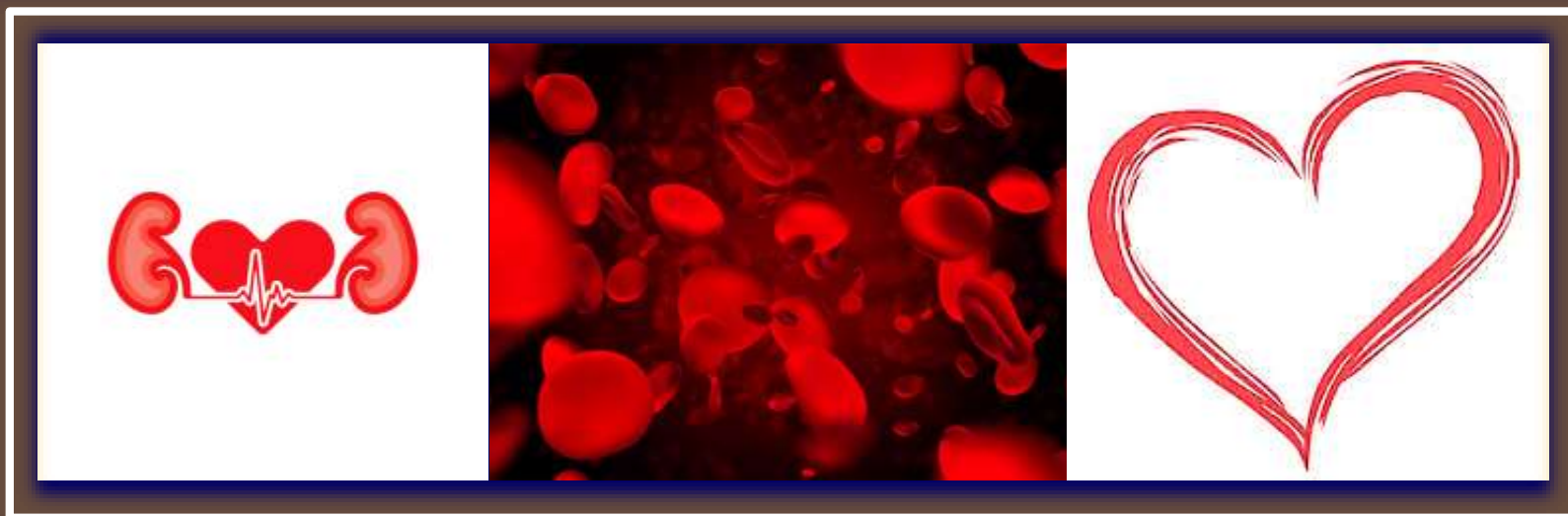


# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: OD SKRININGA DO SAVREMENOG LEČENJA

---



PROF. DR DEJAN PETROVIĆ

---

FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA - KRAGUJEVAC 2021.

# HRONIČNA BOLEST BUBREGA - CKD

CKD stadijum	JGF ml/min/1.73m <sup>2</sup>	*Prevalencija (%)	Broj bolesnika	DEFINICIJA
1	≥ 90	3.3	~5.900.000	oštećenje bubrega (proteinurija bez ↓JGF)
2	89-60	3.0	~5.300.000	blago smanjenje JGF
3	59-30	4.3	~7.600.000	umereno smanjenje JGF
4	29-15	0.2	~400.000	teško smanjenje JGF
5	< 15	0.3	~500.000	završni stadijum/indikacija za RRT

\* - procena broja bolesnika odnosi se na populaciju SAD-a

CKD - *chronic kidney disease*, RRT - *renal replacment therapy*, JGF - jačina glomerulske filtracije

# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: DEFINICIJA

**SMANJENJE JGF**

Vremenski period:  $\geq 3M$

**JGF  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>  
(JGF: kategorija G3a-G5)**

**Pokazatelji oštećenja  
bubrega ( $\geq 1$ )**

Vremenski period:  $\geq 3M$

**Albuminurija: AER  $\geq 30$  mg/24h**

**Proteinurija: PER  $\geq 300$  mg/24h**

**Pozitivan sediment urina**

**Pozitivan ultrazvučni pregled bubrega**

**AER - stepen izlučivanja albumina urinom**

**PER - stepen izlučivanja proteina urinom**

# RANO OTKRIVANJE BOLESTI BUBREGA

<b>OSOBE SA POVEĆANIM RIZIKOM</b>	<b>SKRINING ZA RANO DIJAGNOSTIKOVANJE</b>
<b>Arterijska hipertenzija i/ili KVS bolesti</b>	<b>Procena bubrežne funkcije (Cockcroft-Gault formula)</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Pregled mokraće test trakama (proteinurija)</b>
<b>Sistemske bolesti (SLE)</b>	<b>Procena mikroalbuminurije</b>
<b>Starost preko 60 godina</b>	<b>Pregled sedimenta mokraće</b>
<b>Pozitivna porodična anamneza</b>	<b>Merenje arterijskog krvnog pritiska</b>
<b>Učestalost infekcija mokraćnih puteva</b>	<b>Pregled bubrega i mokraćnih puteva ultrazvukom</b>
<b>Izloženost dejstvu nefrotoksičnih lekova</b>	<b>Progresija hronične bubrežne insuficijencije: Recipročna vrednost kreatinina tokom vremena-kriva 1/Cr, vreme dvostrukog porasta kreatinina u serumu</b>

# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: KLASIFIKACIJA

STADIJUM	OPIS	JGF (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Oštećenje bubrega sa normalnom ili ↑ JGF	≥ 90
2	Blago smanjena JGF	60 - 89
3	Umereno smanjena JGF	30 - 59
4	Teško smanjena JGF	15 - 29
5	Bubrežna slabost	< 15 (ili dijaliza)

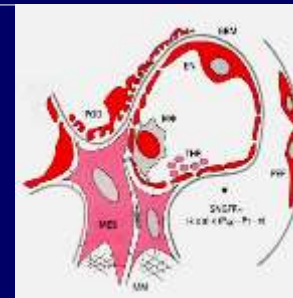
## Cockcroft-Gault formula:

$$\frac{[(140 - \text{god.starosti}) \times \text{TT (Kg)}]}{\text{(keratein u serumu } \mu\text{mol/l)}} \text{ za } \check{Z}$$
$$\frac{\{[(140 - \text{god.starosti}) \times \text{TT (Kg)}]}{\text{(kreatinin u serumu } \mu\text{mol/l)}}\} \times 1.23 \text{ za M}$$

## MDRD formula:

$$\text{JGF} = 170 \times (\text{kreatinin} \times 0.0113)^{-0.999} \times \text{godine}^{-0.176} \times (\text{urea} \times 2,8)^{-0.17} \times \text{Alb}^{0.318}$$

$$\text{JGF} = (\text{Ucr} \times \text{Vu}) / \text{Pcr}$$



# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: KDIGO KLASIFIKACIJA

JGF KATEGORIJA	JGF (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	OPIS
G1	≥ 90	Normalna ili povećana
G2	60-89	Blago smanjena
G3	G3a 45-59	Blago do umereno smanjena
	G3b 30-44	Umereno do teško smanjena
G4	15-29	Teško smanjena
G5	< 15	Završna bolest bubrega

# DIJAGNOSTIKOVANJE PROTEINURIJE

SCREENING ZA PROTEINURIJU

RIZIK ODSUTAN

RIZIK PRISUTAN

Standardne test trake

Test trake za albumin

pozitivan  $\geq 1+$

negativan nalaz

negativan nalaz

pozitivan nalaz

protein/kreatinin

albumin/kreatinin

$> 200 \text{ mg/g}$   
 $> 22.6 \text{ mg/mmol}$

$\leq 200 \text{ mg/g}$   
 $\leq 22.6 \text{ mg/mmol}$

$\leq 30 \text{ mg/g}$   
 $\leq 3.5 \text{ mg/mmol}$

$> 30 \text{ mg/g}$   
 $> 3.5 \text{ mg/mmol}$

Ponoviti za godinu dana

KOMPLETNA DIJAGNOSTIKA

# DIJAGNOSTIKOVANJE PROTEINURIJE

## SCREENING ZA PROTEINURIJU

RIZIK ODSUTAN

RIZIK PRISUTAN

Standardne test trake

Test trake za albumin

pozitivan  $\geq 1+$

negativan nalaz

negativan nalaz

pozitivan nalaz

protein/kreatinin

albumin/kreatinin

$> 200 \text{ mg/g}$   
 $> 22.6 \text{ mg/mmol}$

$\leq 200 \text{ mg/g}$   
 $\leq 22.6 \text{ mg/mmol}$

$\leq 30 \text{ mg/g}$   
 $\leq 3.5 \text{ mg/mmol}$

$> 30 \text{ mg/g}$   
 $> 3.5 \text{ mg/mmol}$

Ponoviti za godinu dana

KOMPLETNA DIJAGNOSTIKA



# DEFINICIJA MIKROALBUMINURIJE

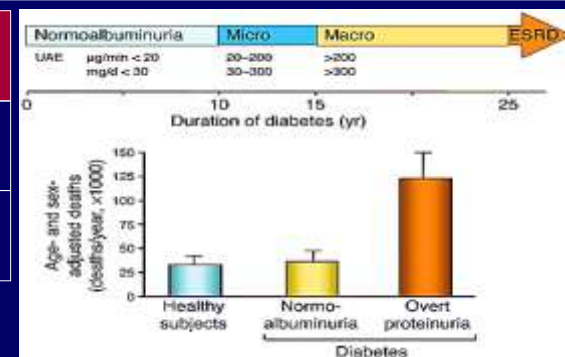
<b>PARAMETRI/URIN</b>	<b>Normoalbuminurija</b>	<b>Mikroalbuminurija</b>
<b>Albumin (24h urin)</b>	<b>&lt; 30 mg/24h</b>	<b>30-300 mg/24h</b>
<b>Jačina izlučivanja albumina</b>	<b>&lt; 20 µg/min</b>	<b>20-200 µg/min</b>
<b>Albumin (jutarnji urin)</b>	<b>&lt; 20 mg/l</b>	<b>20-200 mg/l</b>
<b>Albumin/kreatinin (SAD)</b>	<b>&lt; 30 mg/g</b>	<b>30-300 mg/g</b>
<b>Albumin/kreatinin (EU, m)</b>	<b>&lt; 2.5 mg/mmol</b>	<b>2.5-25 mg/mmol</b>
<b>Albumin/kreatinin (EU, ž)</b>	<b>&lt; 3.5 mg/mmol</b>	<b>3.5-35 mg/mmol</b>

