

Akutni kardioresalni, odnosno renokardijalni sindrom (KRS tip 3) karakteriziran je primarnim smanjenjem funkcije bubrega, koja uzrokuje disfunkciju srca ili njegovo oštećenje (sl. 3).



*RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron sustav

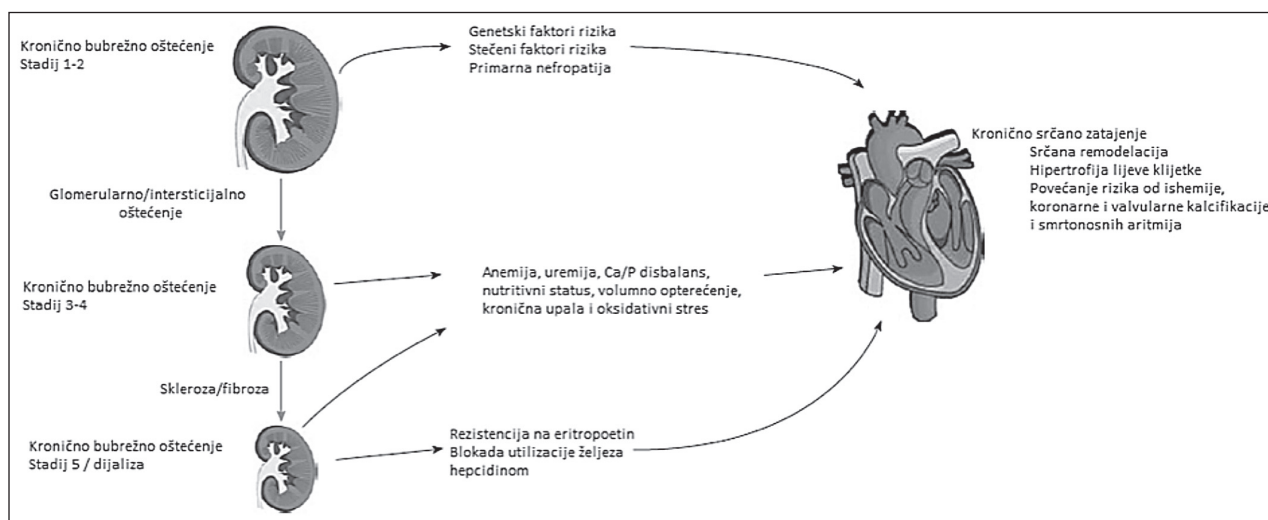
Sl. 3. Patofiziološki mehanizmi akutnog renokardijalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes*. World J Cardiol. 2011; 26 (Supl.1)]

Patofiziološki mehanizmi ovog tipa KRS su vrlo složeni i još uvijek postoje brojne nepoznanice o mehanizmima njegovog nastanka. Retencija soli i vode pogoduje nastanku hipertenzije s posljedičnim tlačnim opterećenjem srca te dijastoličkim srčanim zatajenjem. U konačnici ishemijska bolest bubrega dovodi do aktivacije upalnih čimbenika i apoptoze koji remete srčanu funkciju.

Hiperkalijemija pogoduje nastanku aritmija, a uremija može uzrokovati perikarditis te nakupljanje čim-

benika koji deprimiraju miokard i smanjuju njegovu kontraktilnost. Metabolička acidoza uzrokuje plućnu vazokonstrikciju, povećava plućni vaskularni otpor i na taj način doprinosi nastanku desnostranog srčanog zatajenja (16).

Kronični renokardijalni sindrom (KRS tip 4) nastaje kao posljedica kronične bubrežne bolesti koja uzrokuje slabljenje srčane funkcije, hipertrofiju lijeve klijetke i/ili povećanje ukupnog kardiovaskularnog rizika (sl. 4).



Sl. 4. Patofiziološki mehanizmi nastanka kroničnog renokardijalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes*. World J Cardiol. 2011; 26 (Supl.1): 1]

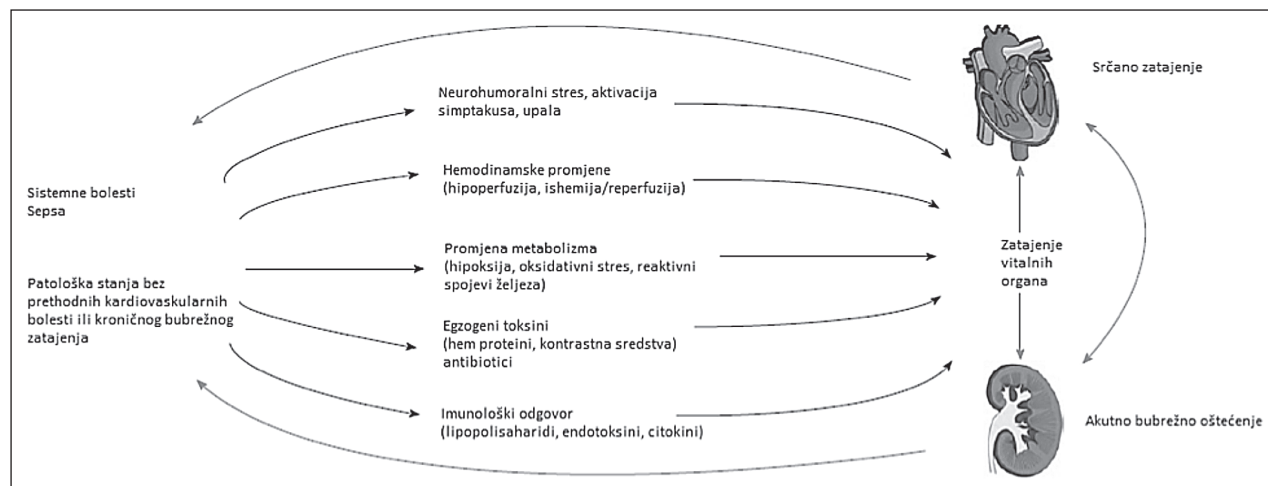
U patofiziologiji kroničnog KRS-a važnu ulogu imaju čimbenici rizika koji pogoduju nastanku ishemijske bolesti srca, kroničnog srčanog zatajavanja i hipertrofije lijeve klijetke. Pojava mikroalbuminurije (30 – 300

mg dU) u 24 sata smatra se neovisnim čimbenikom napredovanja bubrežnog oštećenja i kardiovaskularnim čimbenikom rizika. Pojava makroalbuminurije ili klinički manifestne proteinurije označava daljnje

napredovanje bubrežnog oštećenja. Malnutricija, upala i ateroskleroza vrlo su često prisutni u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Svako od ovih stanja povezano je s povećanim rizikom kardiovaskularnog pobola i smrtnosti, a istodobna prisutnost sva tri sta-

nja povećava kardiovaskularni rizik za 50 % (17,18).