# STADIJUMI DIJABETESNE NEFROPATIJE

ALBUMIN/KREATININ	ALBUMINURIJA	STADIJUM
< 2.5 mg/mmol (m)	normoalbuminurija	Odsustvo nefropatije
< 3.5 mg/mmol (ž)		
2.5-25 mg/mmol (m)	mikroalbuminurija	Početna nefropatija
3.5-35 mg/mmol (ž)		
> 25 mg/mmol (m)	makroalbuminurija	Klinička nefropatija
> 35 mg/mmol (ž)		

## INCIPIJENTNA DIJABETESNA NEFROPATIJA

- Glomerulska hiperfiltracija: JGF > 130 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Mikroalbuminurija: 30-300 mg/24h



# DEFINICIJA MIKROHEMATURIJE

## GLOMERULSKA HEMATURIJA

Eritrocitni cilindri prisutni

Eritrociti izmenjenog oblika

Akantociturija > 5%

UMCV < 72fl

UMCV/BMCV < 1.0

UMCV – prosečna zapremina eritrocita iz urina

## NEGLOMERULSKA HEMATURIJA

Eritrocitni cilindri odsutni

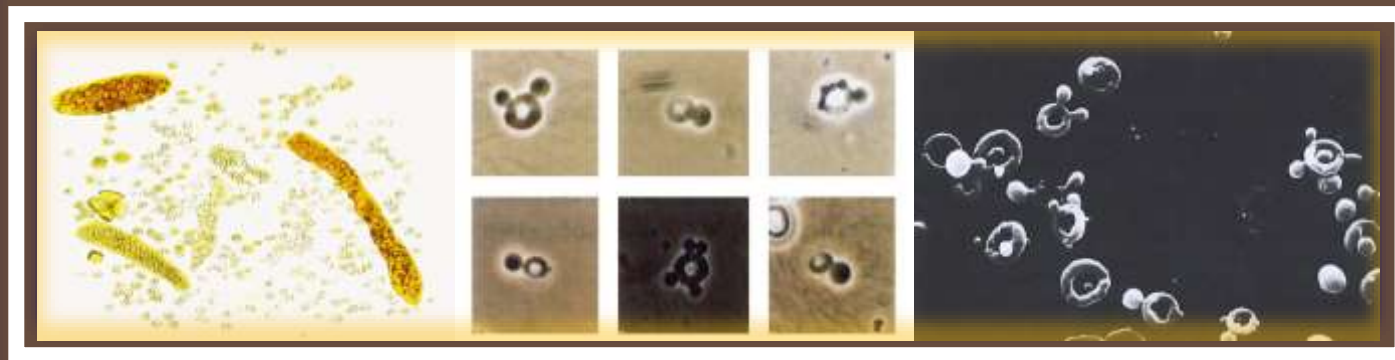
Eritrociti normalnog oblika

Akantociturija < 5%

UMCV > 72fl

UMCV/BMCV > 1.0

BMCV – prosečna zapremina eritrocita iz krvi



# ULTRAZVUK BUBREGA

## ULTRAZVUČNI PREGLED BUBREGA

Dužina bubrega: 10.0-14.0 cm (uzdužni dijametar)

Širina bubrega: 4.0-6.0 cm (poprečni presek)

Debljina bubrega: 4.0-6.0 cm (poprečni presek)

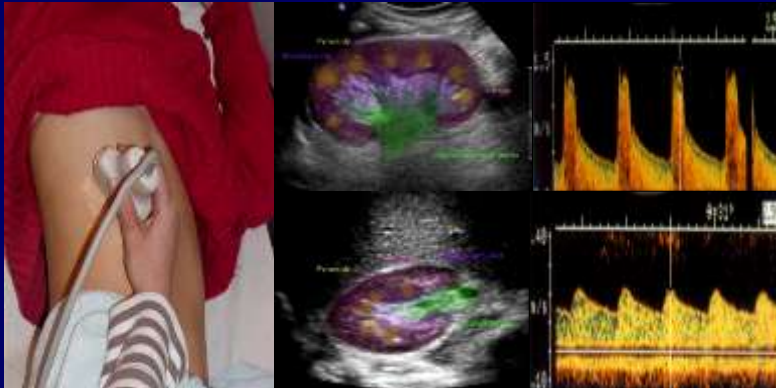
Konture bubrega: pravilne konture

Odnos parenhima i pelvisa bubrega: Pa/Pp = 2-3:1

Indeks atrofije-IA,  $IA = S/L$  (Normalno:  $IA < 0.70$ )

Zapremina bubrega-V,  $V=L \times W \times D \times \pi/6$  ( $V = 231 \pm 50$  ml)

Indeks rezistencije-RI,  $RI=(V_{max}S-V_{end}D)/V_{end}D$  ( $RI = 0.50-0.70$ )



## HRONIČNA BOLEST BUBREGA

- smanjena veličina bubrega
- nepravilne konture bubrega
- smanjena debljina parenhima
- povećana ehogenost parenhima

# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: PROGRESIJA

**MOGU SE MENJATI**

**NE MOGU SE MENJATI**

**RAAS**

**HIPERGLIKEMIJA**

**HIPERTENZIJA**

**PROTEINURIJA**

**HIPERLIPIDEMIJA**

**ANEMIJA**

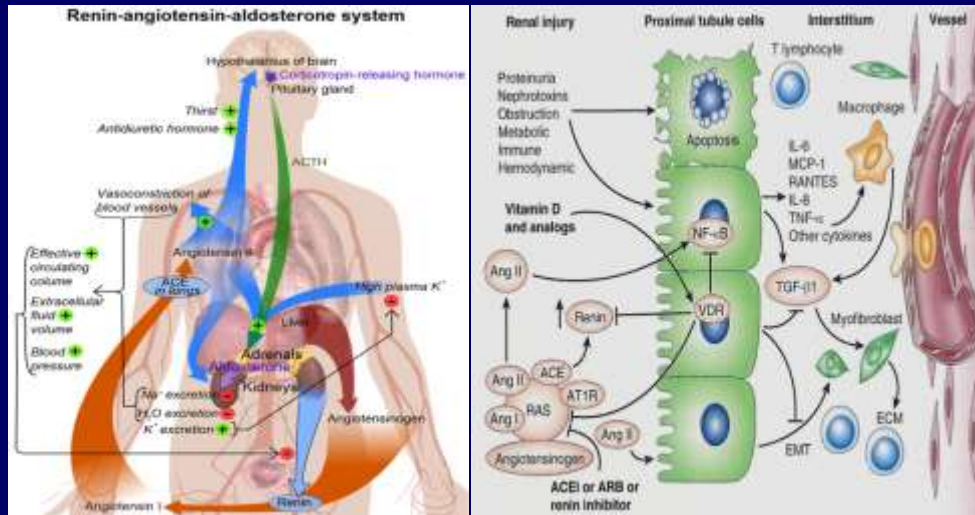
**NEDOSTATAK VITAMINA D**

**SEKUNDARNI HPTH**

**POL**

**RASA**

**STAROST**



# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: PROGRESIJA

FAKTORI RIZIKA	CILJNE VREDNOSTI	
HIPERGLIKEMIJA	HbA1c $\leq$ 7.0% ( $\leq$ 6.5%)	
HIPERTENZIJA	TA $\leq$ 130/80 mmHg ( $\leq$ 125/75 mmHg)	
PROTEINURIJA	P $\leq$ 150 mg/24h ( $\leq$ 300 mg/24h)	
HIPERLIPIDEMIJA	LDL holesterol $\leq$ 2.6 mmol/l	
ANEMIJA	Hb = 110-120 g/l	
NEDOSTATAK VITAMINA D	Vit D = 30-80 ng/ml	
SEKUNDARNI HPTH	JGF = 30-59	iPTH = 35-70 pg/ml
	JGF = 15-29	iPTH = 70-110 pg/ml
	JGF $<$ 15	iPTH = 150-300 pg/ml

# DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA HIPERTENZIJE

<b>KLASIFIKACIJA</b>	<b>SISTOLNA TA</b>	<b>DIJASTOLNA TA</b>
<b>Optimalna vrednost</b>	<b>&lt; 120 mmHg</b>	<b>&lt; 80 mmHg</b>
<b>Normalna vrednost</b>	<b>&lt; 130 mmHg</b>	<b>&lt; 85 mmHg</b>
<b>Visoko-normalna vrednost</b>	<b>130-139 mmHg</b>	<b>85-89 mmHg</b>
<b>Blaga hipertenzija (gradus I)</b>	<b>140-159 mmHg</b>	<b>90-99 mmHg</b>
<b>Umerena hipertenzija (gradus II)</b>	<b>160-179 mmHg</b>	<b>100-109 mmHg</b>
<b>Teška hipertenzija (gradus III)</b>	<b>≥ 180 mmHg</b>	<b>≥ 110 mmHg</b>
<b>Izolovana sistolna hipertenzija</b>	<b>≥ 140 mmHg</b>	<b>&lt; 90 mmHg</b>

## 1. RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SISTEM

## 2. EKSKRECIJA NATRIJUMA

# PREVALENCIJA SEKUNDARNIH OBLIKA HIPERTENZIJE

SEKUNDARNE HIPERTENZIJE	PREVALENCIJA <sup>a,b</sup>	
Renovaskularna hipertenzija	1.0-5.0%	2.5-20%
Renoparenhimska hipertenzija	1.6-8.0%	2.0-10.0%
Primarni hiperaldosteronizam	1.4-10.0%	6.0-23.0%
Feohromocitom	0.2-0.5%	< 1.0%
Kušingov sindrom	0.5%	< 1.0%

<sup>a</sup> populacija bolesnika sa hipertenzijom, <sup>b</sup> populacija bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom

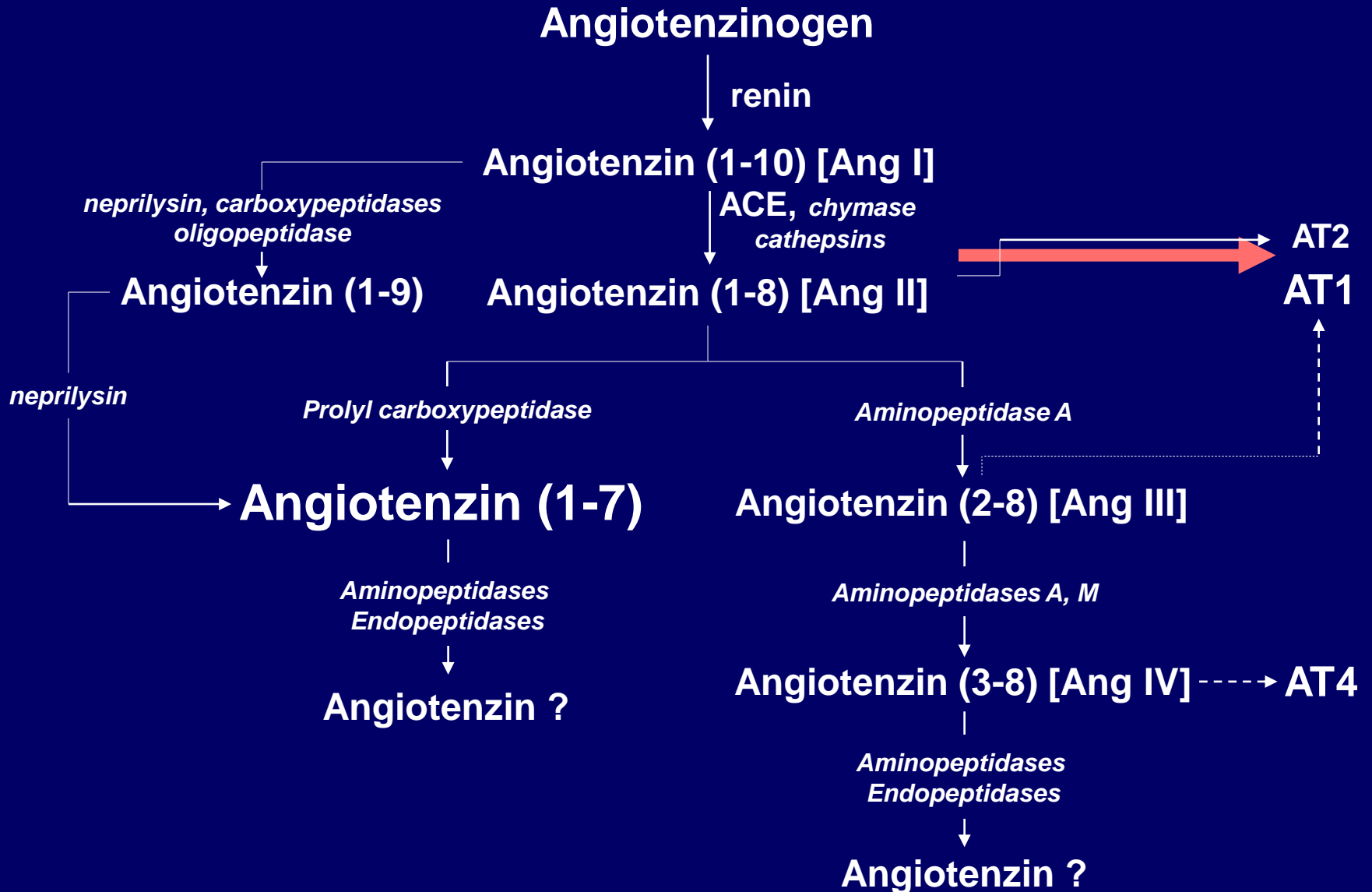
## REZISTENTNA HIPERTENZIJA:

- hipertenzija rezistentna na  $\geq 3$  antihipertenziva
- jedan iz grupe diuretika

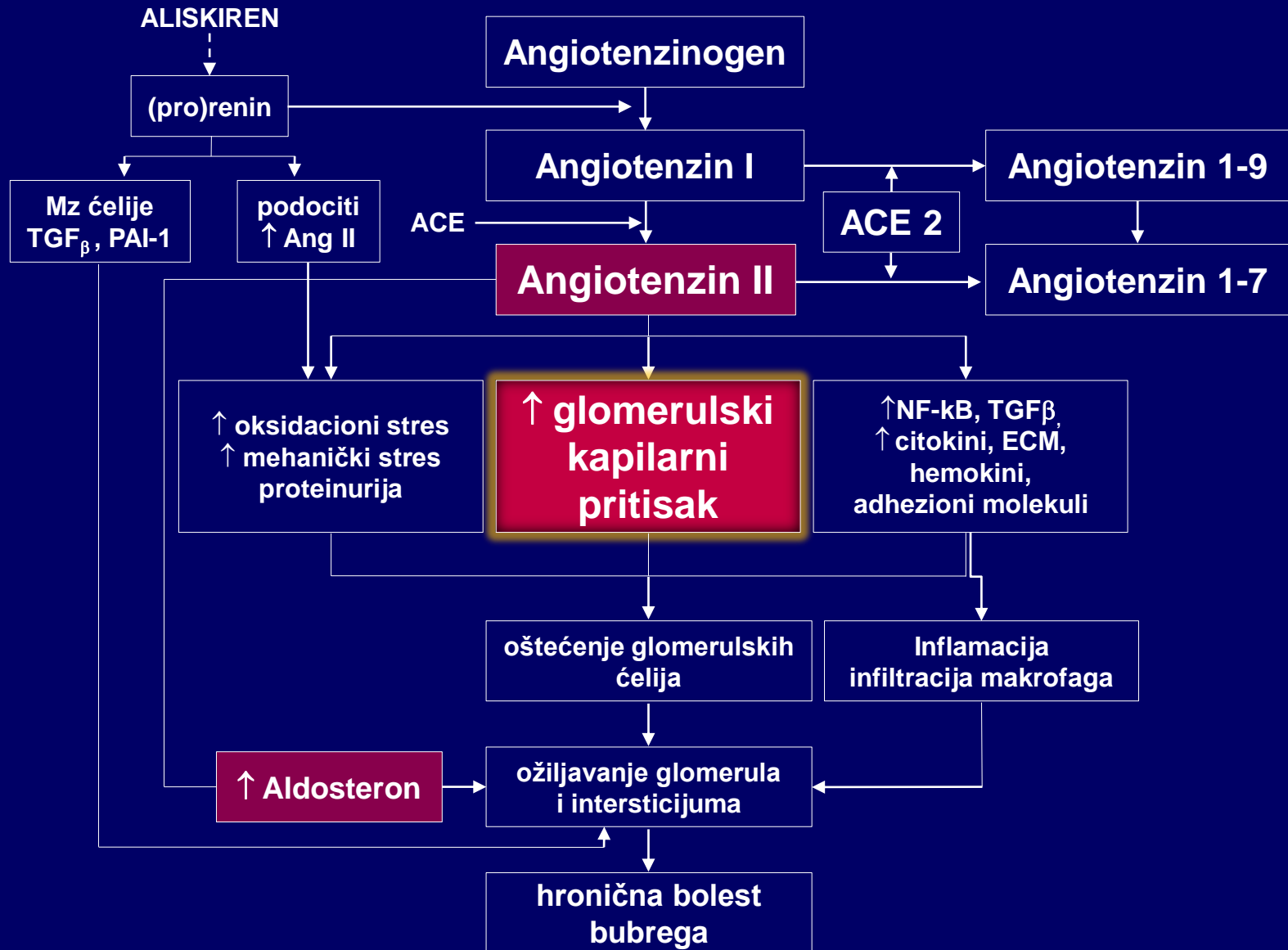




# RENIN-ANGIOTENZIN SYSTEM



# ULOGA RAAS U PATOGENEZI HRONIČNE BOLESTI BUBREGA



# MEHANIZMI PROGRESIJE HRONIČNE BOLESTI BUBREGA GLOMERULOSKLEROZA



# MEHANIZMI PROGRESIJE HRONIČNE BOLESTI BUBREGA OŽILJAVANJE TUBULOINTERSTICIJUMA

Oštećenje bubrega

Smanjenje mase nefrona

Glomerulska hipertenzija

↑ PROPUSTLJIVOST GLOMERULA  
ZA MAKROMOLEKULE

Povećana filtracija proteina plazme

PROTEINURIJA

Albumin    Transferin    IgG    Komponente komplementa     $TGF_{\beta 1}$     IGF-1    Angiotenzin II

Povećana aktivnost PTEC

Oslobađanje inflamatornih i vazoaktivnih supstancija  
*ET-1, MCP-1,  $TGF_{\beta 1}$ , osteopontin*

Nakupljanje inflamatornih ćelija u intersticijum

Oslobađanje citokina i faktora rasta

Transdiferencijacija tubulskih ćelija u miofibroblaste

Proliferacija fibroblasta

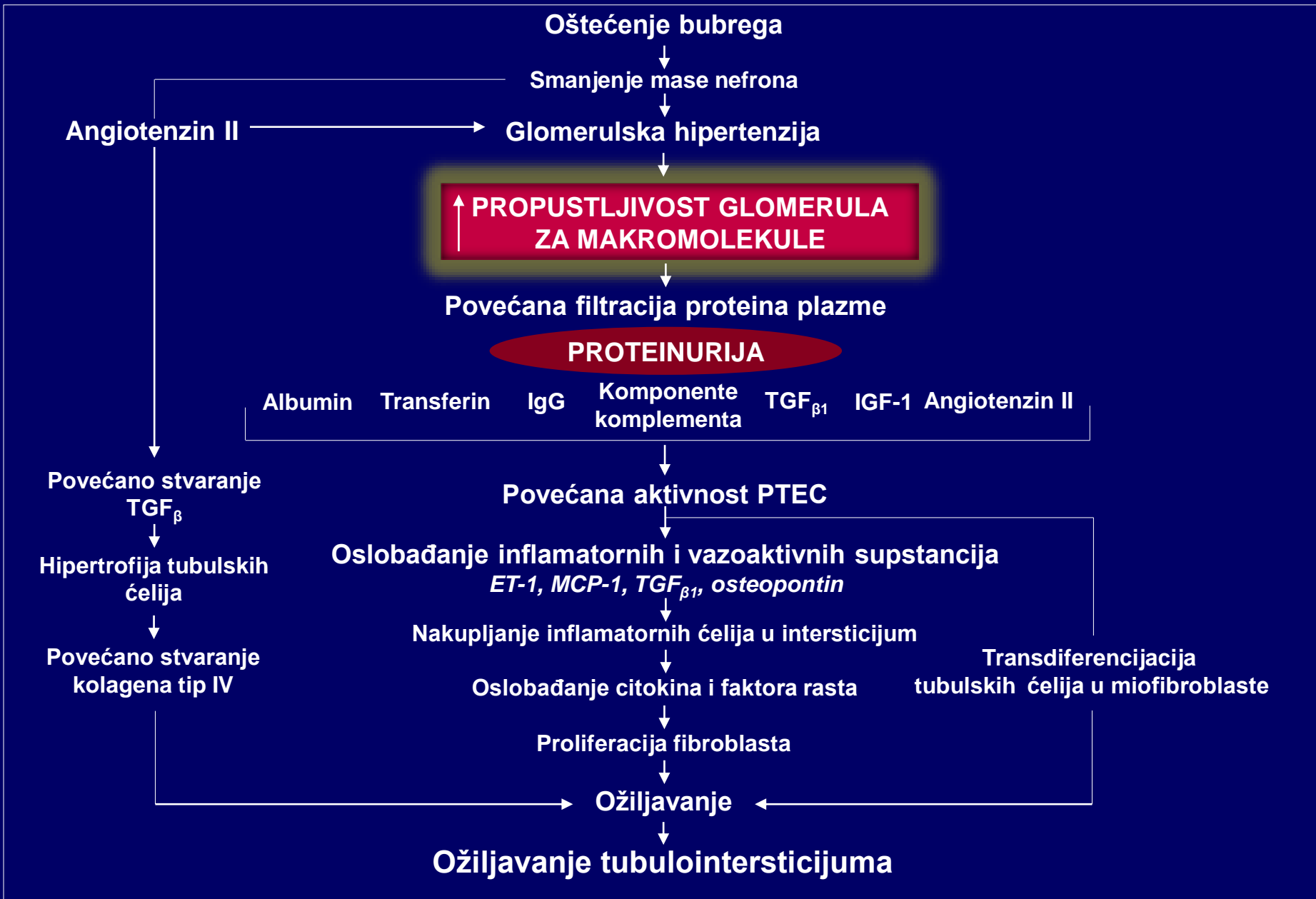
Ožiljavanje

Ožiljavanje tubulointersticijuma

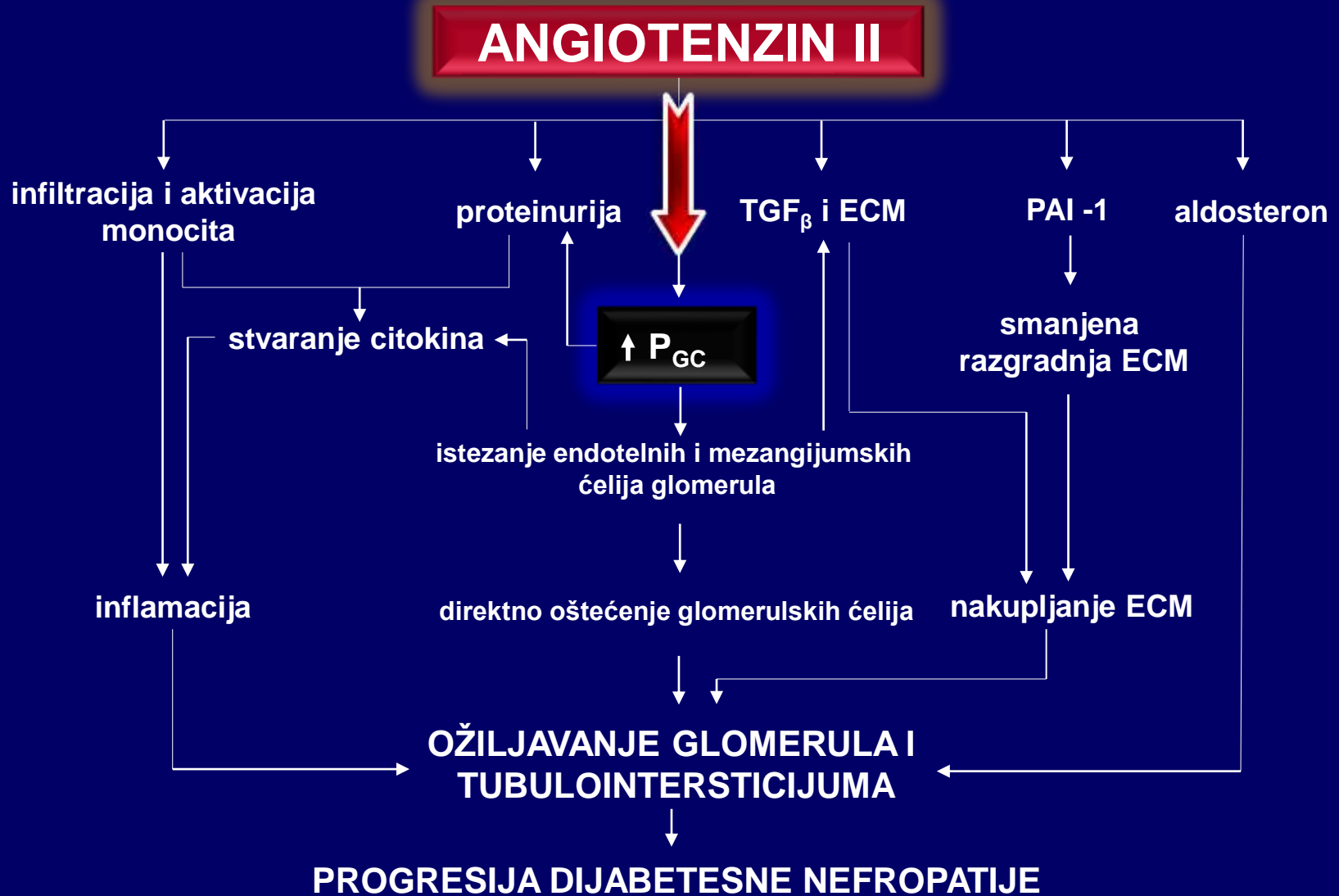
Angiotenzin II

Povećano stvaranje  $TGF_{\beta}$   
Hipertrofija tubulskih ćelija

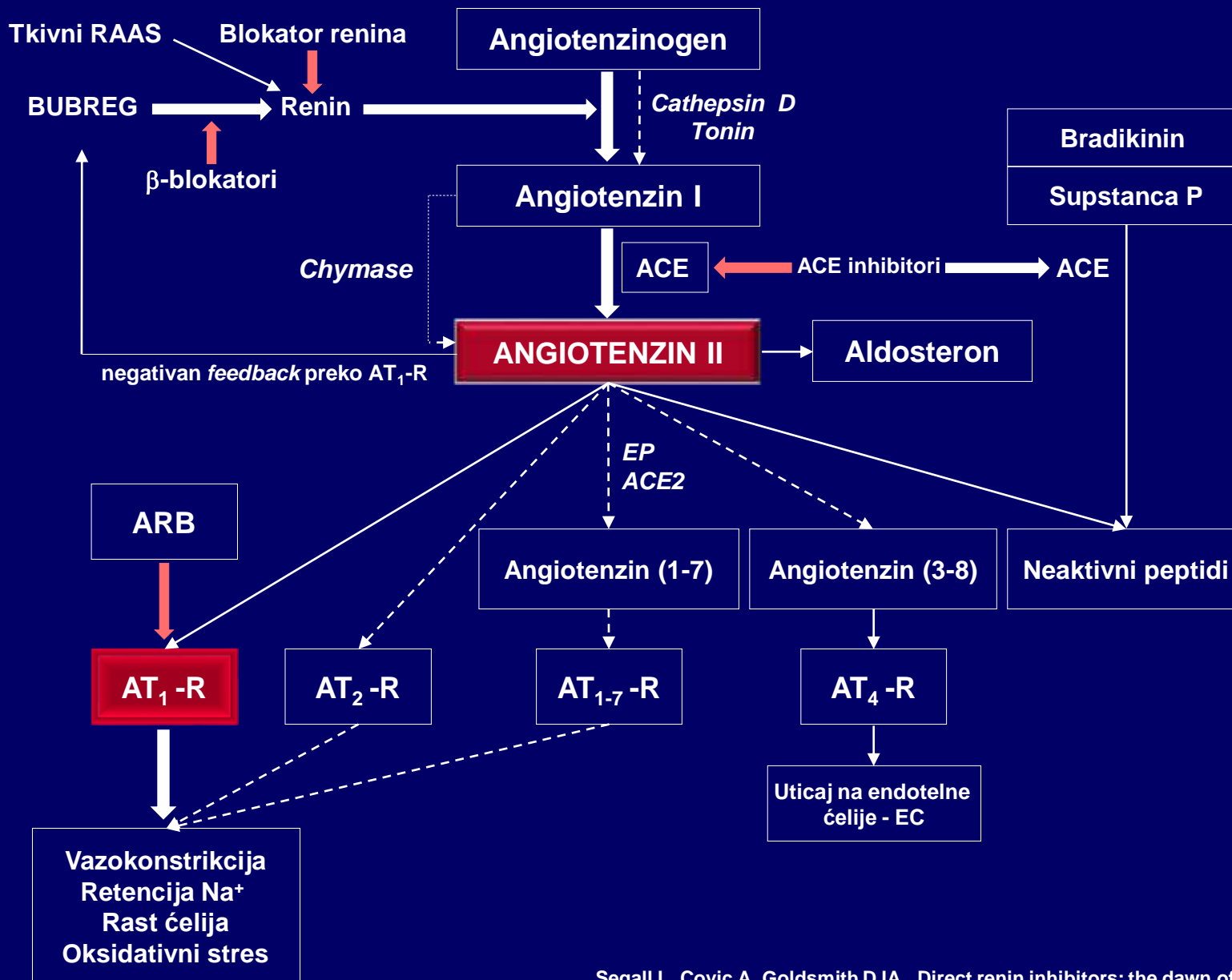
Povećano stvaranje kolagena tip IV



# ULOGA ANGIOTENZINA II U PROGRESIJI DIJABETESNE NEFROPATIJE



# RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SISTEM

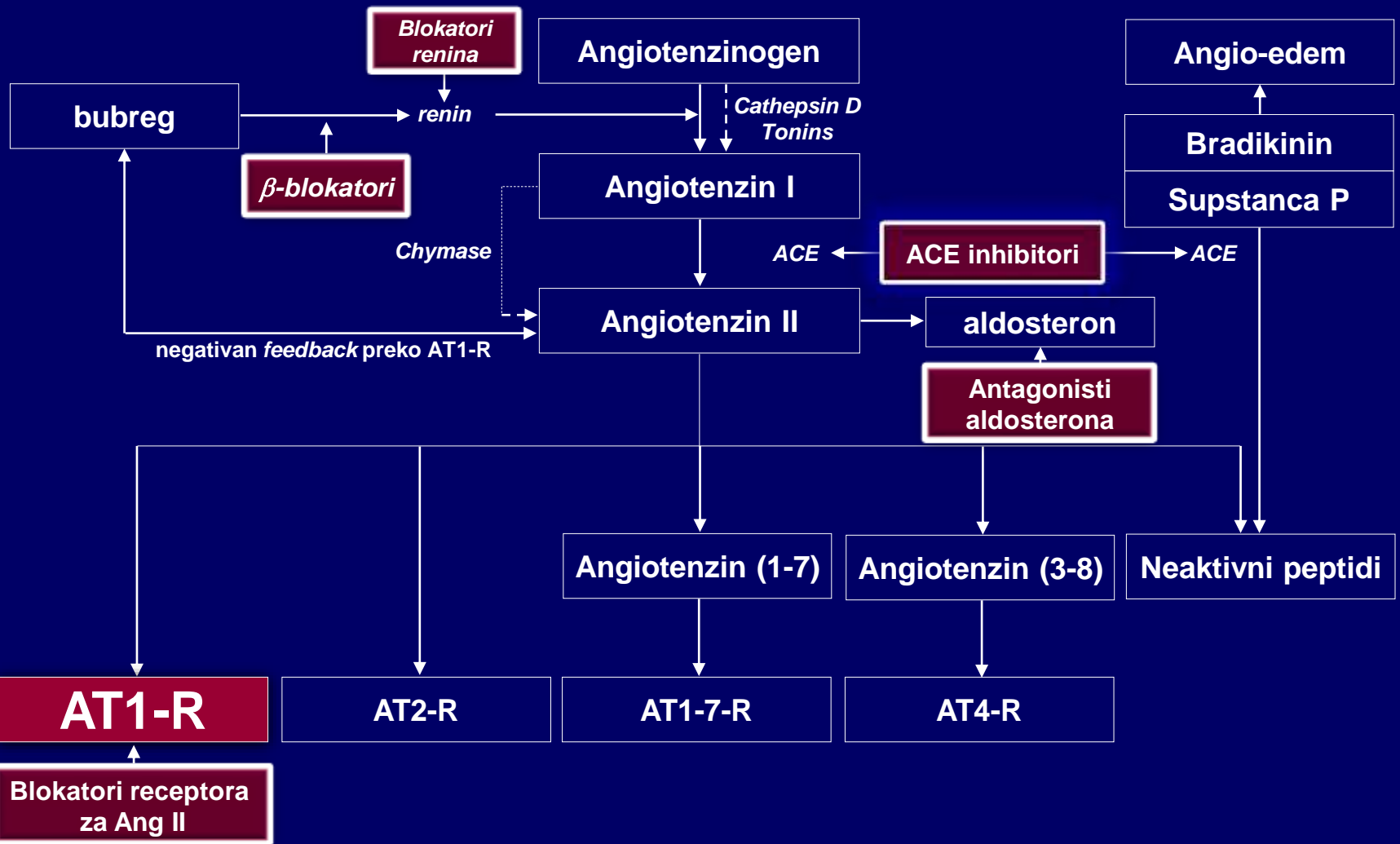


# DEJSTVA ALDOSTERONA



# TERAPIJSKA STRATEGIJA

## BLOKIRANJE RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON SISTEMA





# RENOPROTEKTIVNA DEJSTVA ALISKIRENA



**ALISKIREN tabl. 100 mg**

JG - jukstaklomerulske ćelije  
RAAS -renin-angiotenzin-aldosteron sistem

Feldman DL. New insights into the renoprotective actions of the renin inhibitor aliskiren in experimental renal disease. *Hypertension Research* 2010; 33(4): 279-87.

# DOZIRANJE ACE INHIBITORA

ACE INHIBITORI	POČETNA DOZA	CILJNA DOZA
Benazepril	10 mg/24h	20-40 mg/24h
Captopril	6.25-25 mg/8h	25-150 mg/8-12h
Enalapril	5 mg/24h	10-40 mg/24h
Fosinopril	10 mg/24h	20-80 mg/24h
Lisinopril	10 mg/24h	20-40 mg/24h
Moexipril	7.5 mg/24h	7.5-30 mg/24h
Perindopril	4 mg/24h	4-16 mg/24h
Quinapril	10-20 mg/24h	20-80 mg/24h
Ramipril*	2.5 mg/24h	4-16 mg/24h
Ramipril**	1.25 mg/24h	20-80 mg/24h
Trandolopril	1 mg/24h	2-4 mg/24h
*CICr > 40 ml/min		
**CICr ≤ 40 ml/min		

# DOZIRANJE BLOKATORA RECEPTORA ZA Ang II

ARB	POČETNA DOZA	CILJNA DOZA
Candesartan	16 mg/24h	2-32 mg/24h
Eposartan	600 mg/24h	400-800 mg/24h
Irbesartan	150 mg/24h	150-300 mg/24h
Losartan	25-50 mg/24h	25-100 mg/24h
Omesartan	20 mg/24h	20-40 mg/24h
Telmisartan	40 mg/24h	40-80 mg/24h
Valsartan	80/160 mg/24h	80-320 mg/24h

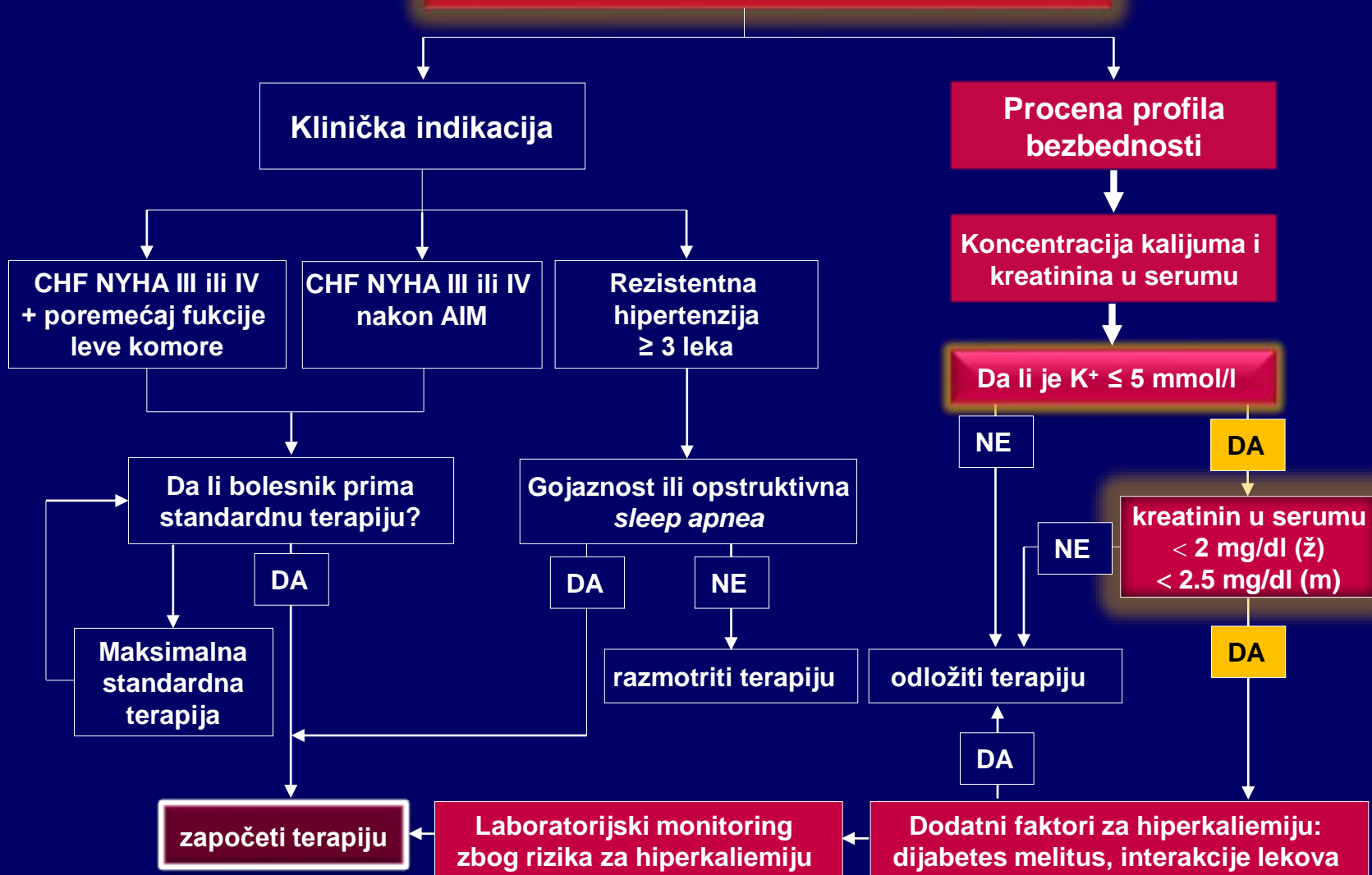
ARB - blokatori receptora za angiotenzin II

# FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE SPIRONOLAKTONA I EPLERENONA

KARAKTERISTIKE	SPIRONOLAKTON	EPLERENON
Kliničke indikacije	Teška (NYHA klasa III-IV) CHF sa poremećajem sistolne funkcije LK Esencijalna/rezistentna hipertenzija Primarni hiperaldosteronizam	Teška (NYHA klasa III-IV) CHF posle infarkta miokarda Esencijalna hipertenzija Rezistentna hipertenzija
Afinitet za vezivanje R	1.1 x 10 <sup>-1</sup>	5.1 x 10 <sup>-3</sup>
Vezivanje za R polnih steroida	Da	minimalno
Metabolizam	jetra	Citohrom P450, izoenzim CYP3A4
Poluživot (h)	1.4	4-6
Izlučivanje	bubreg	bubreg i GIT
Preporučena doza (mg/dan)	HTA: 50-100, CHF: 25-200	HTA: 50-100, CHF: 25-50
Interakcije sa lekovima	hiper K <sup>+</sup> : ACE-I, NSAIDs	Hiper K <sup>+</sup> : ACE-I, NSAIDs Blokatori CYP3A4 povećavaju eplerenon: itraconazole, ribonavir, clarithromycin Stimulatori CYP3A4 smanjuju eplerenon: <i>St John's wort</i>
Neželjena dejstva	Hiperkalemija, ginekomastija erektilna disfunkcija, amenorrhea	Hiperkalemija, abdominalni bol

# KLINIČKI ALGORITAM ZA PRIMENU ANTAGONISTA ALDOSTERONA

## ANTAGONISTI ALDOSTERONA



# PROTOKOL LEČENJA HIPERKALIEMIJE

Hiperkaliemija:  $K^+ \geq 5.0$  mmol/l

Veltassa<sup>®</sup> (patiromer): 8.4 g/dan

Izmeriti  $K^+$  u serumu: 48-72h  
-ponavljati jedanput dnevno-

Ciljna koncentracija  $K^+$   
u serumu  $\leq 5.0$  mmol/l

Ciljna koncentracija  $K^+$   
u serumu  $> 5.0$  mmol/l

Doza održavanja:  
Veltassa<sup>®</sup> 8.4 g/dan

Titriranje doze:  
Veltassa<sup>®</sup>  
8.4 g/dan → 16.8 g/dan

Merenje koncentracija  $K^+$   
u serumu: 1 x mesečno

Merenje koncentracija  $K^+$   
u serumu: 1 x nedeljno

$K^+ < 5.0$  mmol/l

$K^+ \geq 5.0$  mmol/l

Merenje koncentracija  $K^+$   
u serumu: 1 x 3-6 meseci

# ANEMIJA: DEFINICIJA

Hb < 120 g/l kod žena  
Hb < 130 g/l kod muškaraca

ml/min

JGF

ANEMIJA

HBB



KKS (Er, Hb, Hct, Ret.)  
Razmaz periferne krvi  
Fe<sup>2+</sup>, TIBC, UIBC  
TSAT (%), feritin  
*Addler-Weber*  
iPTH, CRP