Sekundarni kardiorenalni sindrom (KRS tip 5) nastaje kao posljedica akutne ili kronične sistemske bolesti, koja dovodi do istodobnog oštećenja srca i bubrega



Sl. 5. Patofiziološki mehanizmi nastanka sekundarnog kardiorenalnog sindroma. [prilagođeno prema McCullough P A, Ahmad A. *Cardiorenal syndromes*. *World J Cardiol*. 2011; 26 (Supl.1): 1]

Patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak ovog tipa KRS-a najmanje su razjašnjeni. Sepsa je fulminantni proces karakteriziran sistemskom upalom i endogenom intoksikacijom, sa neadekvatnim odgovorom imunološkog sustava i poremećenim mehanizmima fiziološkog odgovora organizma. Smatra se da je akutno oštećenje bubrega prisutno kod 51 % bolesnika u stanju septičkog šoka s pozitivnom hemokulturom, a rezultat je poremećene hemodinamike u bubregu s posljedičnom ishemijom i oslobađanjem upalnih medijatora (interleukin 1, čimbenik nekroze tumora (TNF), prostaglandini, tromboksan A2) koji imaju ulogu u patogenezi srčanog oštećenja. Složeni patofiziološki mehanizmi dovode do oštećenja srčane funkcije i smanjenja minutnog volumena koji može pogoršavati funkciju bubrega i obrnuto, razvoj bubrežnog zatajenja može dovesti do zatajenja srca. Tako se događaju reakcije koje mogu biti pogubne za oba organa (19).

BIOMARKERI U KARDIORENALNOM SINDROMU

Kardiorenalni biomarkeri su značajni u određivanju tipova kardiorenalnog sindroma jer rano otkrivanje nastanka funkcionalnih i strukturnih oštećenja srca i bubrega, visoko osjetljivim i specifičnim biljezima, omogućava otkrivanje, liječenje i praćenje učinka terapije. Suvremena dijagnostika bolesti kardiovaskularnog sustava i bubrega uključuje veliki broj biljega, ali je još uvijek otvoreno pitanje koji bi se od njih mogli upotrijebiti u procjeni zajedničkog oštećenja srca i bubrega.

Za procjenu strukturnih i funkcionalnih oštećenja srca kao specifični biljezi izdvajaju se natriuretski peptidi i troponin. Do sada je najbolje proučen B natriuretski peptid (BNP) i njegov prekursor N terminalni pro-BNP (NT pro-BNP). Određivanje koncentracije BNP-a i njegovog prekursora imaju najveće značenje u postavljanju dijagnoze zatajenja srca i oni su nezavisni prediktori mortaliteta ovih pacijenata. BNP je povišen i kod pacijenata kod kojih se razvija akutno bubrežno oštećenje kao posljedica akutnog srčanog zatajenja. U kliničkim radu najsenzitivniji biljezi nekroze miokarda su troponin T (cTnT) i visoko senzitivni troponin I (cTnI). Kod pacijenata s nižim kreatinin klirensom, kod kojih postoji subklinička ishemija miokarda, uremijski perikarditis ili miokarditis, dolazi do porasta serumskih vrijednosti troponina. Zato su osjetljivost i specifičnost troponina za dijagnozu akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolesti dovedeni u pitanje. Strukturne promjene srčanog mišića kod bolesnika s uremijom potenciraju oslobađanje troponina iz kardiomiocita bez dijagnostičke koronarne bolesti (20).

U procjeni oštećenja bubrežne funkcije, najveće značenje imaju biljezi funkcionalnog oštećenja (kreatinin i cistatin C), a od biljega strukturnih oštećenja KIM-1 (engl. *kidney injury molecule-1*), NGAL (engl. *neutrophil galactinase-associated lipocalin*) i L-FABP (engl. *liver-type fatty acid binding protein*). Serumski kreatinin je najviše korišten biomarker, no do njegova porasta dolazi u trenutku kad je već nastupilo oštećenje bubrega te se danas daje prednost novijim biomarkerima. U kliničkoj praksi se kao pokazatelj funkcionalne spo-

sobnosti bubrega koristi glomerularna filtracija. Određuje se na temelju koncentracije kreatinina u serumu i klirensa kreatinina.

Cistatin C je neglikolizirajući inhibitor cistein proteaze, stvara se u svim stanicama s jezgrom. Iz organizma se odstranjuje putem bubrega na način da prolazi kroz glomerularnu membranu te se zatim resorbira i razgrađuje u proksimalnim tubulima. Na njegovu razinu ne utječu dob, spol, rasa, mišićna masa, upalne bolesti. Njegova uloga kao biomarkera do sada je ispitivana nakon kardiokirurških zahvata, te se pokazao vrlo osjetljivim pokazateljem čak i malih promjena stope glomerularne filtracije. NGAL nalazi se u epitelu bubrega kao i u epitelu mnogih tkiva. U stanjima upale, ishemije, malignih procesa dolazi do njegova porasta u serumu i urinu. Pokazao se i kao vrlo osjetljiv pokazatelj ranog otkrivanja disfunkcije bubrega kod oboljelih od kroničnog zatajenja srca. KIM-1 je protein koji se pojačano nalazi u proksimalnim tubulima kao odgovor na oštećenje ishemijskim ili toksičnim čimbenicima. Pojačano izlučivanje je dobar pokazatelj ranog bubrežnog oštećenja (21).

PREPORUKE ZA PREVENCIJU I LIJEČENJE KARDIORENALNOG SINDROMA U SVJETLU NOVIH PATOFIZIOLOŠKIH SPOZNAJA

Postoje smjernice za liječenje bolesnika sa zatajenjem srca i kroničnom bubrežnom bolesti, ali ne postoje smjernice za liječenje kardioresrenalnog sindroma. Na konferenciji Društva za kvalitetu akutne dijalize (engl. *Acute Dialysis Quality Initiative* - ADQI) konsenzusom su sažete dosadašnje spoznaje o mogućnostima liječenja KRS-a (22).

Inhibitori enzima konverze angiotenzina (ACE-inhibitori) inhibiraju RAAS te se preporuča njihova upotreba s obzirom da smanjuju rizik nagle smrti, smanjuju proteinuriju i progresiju kardiomiopatije. Kontraindicirani su kod GF ispod 20 mL/min, teže hiperkalijemije i proteinurije >6 mg/dl kao i kod hipotenzivnih bolesnika. Primjena ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora preporuča se za liječenje akutnog i kroničnog KRS-a te kroničnog RKS-a. Primjena ovih lijekova zahtijeva praćenje laboratorijskih parametara bubrežne funkcije.

Retencija vode i soli u oboljelih od KRS-a zahtijeva terapiju diureticima. Diuretici Henleove petlje jedina su skupina lijekova koja se preporučuje u svih pet oblika KRS-a. Oni dovode do natriureze, eliminacije tekućine te održavaju diurezu. Prilikom njihove primjene potreban je oprez jer mogu dovesti do hipotenzije, hipokalijemije, hiponatrijemije i hiperuricemije. Hi-

potenzija može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije ali i do progresije kardiomiopatije. O toj činjenici treba voditi računa i pri standardnoj terapiji zatajivanja srca koja uključuje ACE-inhibitore, blokatore beta adrenergičkih receptora i diuretike. U slučaju rezistencije na diuretike preporuča se primjena ultrafiltracijskih metoda. Iako ultrafiltracija trenutno popravljiva bubrežnu funkciju obično se koristi u terminalnom stadiju KRS (23,24).

Blokatori β adrenergičkih receptora imaju značajnu ulogu u terapiji akutnog i kroničnog KRS, ali i u liječenju kroničnog RKS. Njihova primjena u bolesnika sa zatajivanjem srca smanjuje smrtnost, djeluje povoljno na remodelaciju klijetke te prevenira nastanak aritmija. Mogu uzrokovati hipotenziju i bradikardiju (25).

Primjena vazodilatatora (centralnih i perifernih) je poželjna u liječenju s obzirom da uzrokuje sekvestraciju minutnog volumena u venski bazen zbog čega se smanjuje srčano opterećenje uz povećanje udarnog volumena bez simpatikomimetičkog djelovanja koje može uzrokovati maligne aritmije (26,27).

Antagonisti aldosterona imaju svoje mjesto u liječenju KRS-a i RKS-a s obzirom da smanjuju mortalitet u bolesnika sa ZS te preveniraju nastanak fibroze srca i krvnih žila. Pri njihovoj primjeni potrebno je pratiti laboratorijske parametre bubrežne funkcije te razinu kalija u serumu. Inotropni lijekovi u bolesnika s KRS su pokazali umjeren uspjeh. Eritropoetin se pokazao korisnim u bolesnika s KRS jer odgađa progresiju daljnjeg bubrežnog zatajivanja i popravljiva funkcionalni status pacijenta sa zatajenjem srca (28).

Sve se više nade polaže u nove lijekove poput levosimendana koji povećava osjetljivost glatke muskulature na kalcij te na taj način ostvaruje inotropni učinak. Njegova upotreba u liječenju bolesnika s KRS pokazala je umjeren uspjeh. Adenozin je također jedan od obećavajućih lijekova no i za njegovu sigurnu primjenu i učinkovitost potrebno je još dodatnih istraživanja (27,29).

Osim medikamentne terapije u liječenju KRS-a važna je i promjena životnih navika. Smanjenje konzumiranja kuhinjske soli, izbjegavanje nesteroidnih anti-reumatika, adekvatna hidracija bolesnika prije kontrastnih pretraga imaju značajnu ulogu u prevenciji nastanka bubrežnog oštećenja. Redovita tjelesna aktivnost, zdrava prehrana, prestanak pušenja, kontrola konzumiranja alkoholnih pića, stroga kontrola arterijskog tlaka uz dugoročan partnerski odnos između bolesnika i njegovog liječnika od važnog su značenja u procesu prevencije i liječenja KRS-a.

ZAKLJUČAK

KRS je jasno definiran i klasificiran što omogućuje prevenciju i specifično liječenje iako patofiziološki mehanizmi KRS-a nisu u potpunosti razjašnjeni. Zbog preklapanja patofizioloških procesa i kliničke slike KRS-a i RKS-a često je teško diferencirati o kojem se sindromu radi no optimalnim dijagnostičkim postupcima i terapijskim intervencijama učestalost kardiovaskularnih komplikacija i napredovanja kronične bubrežne bolesti može se spriječiti ili usporiti. S obzirom da KRS uzrokuje ireverzibilno oštećenje srca i bubrega rani probir bolesnika s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularne ili bubrežne bolesti treba poticati kako bi liječenje pravodobno počelo. Multidisciplinarni pristup u proučavanju i razumijevanju patofiziologije KRS-a uz terapijske preporuke dovest će do poboljšanja kliničkih ishoda.

L I T E R A T U R A

1. Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med* 1951; 48: 149-53.
2. Ronco C, Bellomo R, Mc Cullough PA. Cardiorenal syndrome in Critical Care. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 9-17.
3. McCullough PA, Ahmad A. Cardiorenal syndromes. *World J Cardiol* 2011; 26 (Supl.1): 1-9.
4. Ronco C, Mc Cullough P, Anker SD i sur. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-10.
5. Kociol R, Rogers J, Shaw A. Organ cross Talk in the Critically Ill: The Heart and Kidney. *Blood Purif* 2009; 27: 311-20.
6. Zoccali K, Goldsmith D, Agarwal R i sur. The Complexity of the Cardio-renal Link: Taxonomy, Syndromes and Diseases. *Kidney Int Sup* 2011; 1: 2-5.
7. Bubić I, Zaputović L, Rački S. Kardioresalni sindrom. *Medicina fluminensis* 2010; 46: 391-402.
8. Prowle JR, Bellomo R. Fluid Administration and the Kidney. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16(Supl. 4): 332-6.
9. Ronco C, Cicoria M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1 Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely De-compensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1031-42.
10. Shrier RW, Shweta B. The Normal Relationship of the Heart and Kidney. U: Heywood Th J, Burnett JC. The Cradio-renal Syndrome: A Clinician's Guide to Pathophysiology and Management. Minneapolis: Cardiotext Publishing, 2012, 1-4.
11. McCullough PA, Kellum JA, Mehta RL, Murray PT, Ronco C. ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 117-36.
12. Cruz DN, Bagashaw SM. Heart-kidney Interaction: Epidemiology of Cardiorenal Syndromes. *Int J Nephrol* 2010; 201: 351-91.
13. Cruz DN, Houseb AA, Schmidt-Ott KM i sur. Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 in Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 117-36.
14. Jois P, Mebazaa A. Cardio-renal Syndrome Type 2: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. *Semin Nephrol* 2012; 32: 26-30.
15. Novosel D., Bašić-Jukić N, Makarović Z, Makarović S. Kardioresalni Sindrom Tip II. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 161-65.
16. K/DIGO AKI Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Intern Suppl* 2012; 2: 1-138.
17. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The Malnutrition, Inflammation, and Atherosclerosis (MIA) Syndrome - the Heart of the Matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 11): 28-31.
18. Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The Role of Inflammation in the Cardio-Renal Syndrome: A Focus on Cytokines and Inflammatory Mediators. *Semin Nephrol*. 2012; 32: 70-8.
19. Thygesen K, Mair J, Katus H i sur. Recommendations for the Use of Cardiac Troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; Vol31: 2197-206.
20. Otaki Y, Takahashi H, Watanabe T i sur. Cystatin C-based eGFR is a Superior Prognostic Parameter to Creatinine-based eGFR in Post-endovascular Therapy Peripheral Artery Disease Patients. *Circ J* 2015; 79: 2480-6.
21. Schaub JA, Parikh CR. Biomarkers of Acute Kidney Injury and Associations with Short- and Long-term Outcomes. *F1000 Research* 2016; 24-35.
22. Davenport A, Anker S D, Mebazaa A i sur. ADQI 7: the Clinical Management of the Cardio-Renal syndromes: Work Group Statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25: 2077-89.
23. Geisberg C, Butler J. Addressing the Challenges of Cardiorenal Syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73(Supl. 5): 485-91.
24. Waldum-Grevbo BW. What Physicians Need to Know about Renal Function in Outpatients with Heart Failure. *Cardiology* 2015; 131(Supl2): 130-8.
25. Pollock E, Nowak A. The cardiorenal problem. *Swiss Med Wkly* 2014; 4-144.
26. Chang Seong K. Pharmacologic Management of the Cardio-renal Syndrome. *Electrolyte Blood Press* 2013; 11: 17-23.
27. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation* 2010; 121(Supl. 23): 2592-2600.
28. House AA .Pharmacological Management of Cardiorenal Syndromes. *CJASN* 2013; 10: 1808-15.
29. Nieminen M S, Fruhwald S, Heunks LM A i sur. Levosimendan: Current Data, Clinical Use and Future Development. *Heart Lung Vessel* 2013; 5: 227-45.