KLINIČKI  
MANIFESTNA  
ANEMIJA

# ANEMIJA - GLAVNI UZROCI

## UZROCI ANEMIJE U HRONIČNOJ BOLESTI BUBREGA

- Smanjeno stvaranje endogenog eritropoetina
- Smanjena intestinalna apsorpcija gvožđa
- Gastrointestinalni gubitak krvi
- Krvarenje iz uterusa kod žena pre menopauze
- Hemoglobinopatije
- Nedostatak vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline
- Nedostatak karnitina
- Hipotireoza

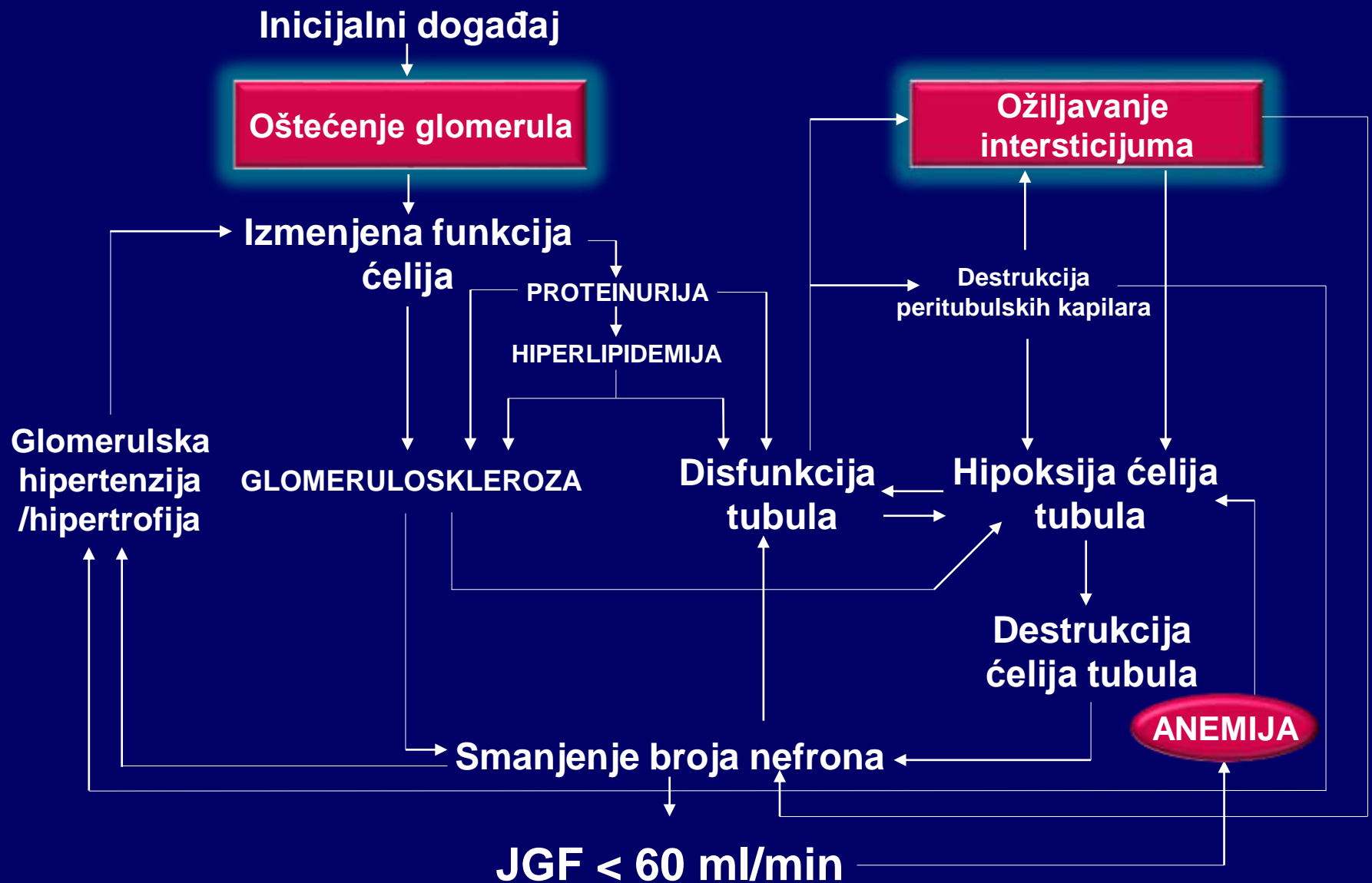


# SKRINING ZA DIJAGNOSTIKOVANJE ANEMIJE

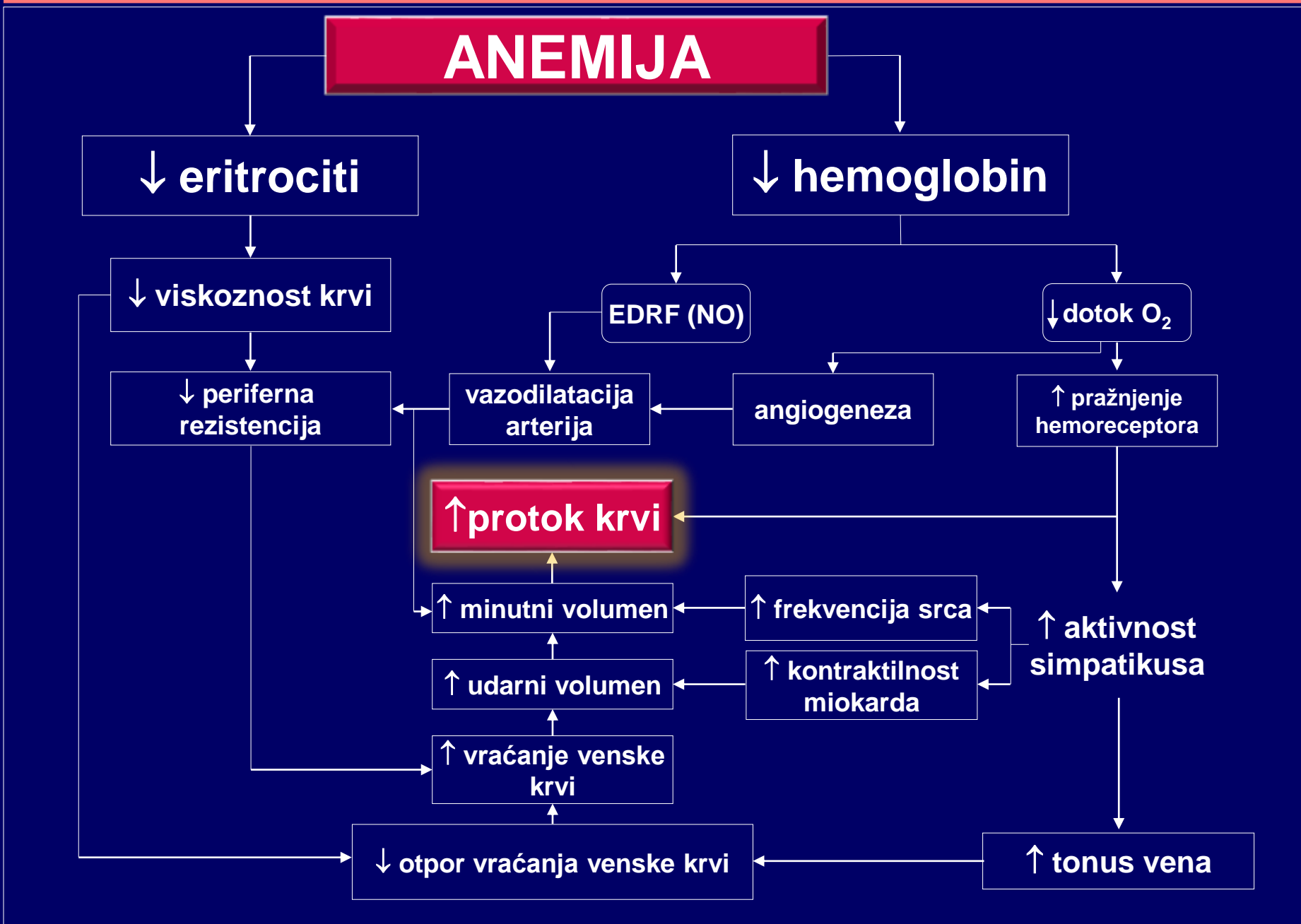
- **KKS: Er, Hb, Hct**
- **ERITROCITNI INDEKSI: MCV, MCH, MCHC**
- **BROJ RETIKULOCITA**
- **RAZMAZ PERIFERNE KRVI**
- **STATUS GVOŽDA: Fe<sup>2+</sup>, TIBC, UIBC**
- **ZASIĆENJE TRANSFERINA GVOŽDEM: TSAT**
- **KONCENTRACIJA FERITINA U SERUMU**
- **C-REAKTIVNI PROTEIN: CRP**
- **PREGLED STOLICE NA OKULTNO KRVARENJE**
- **TESTOVI ZA HEMOLIZU: haptoglobin, LDH, Coombs**
- **ELEKTROFOREZA HEMOGLOBINA**



# FAKTORI RIZIKA ZA PROGRESIJU HBB



# UTICAJ ANEMIJE NA REMODELIRANJE KARDIOVASKULARNOG SISTEMA



# TENZIONI STRES ZIDA LEVE KOMORE - HLK

Hipertenzija  
Aortna stenoz  
Arterioskleroza

Primarni stimulus

Anemija  
retencija Na<sup>+</sup> i H<sub>2</sub>O  
Q<sub>AV</sub> > 1000 ml/min