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGY OF THE CARDIORENAL SYNDROME

I. BALINT, J. VUČAK¹, N. BAŠIĆ-MARKOVIĆ², D. KLARIĆ³ and V. AMERL ŠAKIĆ⁴

Family Medicine Office, Strmec Samoborski, ¹Family Medicine Office, Zadar, ²Family Medicine Office, Rijeka, ³Zadar General Hospital, Department of Nephrology, Dialysis Center, Zadar and ⁴Family Medicine Office, Zagreb, Croatia

Cardiorenal syndrome, a complex pathophysiological disorder of both the heart and kidneys, is a condition in which acute or chronic damage to one organ can lead to acute or chronic dysfunction of the other organ. Depending on primary organ dysfunction and disease duration, there are five different types of cardiorenal syndrome. Type 1 cardiorenal syndrome (acute cardiorenal syndrome) is defined as acute kidney injury caused by sudden decrease in heart function. Type 2 cardiorenal syndrome (chronic cardiorenal syndrome) refers to chronic kidney disease linked to chronic heart failure. Type 3 cardiorenal syndrome (acute renocardial syndrome) is caused by acute kidney injury that leads to heart failure. Type 4 cardiorenal syndrome (chronic renocardial syndrome) includes chronic heart failure due to chronic kidney disease. Type 5 cardiorenal syndrome (secondary cardiorenal syndrome) is reversible or irreversible condition marked by simultaneous heart and kidney insufficiency, as a result of multiorgan disease such as sepsis, diabetes mellitus, sarcoidosis, amyloidosis, etc. The pathophysiological patterns of cardiorenal syndrome are extremely complicated. Despite numerous publications, perplexed physiological, biochemical and hormonal disturbances as parts of the main pathogenic mechanisms of cardiorenal syndrome remain obscure. Even though there are guidelines for the treatment of patients with heart failure and chronic kidney disease, similar guidelines for the treatment of cardiorenal syndrome are lacking. In everyday practice, it is crucial to diagnose cardiorenal syndrome and use all diagnostic and therapeutic procedures available to prevent or alleviate kidney and heart failure.

Key words: cardiorenal syndrome, pathophysiology, treatment

PREDMETNO KAZALO

- A**lgoritam klinički za identifikaciju biofilma u vrijeđu (na engl.) 73
- Amiotrofična lateralna skleroza – multidisciplinarno zbrinjavanje i neurorehabilitacija bolesnika 111
- Anaplastični karcinom štitnjače u 17-godišnje bolesnice 139
- Anemija – studija ML20474 primjene eritropoetina beta (NeoRecormon) u liječenju predijaliznih bolesnika – hrvatsko iskustvo (na engl.) II-14
- Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti 217
- Antiseptici – uloga i strategija uklanjanja biofilma kronične rane 33
- B**iofilm – antimikrobne obloge za inficirani vrijed i kliničke spoznaje o biofilmu 23
- Biofilm i naša klinička iskustva (na engl.) 57
- Biofilm – klinički algoritam za identifikaciju biofilma u vrijeđu (na engl.) 73
- Biofilm kronične rane – uloga antiseptika i strategija uklanjanja 33
- Biofilm – uloga obloga za uništenje i reformaciju u vrijeđu 43
- Biofilm – utjecaj na cijeljenje rane i postupak za identifikaciju biofilma u rani 29
- Biofilm – zaključne spoznaje o biofilmu i antimikrobnim oblogama 71
- Biopsija renalna – nefropatija povezana s warfarinom – prikaz bolesnika i pregled literature (na engl.) II-76
- BK virus – nefropatija u bolesnika s transplantiranim srce – prvi dokumentirani slučaj u Hrvatskoj II-72
- Bol akutna – liječenje u bolesnika na supstitucijskoj terapiji metadonom ili buprenorfinom 173
- Bol i smjernice za suzbijanje boli pri kroničnoj rani I-53
- Bolesti srca i bubrega- mokraćna kiselina kao mogući čimbenik rizika 233
- Bubrežna bolest kronična – anemija 217
- Bubrežna bolest kronična – dijagnostički pristup pacijentima 289
- Bubrežna bolest kronična – osobitosti prehrane 275
- Bubrežna bolest kronična – primjena statina radi prevencije kardiovaskularnih bolesti 301
- Bubrežna bolest terminalna – liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta 241
- Bubrežne ciste u odraslih 295
- Buprenorfin i metadon – liječenje akutne boli u bolesnika na supstitucijskoj terapiji 173
- C**arski rez u Kraljevskom rodilištu i primaljskom učilištu u Zagrebu – povijesni osvrt 107
- CT peritoneografija – dijagnostička metoda u otkrivanju „slatkog hidrotoraksa“ u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (na engl.) II-81
- D**ebriement oštri – osnovni principi kirurškog liječenja kronične rane I-65
- Dekubitus kao glavni indikator kvalitete zdravstvene njege na neurološkom odjelu I-17
- Dekubitus – objedinjeni hitni bolnički prijam – bolesnik s dekubitusom – naša realnost I-93
- Dekubitus – osobitosti infekcije I-45
- Dekubitus – pokazatelj kvalitete skrbi i sigurnosti pacijenta I-31
- Dekubitus – što je novo? I-79
- Dekubitus – usporedba iskustava Klinike za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju KB Dubrava u liječenju u vremenu od 2011. do 2016. i 2003. do 2008. I-11
- Despot prof. dr. sc. Ivo – in memoriam 81
- Dijaliza – kvaliteta života bolesnika 225
- Dijaliza – posebnosti u starih i vrlo starih osoba - dileme II-50
- Dijaliza – pothranjenost bolesnika na dijalizi (na engl.) II-55
- Dijaliza peritonejska - CT peritoneografija kao dijagnostička metoda u otkrivanju „slatkog hidrotoraksa“ u bolesnika (na engl.) II-81
- Dijaliza peritonejska i hemodijaliza – agregacija trombocita u završnom stadiju zatajivanja bubrega -razlika u liječenju bolesnika (na engl.) II-26
- Dijaliza peritonejska - postavljanje katetera primjenom regionalne anestezije: ultrazvučno vođeni TAP blok (na engl.) II-46
- Dijaliza – terminalna bubrežna bolest – liječenje i zbrinjavanje komorbiditeta 241
- DWI magnetne rezonancije u karakterizaciji žarišnih lezija jetre 179
- E**ndarterektomija karotidna kod bolesnika s antiagregacijskom terapijom 131
- Eritropoetin (NeoRecormon) – studija ML20474 primjene u liječenju anemije predijaliznih bolesnika – hrvatsko iskustvo (na engl.) II-14

Farmakoeconomika – izazovi za zdravstvene
djelatnike 117

Filagrin – multifunkcijski protein 125

Fosfor serumski i stavovi i navike u prehrani –
povezanost u bolesnika na hemodijalizi (na
engl.) II-5

Glikemija – kontrola kod oboljelih od šećerne bolesti
s oštećenjem bubrega – kako odabrati lijek?
269

Hemodijaliza i peritonejska dijaliza – razlike
agregacije trombocita u završnom stadiju
zatajivanju bubrega između bolesnika (na
engl.) II-26

Hemodijaliza – povezanost između stavova i navika u
prehrani i serumskog fosfora (na engl.) II-5

Hemoglobin topički u spreju – primjena kod
inficiranih posttraumatskih i postoperacijskih
rana I-101

Hepatitis virusni – što treba znati liječnik obiteljske
medicine 87

„Hidrotoraks slatki“ – CT peritoneografija kao
dijagnostička metoda u otkrivanju u bolesnika
na peritonejskoj dijalizi (na engl.) II-81

Hiperparatireoidizam sekundarni – utjecaj
na ehokardiografske pokazatelje u
hemodijaliziranih bolesnika (na engl.) II-32

Hipertenzija arterijska rezistentna – pristup bolesniku
u obiteljskoj medicini 283

Hipertenzija rezistentna i denervacija bubrežnih
arterija (na engl.) II-41

In memoriam prof. dr. sc. Ivo Despot 81

Infekcije komplicirane mokraćnog sustava u odraslih
249

Ispravak uz isprik 147

Karcinom kože nemelanomski u primatelja
bubrežnog presatka: propuštamo li to uvijek
(na engl.) II-59

Karcinom nadbubrežne žlijezde 315

Karcinom prostate – pregledni članci u sustavu
Cochrane 257

Kardiovaskularne bolesti – primjena statina
ubolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti
radi prevencije 301

Kateter za peritonejsku dijalizu – postavljanje
primjenom regionalne anestezije: ultrazvučno
vođeni TAP blok (na engl.) II-46

Kiretman – mijenja li rutinska patohistološka analiza
kiretmata poremećene rane trudnoće daljnji
tijek liječenja 97

Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku
kirurgiju KB Dubrava – usporedba iskustava
u liječenju dekubitusa u vremenu od 2011. do
2016. i 2003. do 2008. I-11

Koža – procjena znanja i stavova medicinskih sestara
o stanju kože i tretmanu oštećenja I-25

Koža – značenje pripreme okolne kože tlačnog
vrijeda prije primjene obloga I-39

Kreatinin u serumu – transplantacija bubrega od
moždanog mrtvog darivatelja s visokom
koncentracijom (na engl.) II-70

Kronične bolesti bubrega (tematski broj na engl.) –
uvod II-3

Kvaliteta života bolesnika na dijalizi 225

Magnetna rezonancija DWI u karakterizaciji
žarišnih lezija jetre 179

Medicinske sestre – procjena znanja i stavova o stanju
kože i tretmanu oštećenja I-25

Metadon i ibuprofen – liječenje akutne boli u
bolesnika na supstitucijskoj terapiji 173

Mokraćna kiselina kao mogući čimbenik rizika
bolesti srca i bubrega 233

Nefropatija povezana s warfarinom – prikaz
bolesnika na temelju biopsije bubrega i pregled
literature (na engl.) II-76

Nefropatija uzrokovana BK virusom u bolesnika s
transplantiranim srcem: prvi dokumentirani
slučaj u Hrvatskoj (na engl.) II-65

Nefrotoksični lijekovi 309

Negativni tlak – primjena terapije I-97

Neurorehabilitacija i multidisciplinarno zbrinjavanje
bolesnika s amiotrofičnom lateralnom
sklerozom 111

Obiteljska medicina – individualizirani pristup
bolesniku s kroničnom ranom I-105

Obiteljska medicina – kardioresnalni sindrom:
klinička slika, rana dijagnoza i liječenje 207

Obiteljska medicina – osobitosti skrbi za pacijenta s
transplantiranim solidnim organom 263

Obiteljska medicina – pristup bolesniku s
rezistentnom arterijskom hipertenzijom 283

Obiteljska medicina – što treba znati liječnik o
virusnim hepatitisima 87

Obiteljska medicina – uloga liječnika kod bubrežnog
oštećenja oboljelih od šećerne bolesti 319

- Objedinjeni hitni bolnički prijam – bolesnik s dekubitom – naša realnost I-93
- Obloge – uloga za uništenje i reformaciju biofilma u vrijedu 43
- Obloge antimikrobne za inficirani vrijed i kliničke spoznaje o biofilmu 23
- Obloge antimikrobne za rane – razvoj nove generacije (na engl.) 49
- Obloge antimikrobne – zaključne spoznaje o biofilmu i antimikrobnim oblogama 71
- Obloge za liječenje kroničnih rana I-69
- Obloge – značenje pripreme okolne kože tlačnog vrijeda prije primjene I-39
- Oksigenacija hiperbarična – prijedlog Postupnika za liječenje. Hiperbarična oksigenacija u KBC Rijeka I-83
- Oralno zdravlje
- Osteoid osteoma – rijetka lokalizacija – distalna falanga prsta na ruci 191
- P**isma Urednici 199
- Postupnik za liječenje hiperbaričnom oksigenacijom. Hiperbarična oksigenacija u KBC Rijeka I-83
- Pothranjenost bolesnika na dijalizi (na engl.) II-55
- Pozicioniranje nepokretnog neurološkog bolesnika I-59
- Prehrana i serumski fosfor u bolesnika na hemodijalizi – povezanost između stavova i navika u bolesnika na hemodijalizi (na engl.) II-5
- Prehrana – osobitosti kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti 275
- Presadak bubrežni – nemelanomski karcinom kože u primatelja – propuštamo li to uvijek? (na engl.) II-69
- Psihodermatologija I-35
- Psorijaza – novosti sa 8. hrvatsko-talijanskog simpozija 197
- R**ana kronična – bol i smjernice za suzbijanje boli I-53
- Rana kronična – individualizirani pristup bolesniku u obiteljskoj medicini I-105
- Rana kronična – osnovni principi kirurškog liječenja – oštri *debridement* I-65
- Rana kronična – uloga antiseptika i strategija uklanjanja biofilma 33
- Rana – utjecaj biofilma na cijeljenje i postupak za identifikaciju biofilma u rani 29
- Rane inficirane posttraumatski i postoperacijske – primjena topičkog hemoglobina u spreju I-101
- Rane kronične – obloge za liječenje I-69
- Rane – razvoj nove generacije antimikrobnih obloga (na engl.) 49
- Recenzenti radova tiskanih u 2016. godini 336
- Rekonstrukcija života nepoznatog čovjeka – interdisciplinarni pristup 155
- S**impozij hrvatsko-talijanski o psorijazi 8. – novosti 197
- Sindrom kardioresnalni: klinička slika, rana dijagnoza i liječenje u obiteljskoj medicini 207
- Sindrom kardioresnalni . patofiziologija 325
- Sindrom Pager Shroetter i vaskularna vibracijska ozljeda 143
- Smjernice – bol i smjernice za suzbijanje boli pri kroničnoj rani I-53
- Statini – primjena statina u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti radi prevencije kardiovaskularnih bolesti 301
- Stenoza pilorusa hipertrofična – retrospektivna petogodišnja analiza 103
- Studija ML20474 primjene eritropoetina beta (NeoRecormon) u liječenju anemije predijaliziranih bolesnika – hrvatsko iskustvo (na engl.) II-14
- Š**ćerna bolest – kontrola glikemije kod oboljelih s oštećenjem bubrega – kako odabrati lijek? 269
- Šćerna bolest – uloga liječnika obiteljske medicine kod bubrežnog oštećenja oboljelih 319
- Štitna žlijezda – operacija u bolesnika starije dobi: naša iskustva 185
- T**AP blok ultrazvučno vođeni – postavljanje katetera za peritonejsku dijalizu primjenom regionalne anestezije (na engl.) II-46
- Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta 241
- Tlačni vrijed – prevencija: temelji za najbolju praksu (na engl.) I-3
- Tlačni vrijed – značenje pripreme okolne kože tlačnog vrijeda prije primjene obloga I-39
- Transplantacija bubrega od moždano mrtvog darivatelja s visokom koncentracijom kreatinina u serumu (na engl.) II-70
- Transplantirani solidni organ – osobitosti skrbi za pacijenta u obiteljskoj medicini 263
- Trudnoća rana poremećena – mijenja li rutinska patohistološka analiza kiretmana daljnji tijek liječenja 97