Opterećenje  
LK pritiskom

Opterećenje  
LK volumenom

↑ sistolni pritisak

↑ dijastolni pritisak

↑ sistolni stres zida LK

↑ dijastolni stres zida LK

paralelno postavljanje  
novih sarkomera

serijsko postavljanje  
novih sarkomera

zadebljanje zida LK

dilatacija LK

koncentrična HLK

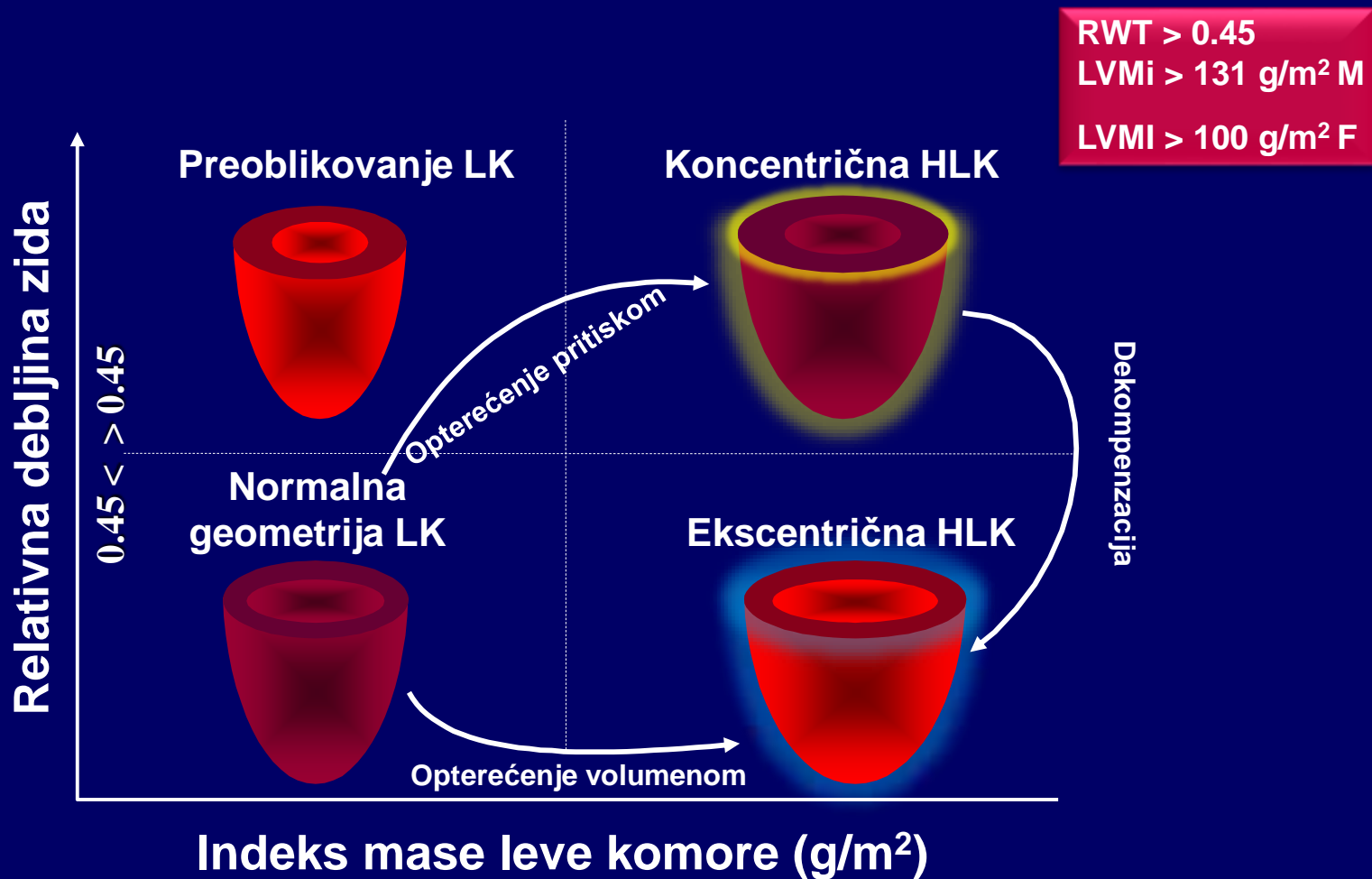
ekscentrična HLK

+

-

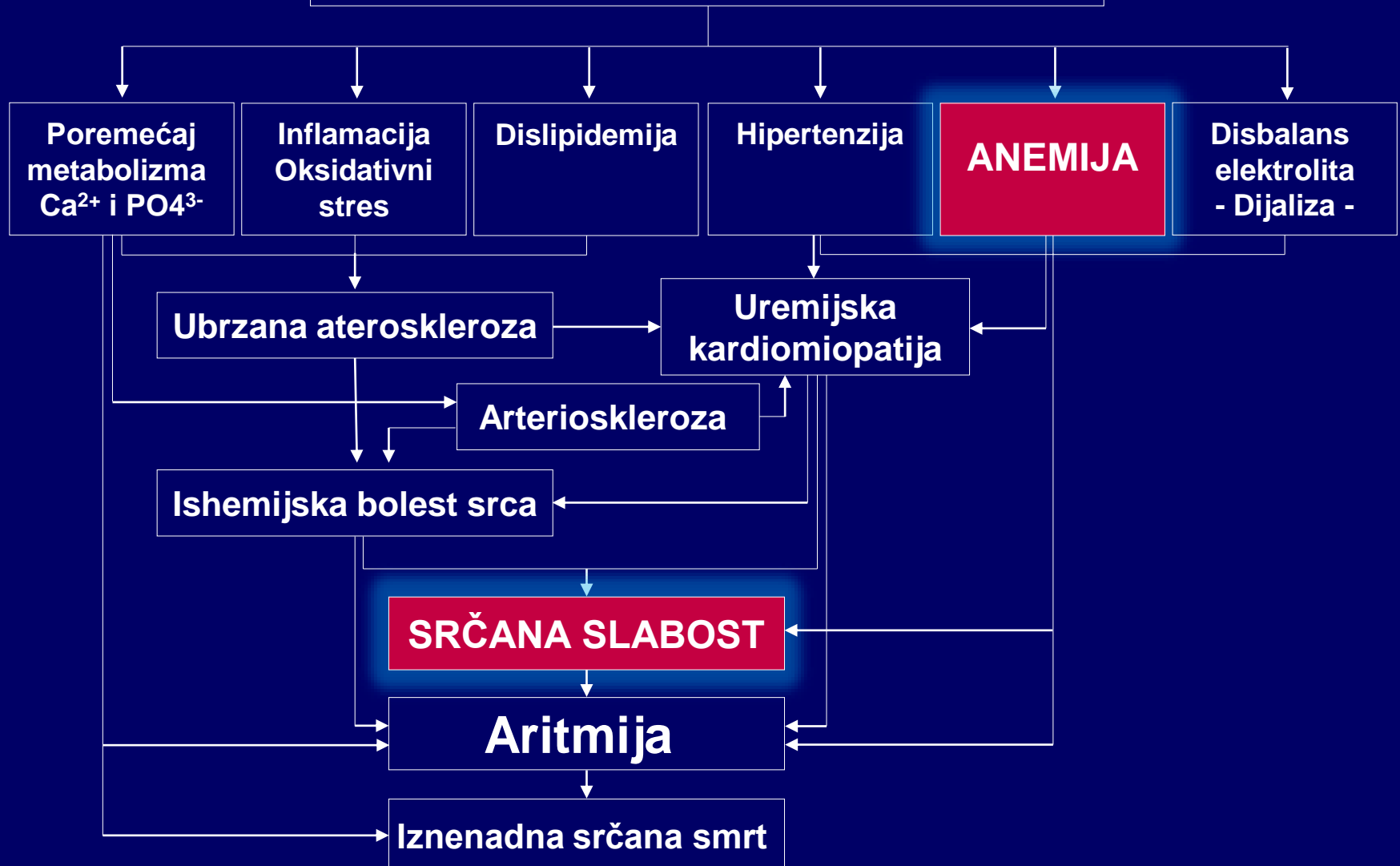
-

# HIPERTROFIJA LEVE KOMORE



# KARDIOVASKULARNE BOLESTI - FAKTORI RIZIKA

## HRONIČNA BOLEST BUBREGA



# PARAMETRI ZA PROCENU STATUSA GVOŽĐA U ORGANIZMU

<b>TRADICIONALNI</b>	<b>NETRADICIONALNI</b>
Koncentracija gvožđa u serumu-Fe <sup>2+</sup>	Procenat hipohromnih eritrocita-PHRC
Zasićenje transferina gvožđem-TSAT	Sadržaj hemoglobina u retikulocitima-CHr
Koncentracija feritina u serumu-F	Koncentracija solubilnog receptora za transferin-sTfR
	Cink protoporfirin u eritrocitima-ZnPP
	Hepcidin

# SKRINING ZA PROCENU STATUSA GVOŽĎA

## DEFICIT GVOŽĎA (Fe<sup>2+</sup>, TSAT, Feritin)

### APSOLUTNI

TSAT < 20%  
Feritin < 100 ng/ml

[Fe<sup>2+</sup>]<sub>s</sub> < 7 μmol/l (ž), [Fe<sup>2+</sup>]<sub>s</sub> < 11 μmol/l (m)  
Fe<sup>2+</sup> = 7 - 26 μmol/l (ž), Fe<sup>2+</sup> = 11 - 27 μmol/l (m)

TSAT = [Fe<sup>2+</sup>/TIBC]x100%

< 20%

TSAT = 20-50%

< 20%

Feritin: 100-500 ng/ml

< 100 ng/ml

> 100 ng/ml

### FUNKCIONALNI

TSAT < 20%  
Feritin > 100 ng/ml



# PARAMETRI: STATUS GVOŽĐA

PARAMETRI	NEDOSTATAK Fe <sup>2+</sup>	VIŠAK Fe <sup>2+</sup>
TSAT (%)	< 20%	> 50%
F (ng/ml)	< 100 ng/ml	> 800 ng/ml
HYPO (%)	< 2.5% (< 10%)	> 10 %
CHr (pg)	< 32 (pg)	> 32 pg
sTfR	> 1200 (mg/ml)	< 1000 (mg/ml)

TSAT - zasićenje transferina gvoždem

F - koncentracija feritina u serumu

HYPO - procenat hipohromnih eritrocita

CHr - sadržaj hemoglobina u eritrocitu

sTfR - koncentracija solubilnog receptora za transferin u serumu

## FUNKCIONALNI NEDOSTATAK Fe<sup>2+</sup>

TSAT < 20%

FERITIN > 100 ng/ml

## OPTIMALNI STATUS Fe<sup>2+</sup>

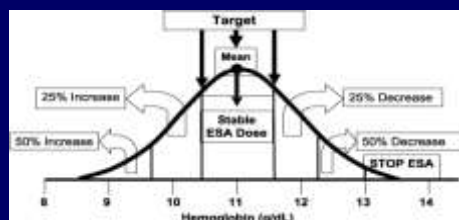
TSAT 20-50%

FERITIN 100-500 ng/ml

# DOZIRANJE ERITROPOETINA U HBB

Vrsta eritropoetina	Početa doza	Učestalost doze održavanja
Epoetin- $\alpha$	30-50 U/kg, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Epoetin- $\beta$	30-50 U/kg, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Epoetin- $\delta$	30-50 U/kg, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Epoetin-z	30-50 U/kg, 3 x nedeljno	1-3 x nedeljno
Darbepoetin- $\alpha$	0.45 $\mu$ g/kg, 1 x nedeljno	1 x 2 nedelje
Darbepoetin- $\alpha$	0.45 $\mu$ g/kg, 1 x 2 nedelje	1 x mesečno
<b>CERA</b>	0.6 $\mu$ g/kg, 1 x 2 nedelje	1 x mesečno