- U**palna bolest crijeva i bubrega – postoji li povezanost? (na engl.) II-19
- V**ibracijska ozljeda vaskularna i sindrom Paget Shroetter 143
- Vrijed inficirani – antimikrobne obloge i kliničke spoznaje o biofilmu 29
- Vrijed – klinički algoritam za identifikaciju biofilma (na engl.) 73
- Vrijed- kirurška iskustva u liječenju komplikacija 19
- Vrijed – uloga obloga za uništenje i reformaciju biofilma u vriedu 43
- Vrijed kronični – kvaliteta života i psihološki aspekti bolesnika 61
- Vrijed kronični – nove spoznaje o etiopatogenezi i suvremeni terapijski postupak 5
- Vrijed kronični – učinci primjene plazme bogate trombocitima (PRP) u liječenju 65
- W**arfarin – nefropatija – prikaz bolesnika na temelju renalne biopsije i pregled literature (na engl.) II-76
- Z**atajivanje bubrega – agregacija trombocita u završnom stadiju – razlike između bolesnika koji su liječeni hemodijalizom i peritonejskom dijalizom (na engl.) II-26
- Zdravstvena njega – dekubitus kao glavni indikator kvalitete na neurološkom odjelu I-17
-
- I – suplement 1 „Dekubitus – što je novo“
- II – suplement 2 „Kronične bolesti bubrega“ (na engl.)

AUTORSKO KAZALO

- A**merl Šakić V. 325
- B**ačak Kocman I. II-70
- Bakota B. I-65, I-83, I-101
- Balint I. 289, 325
- Bandić Pavlović D. II-26
- Barbarić K. 191
- Baretić M. 269, 319
- Barković I. I-83
- Bartolović J. 111
- Bašić-Jukić N. II-5, II-26, II- 59, II-65, II-70
- Bašić Marković N. 275, 309, 325
- Bašković M. 103
- Bekić D. 143
- Bekić M. I-65, I-101
- Belas Horvat V. I-17
- Beljan A. 165
- Benko S. 111
- Benković V. 117
- Bergman Marković Biserka 207
- Bezjak M. 131
- Bojanić I. 191
- Borić D. 165
- Borlinić T. II-59
- Bowler P. G. 49, 73
- Božinović I. II-46
- Božović D. II-32
- Bralić Lang V. 269, 319
- Brborović O. 117
- Brunetta Gavrančić B. II-65
- Brusić J. I-83
- Budi S. 19, I-11
- Budinčević H. 111
- Bukmir L. 217, 283
- Bukvić Mokos Z. II-59
- Bulum T. II-41
- Buljan M. I-32
- Butković M. 233
- C**avalli F. 155
- Collier M. I-3
- Cvjetko I. 131
- Č**orić M. II-65
- Čosić I. 249
- Čosić V. 249
- Č**epelak I. 125
- Čoklo M. I-65, I-101
- Čolović Z. 139
- D**iminić-Lisica I. 217, 283
- Dodig S. 125
- Dovžak Bajs I. 131
- Đ**ermanović Dobrota V. II-41
- Đorđević G. II.83
- F**ilipek K. 155
- Filipović M. I-79
- Filipović Grgić J. 125
- Fišić M. 217
- Friščić M. I-93
- Fumić N. I-65, I-83, I-101
- G**alešić K II-14
- Gledović B. II-5
- Goluža E. II-70
- Gorjanc B. 19, I-11
- Grbić Pavlović P. II-50
- Grizelj Stojčić E. 173
- Gršković A. II-51, II-81
- H**abek D. 107
- Held R. 19, I-11
- Hincak Z. 155
- Hurlow J. 73
- Hisić-Selimović A. 179
- Hudolin T. II-26
- I**acumin P. 155
- Ilić M. II-14

Ivanišević P. 139
Ivanovski M. II-46

Jahić E. 179
Jelev V. 155
Jelić Pranjić I. II-19

Ljubotina A. 217

Katalinić L. II-26
Kaštelan Ž. II-70
Katić M. I-105
Katić Milošević I. 263
Kern J. 199
Kes P. II-3, II-26, II-59, II-65, II-70
Klarić D. II-14, II-50, II-55, 241, 325
Klarić V. II-50, II-55
Kljajić Z. 139
Kocman I. II-65
Kolić M. 61, I-35
Kontić M. 139
Kordić S. 97
Korušić A. 155
Kos M. 111, I-17
Kovačević J. I-105
Kovačić I. 185
Kovačić M. 185
Kozina G. I-25
Kranjčević K. 315
Krpina P. II-46
Kruhak V. 107
Krzrnarić-Zrnić I. II-19
Kučišec-Tepeš N. 33, 71, I-45

Laginja S. I-65, I-97, I-101
Lasić H. II-51
Legović A. II-41
Lesjak N. 103
Lipozenčić J. 3, 23, 71, 81, 191
Lisica I. 283
Lodeta B. 295
Lončarić-Katušin M. 53
Lovčić V. II-14
Lovrinić Đ. 295, 301
Lukenda Žanko V. II-19

Maček Z. I-59
Mačetić A- I-11
Mačković N. 143
Mandić N. I-59
Marcucci E. I.83
Marčinko Budinčević A. 111
Marić N. 143
Marinović M. I-65, I-83, I-97, I-101
Marinović Kulišić S. 3, 5, 23, 65, 71, -39
Markić D. II-46, II-81
Marković R. 275
Martić K. 19, I-11
Martinović Ž. II-26
Materljan M. II-46, II-84
Matijević R. 97
Matolić M. 173
Mavrinac V. II-19, II-76
Mesarić J. I-31
Metkalf D. G. 49, 73
Mihelić D. 155
Mijandrušić-Sinčić B. II-19
Mikolašević I. II-19, II-76
Milanović R. 19, I-11
Milić S. II-19
Miličić D. II-72
Mišković P. I-53
Mokos I. II-59
Mrduljaš Đujić M. 225
Mršić V. 173
Munjiza A. I-11
Muzurović I. II-32

Nesek Adam V. 173
Neuberg N. I-25
Novinščak T. I-25, I-79
Orlić L. II-19, II-76, II-81
Ostojić V. 111

Parsons D. 49
Paštar Z. 65
Pavić E. 319
Pavletić Peršić M. II-76, II-81
Pavlović I. II-81

Pekić P. 143
Perić M. II-65
Persoli-Gudelj M. I-53
Pešutić-Pisac V. 139
Planinšek Ručigaj T. 57, 71, I-69
Popović B. 275, 309
Prelević V. II-5
Prkačin I. II-14, II-41
Prutki M. 191
Puharić Z. 165

Rački S. II-3, II-14, II-19. II-46, II-76, II-81
Radičanin Neumiller K. 165
Radunović N. II-5, II-32
Rahelić D. II-46, II-81
Rajković I. I-11
Rašić Ž. 173
Ratković M. II-5, II-32
Reinić B. I-83
Roje Ž. 19, I-11
Rubinić N. II-46
Rudman F. 19, I-11

Seiwerth S. 191
Sinožić T. I-105
Smokrović E. I-65, I-101
Sofić A. 179
Soldo Butković S. 111
Stanec Z. 19, I-11
Starčević D. 191
Stipić Marković A. 199

Šantek-Zlatar G. I-93
Šitum M. 61, I-35
Škorić B. II-65
Škrabić V. 139
Škrilin J. 29. 71
Španjol S. II-46
Špoljar S. 61
Štilet P. I-69
Štimac D. II-19
Šutić I. 275, 309

Trošelj M. II-81
Tucaković H. I-11

Tunuković S. 23, 43, 71
Turčić P. 117

Valent A. 117
Vidjak V. II-41
Vlajčić Z. 19, I-11
Vlašić S. 111
Vrdoljak D. 257
Vrhovec B. II-41

Vučak E. 87, 289
Vučak J. 87, 275, 289, 325
Vujičić B. II-46, II-81
Vujičić V. II-81
Vujošević S. II-32
Vukasović I. 103

Zavidić T. 295, 301

Žepina M. II-55
Žić R. 19, I-11
Živčić-Čosić S. II-46
Žulec M. I-93, 165
Župančić B. 103

I – suplement 1 „Dekubitus – što je novo“
II – suplement 2 „Kronične bolesti bubrega“ (na engl.)

RECENZENTI RADOVA TISKANIH U 2016. GODINI

Marko Ajduk (2 x)
Ivan Bielen
Ervina Bilić
Jasminka Bobić
Gordana Brozović
Srećko Budi
Ana Budimir
Mladen Bušić (2 x)
Dražen Butorac
Josip Čulig (2 x)
Vida Demarin
Ines Dominis
Petar Gačina
Adelaida Halai
Janko Hančević
Miroslav Hašpl
Andrija Hebrang
Marina Ivanišević
Ante Ivkošić (2 x)
Hrvoje Jurić
Božica Kanceljak Macan
Milica Katić (24 x)

Josipa Kern
Petar Kes (3 x)
Hrvoje Klobučar
Robert Kolundžić
Damir Kovačević
Nastja Kučišec-Tepes
Ilija Kuzman
Jasna Lipozenčić (6 x)
Tomislav Luetić
Andrija Mačina Škopljanc
Sandra Marinović Kulišić (3 x)
Miroslav Mastilica
Emilija Mlinarić-Missoni
Dubravka Negovetić-Vranić
Stipe Orešković
Vlatko Pejša
Sanda Perić Sušak
Boris Pirkić
Zdravka Poljaković
Aleksandra Presečki Stanko
Drago Prgomet
Danijela Roksandić

Zvonko Rumboldt
Dunja Skoko-Poljak
Zrinka Stanić-Zgombić
Milan Stanojević
Sandra Stasenko
Ranko Stevanović (2 x)
Zvonimir Sučić
Mirko Šarlija
Boris Šimunjak (2 x)
Arjana Tambić Andrašević
Martina Tomić
Hrvojka Tomić Brzac
Dinko Tonković
Suzana Tunuković (3 x)
Nada Turčić
Davorka Vrdoljak (25 x)
Maja Vurnek-Živković
Luka Zaputović
Lada Zibar
Rado Žić

Uredništvo zahvaljuje recenzentima na uloženom trudu i promptno napisanim recenzijama.

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, preglede, klinička zapažanja, osvrti, primjere iz kontinuirane medicinske edukacije, sažetke radova s kongresa i simpozija, pisma uredništvu, prikaze knjiga i drugo. Objavljuje i tematske brojeve časopisa uz gost-urednika. Prihvatanje kategoriziranog članka obvezuje autora da isti članak ne smije objaviti na drugome mjestu bez dozvole Uredništva.

Upute autorima u skladu su s tekstom International Committee of Medical Journals of Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Engl J Med 1997; 336: 305-15).

Oprema rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom jeziku u tri istovjetna primjerka i na disketi u Wordu. Rad ne smije imati više od 20 stranica, tipkanih dvostrukim proredom (najviše 30 redaka na jednoj stranici). S obje strane teksta valja ostaviti bijeli rub širine 3,6 cm.

Izvorni radovi sadrže ove dijelove: uvod, cilj rada, metode rada, rezultati, rasprava i zaključci. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisane istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podaci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada.

Naslov rada, puna imena i prezimena autora, ustanova u kojoj je rad napravljen te adresa prvoga autora dostavljaju se na posebnom listu papira.

Sažetak na hrvatskom jeziku prilaže se u obimu od najviše 200 riječi na posebnom listu papira.

Prilog radu je i prošireni strukturirani sažetak (cilj, metode, rezultati, rasprava, zaključak) na engleskom jeziku (Summary) (500-600 riječi) uz naslov rada, inicijale imena i prezime autora te naziv ustanova na engleskom jeziku.

Ispod sažetka (i summary-ja) navode se ključne riječi koje su bitne za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Tablice se prikazuju na posebnom listu papira. Moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. I svaka slika treba imati svoj redni broj prema redosljedu kojim se pojavljuje u tekstu i ime prvog autora rada. Opis slika (legenda) tiska se također na posebnom listu papira prema svom rednom broju. Fotografije se primaju crno-bijele na sjajnom papiru. Crteži se mogu izraditi tušem na bijelom papiru ili otisnuti na računalnom laserskom ili tintanom štampaču grafičkim tehnikama visoke rezolucije.

Popis literature

Piše se na posebnom papiru s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslo-

ve časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Uz rad je obvezno priložiti izjavu o suglasnosti koautora o publiciranju rada te o nepostojanju sukoba interesa. *Članak u časopisu* (navedite sve autore ako ih je 6 ili manje; ako ih je 7 ili više, navedite prva tri i dodajte: i sur.:

Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citiranje literature objavljene u elektroničkom formatu Web

Hoffman DI, St John's Wort. 1995; [4 stranice]. Dostupno na URL adresi: <http://www.healthy.net/library/books/hoffman/materiamedical/stjhns.htm>. Datum pristupa informaciji: 16. srpnja 1998.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [elektronički časopis na internetu] 1995; [24 ekrana/stranice] Dostupno na URL adresi: <http://www/cdc/god/nsidoc/EID/eid.htm>. Datum pristupa informaciji 26. prosinca 1999. Knjiga na CD-ROM-u

The Oxford English dictionary [knjiga na CD-ROMu]. II. izdanje. New York, N. Y: Oxford University Press, 1992.

Gershon ES. Antisocial behavior. Arch Gen Psychiatry [časopis na CD-ROM-u]. 1995; 52: 900-1.

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Radovi se šalju na adresu Uredništva časopisa. Urednički odbor šalje prispjeli rad na anonimnu recenziju (dva recenzenta). Ako recenzent predlaže promjene ili dopune rada, kopija recenzije dostavlja se autoru radi konačne odluke i ispravka teksta. Autor dobiva probni otisak rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu.

Rukopisi se ne vraćaju.

NOTES FOR CONTRIBUTORS

ACTA MEDICA CROATICA publishes leading articles/editorials, original articles, reviews, case reports, annotations, examples of continuing medical education, abstracts from congresses and symposia, letters to the Editor, book reviews and other contributions. Issues dedicated to a topic chosen by guest-editors are also published. All manuscripts should be written in Croatian. Acceptance of a categorized manuscript precludes its submission/ publication elsewhere.

Manuscript preparation

All manuscripts should be submitted in Croatian in three hard copies and on diskette in Word. Original papers should not exceed 20 double space pages (maximum 30 lines *per* page).

Original papers should contain: Introduction, Objective(s), Methods, Results, Discussion and Conclusions. In the Introduction section, the issue should be clearly and concisely presented. In Objective(s), the aim of the study is briefly described. In the Methods section, the methodology, apparatus and procedures used in the study should be identified in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Widely known methods need not be described but original references should be used. For drugs, generic names should be used (trade names can be mentioned in parentheses). Results should be clearly and logically presented, and their significance should be demonstrated by appropriate statistical methods. In Discussion the results obtained are discussed against the existing state of the art. Conclusions should correspond with the aim(s) set in the Objective(s).

The title, first and last name(s) of the author(s), institution(s) and address of the corresponding author should be submitted on a separate sheet of paper. Synopsis written in Croatian should contain maximum 200 words on a separate sheet of paper.

Typescript should contain extended structured [Objective(s), Methods, Results, Discussion, Conclusion(s)] abstract (500-600 words) with title of the manuscript, initials of authors' first name(s), full last name(s) and institution(s) in English.

Below the Abstract, key words that will assist indexers in cross indexing the article should be provided.

Each table is presented on a separate sheet. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text and supply a brief title for each. The same applies to figure legends. On the back of each figure put the name of the first author, the figure number and the «top», preferably with a soft pencil. Black-and-white glossy photographs should be submitted. Drawings should be made by Indian ink on white paper or printed by laser or ink jet printer using high resolution graphic techniques.

References are submitted on separate pages in the numbered sequence following their mention in the text. References are cited according to the «Vancouver style» proposed by the International Committee of Medical Journals Editors (N Engl J Med 1991; 324: 421-8 and BMJ 1991; 302: 338-41). The titles of journals should be abbreviated according to Index Medicus.

The manuscript must be accompanied by a statement on all authors' agreement on paper publication as well as on nonexistence of conflict of interest. *Article in the journal* (if where are six or less authors, they should all be mentioned; if there are seven or more authors, the first three should be mentioned and the «*et al.*» should be added).

Example: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Books and monographs

Mould RF. Introductory medical statistics. Turnbridge Wells: Pitman Medical, 1976.

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter (of a book)

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertation or MA Thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Citation of literature published in electronic format Web, Electronic journal, Book on CD-ROM, Journal on CD-ROM, Softver (program)

Examples done in Notes for Contributors in Croatian (preceding page).

Manuscripts should be sent to the Address of the Editorial Board. Upon the receipt, the manuscript is forwarded by Editorial Board for anonymous review (two reviewers). If changes or ammendments of the manuscript are proposed by the reviewer(s), a copy of the reviewer's report is sent to the author for final correction of the text. Galley proofs are sent to the author for correction.

The Editorial Board is not obliged to publish the manuscripts in order of their receipt and acceptance.

Manuscripts are not returned to the authors.

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

ActaMed.Croatica•Vol.70No.4-5•pp205-340•Zagreb, December2016.

Table of Contents

	Leading Article
207	Cardiorenal syndrome: clinical features, early diagnosis and treatment at family medicine <i>B. Bergman Marković</i>
	Reviews
217	Anemia in chronic kidney disease <i>L. Bukmir, M. Fišić, I. Diminić-Lisica, A. Ljubotina</i>
225	Quality of life of dialysis patients <i>N. Mrduljaš-Đujić</i>
233	Urate as a potential risk factor of cardiovascular and renal diseases <i>M. Butković</i>
241	End-stage renal disease, dialysis treatment and management of comorbidity <i>D. Klarić</i>
249	Complicated urinary tract infections in elderly <i>I. Čosić, V. Čosić</i>
257	Cochrane systematic reviews on prostate cancer <i>D. Vrdoljak</i>
	Clinical Observation
263	Peculiarities of care for patients with transplanted solid organ in family medicine <i>I. Katić Milošević</i>
	Short Annotations
269	Glycemic control in diabetes mellitus patients with chronic kidney disease - How to choose the hypoglycemic agent? <i>M. Baretić, V. Bralić Lang</i>
275	Diet characteristics in patients with chronic kidney disease <i>N. Bašić-Marković, I. Šutić, B. Popović, R. Marković, J. Vučak</i>
283	Resistant arterial hypertension – approach to a patient in family medicine <i>I. Diminić-Lisica, L. Bukmir, I. Lisica</i>
289	Diagnostic approach to patients with chronic kidney disease <i>J. Vučak, E. Vučak, I. Balint</i>
295	Renal cysts in adults <i>Đ. Lovrinić, B. Lodeta, T. Zaviđić</i>
301	Use of statins in patients with chronic kidney disease to prevent cardiovascular disease <i>T. Zaviđić, B. Lodeta, Đ. Lovrinić</i>
309	Nephrotoxic drugs <i>B. Popović, I. Šutić, N. Bašić-Marković</i>
315	Adrenocortical carcinoma <i>K. Kranjčević</i>
319	Kidney disease in diabetic patients – the role of family medicine physician <i>V. Bralić Lang, M. Baretić, E. Pavić</i>
325	Continuing Medical Education Pathophysiology of the cardiorenal syndrome <i>I. Balint, J. Vučak, N. Bašić-Marković, D. Klarić, V. Amerl Šakić</i>
333	Subjects and Authors Index for Volume 70/2016
338	Reviewers of articles published in 2016
340	Notes for Contributors

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 70 No. 4-5 • str. 205-340 • Zagreb, prosinac 2016.

Sadržaj

- Uvodnik**
207 Kardiorenalni sindrom: klinička slika, rana dijagnoza i liječenje u obiteljskoj medicini
B. Bergman Marković
- Pregledi**
217 Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti
L. Bukmir, M. Fišić, I. Diminić-Lisica, A. Ljubotina
- 225 Kvaliteta života bolesnika na dijalizi**
N. Mrduljaš-Đujić
- 233 Mokraćna kiselina kao mogući čimbenik rizika bolesti srca i bubrega**
M. Butković
- 241 Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta**
D. Klarić
- 249 Komplicirane infekcije mokraćnog sustava u odraslih**
I. Čosić, V. Čosić
- 257 Pregledni članci sustava Cochrane o karcinomu prostate**
D. Vrdoljak
- Kliničko zapažanje**
263 Osobitosti skrbi za pacijenta s transplantiranim solidnim organom u obiteljskoj medicini
I. Katić Milošević
- Kratki osvrti**
269 Kontrola glikemije kod oboljelih od šećerne bolesti s oštećenjem bubrega - kako odabrati lijek?
M. Baretić, V. Bralić Lang
- 275 Osobitosti prehrane bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti**
N. Bašić-Marković, I. Šutić, B. Popović, R. Marković, J. Vučak
- 283 Rezistentna arterijska hipertenzija – pristup bolesniku u obiteljskoj medicini**
I. Diminić-Lisica, L. Bukmir, I. Lisica
- 289 Dijagnostički pristup pacijentima s kroničnom bubrežnom bolešću**
J. Vučak, E. Vučak, I. Balint
- 295 Bubrežne ciste u odraslih**
Đ. Lovrinić, B. Lodeta, T. Zaviđić
- 301 Primjena statina u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti radi prevencije kardiovaskularnih bolesti**
T. Zaviđić, B. Lodeta, Đ. Lovrinić
- 309 Nefrotoksični lijekovi**
B. Popović, I. Šutić, N. Bašić-Marković
- 315 Karcinom nadbubrežne žlijezde**
K. Kranjčević
- 319 Bubrežno oštećenje kod oboljelih od šećerne bolesti – uloga liječnika obiteljske medicine**
V. Bralić Lang, M. Baretić, E. Pavić
- 325 Stalno medicinsko usavršavanje**
Patofiziologija kardiorenalnog sindroma
I. Balint, J. Vučak, N. Bašić-Marković, D. Klarić, V. Amerl Šakić
- 333 Predmetno i autorsko kazalo za volumen 70/2016**
- 338 Recenzenti radova tiskanih u 2016. godini**
- 339 Upute autorima**