Cilj u kliničkoj praksi:  
**Hb = 110-120 g/l**



# FARMAKOKINETIČKE KARAKTERISTIKE

<b>ERITROPOETINI</b>	<b>Epoetin <math>\alpha</math></b>	<b>Epoetin <math>\beta</math></b>	<b>Darbepoetin <math>\alpha</math></b>	<b>MIRCERA</b>
<b>Molekulska masa</b>	<b>30-400 Da</b>	<b>30-400 Da</b>	<b>30-37 kDa</b>	<b>60 kDa</b>
<b>Volumen distribucije</b>	<b>0.05 l/kg</b>	<b>0.05 l/kg</b>	<b>0.05 l/kg</b>	<b>3-5.4 l/kg</b>
<b>Vreme poluživota</b>	<b>4-5/24 h</b>	<b>4-12/24 h</b>	<b>21/75 h</b>	<b>130/139 h</b>

## POLUŽIVOT, h

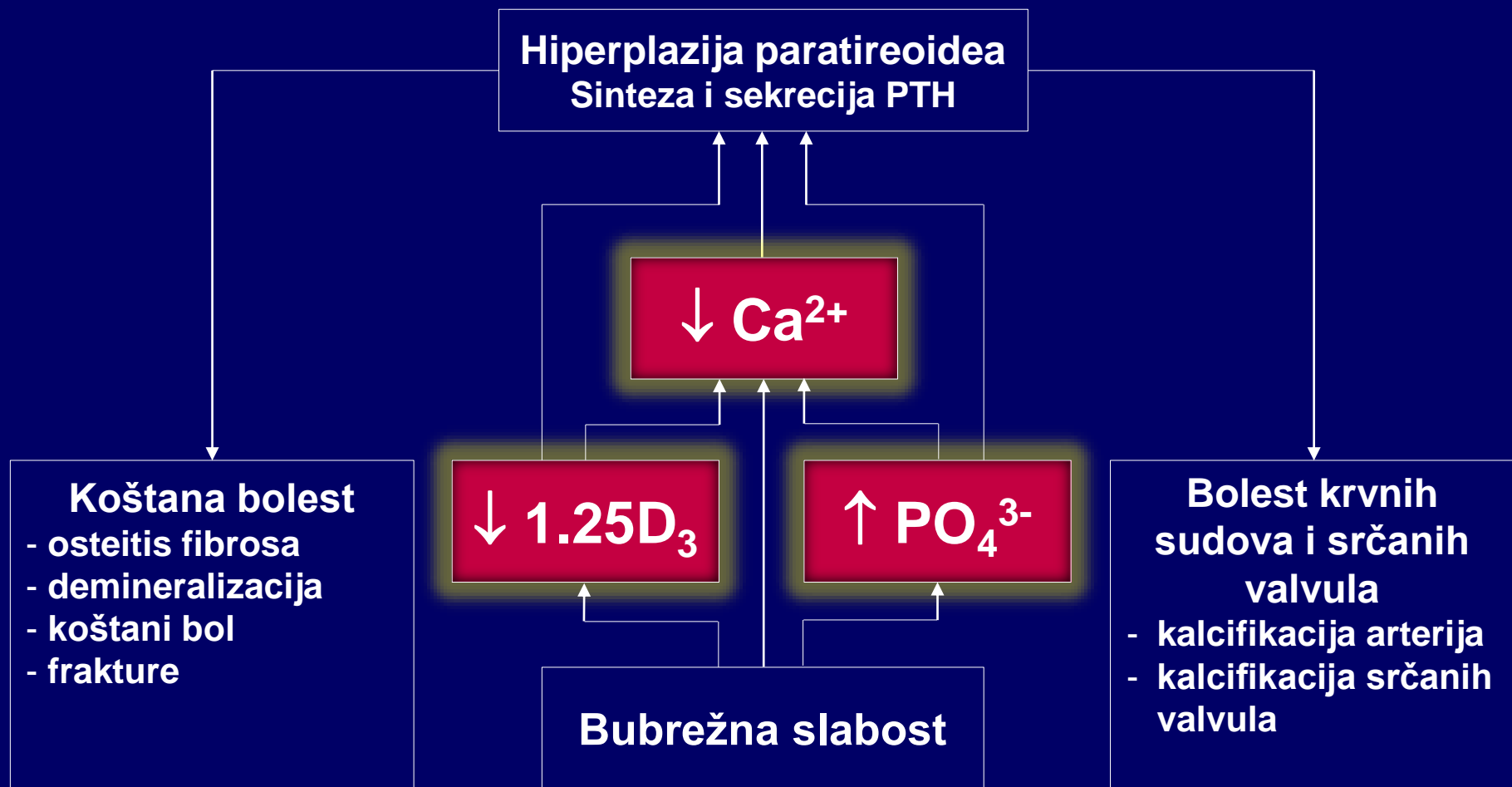
<b>ERITROPOETINI</b>	<b>I.V.</b>	<b>S.C.</b>
<b>Epoetin <math>\alpha</math></b>	<b>4-5</b>	<b>24</b>
<b>Epoetin <math>\beta</math></b>	<b>4-12</b>	<b>13-28</b>
<b>Darbepoetin <math>\alpha</math></b>	<b>21</b>	<b>75</b>
<b>MIRCERA</b>	<b>134</b>	<b>139-142</b>

# CILJNI NIVO HEMOGLOBINA

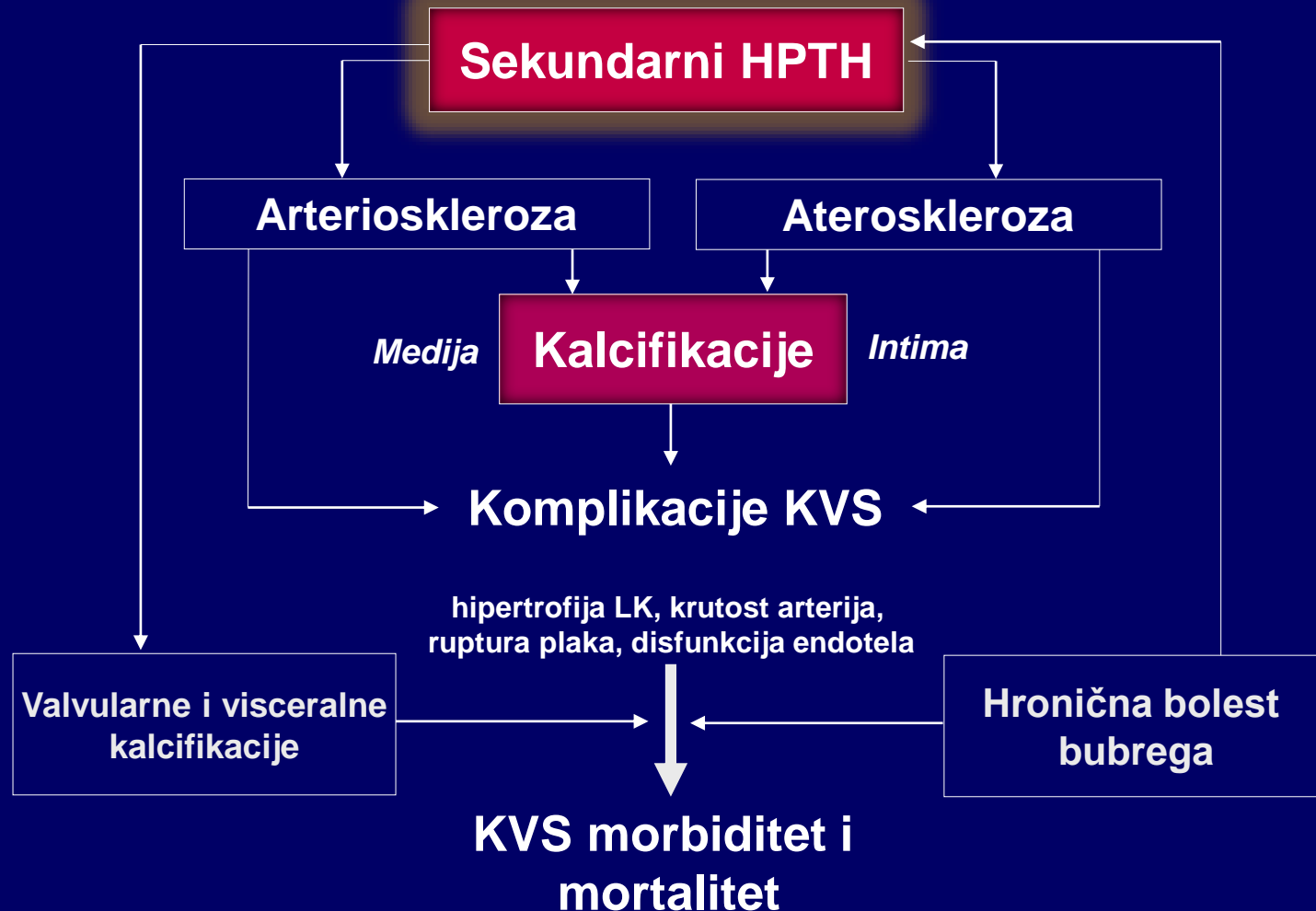


70	80	90	100	110	120	130	140	150
			100	110	120	130		
			100	110	120			
				110	120			

# PATOGENEZA SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA



# FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI



# MEHANIZAM DEJSTVA WARFARINA - POSLEDICE

Oralna antikoagulantna terapija  
WARFARIN

$\gamma$ -karboksilacija  
VKDP proteina

Vitamin K

Hepatična  
 $\gamma$ -karboksilacija  
(ćelije jetre)

K1

K2

Periferna/vaskularna  
 $\gamma$ -karboksilacija  
(glatko-mišićne ćelije  
zida arterija)

enterociti

Neaktivni oblici  
faktora koagulacije  
II, VII, IX, X

Aktivni oblici  
faktora koagulacije  
II, VII, IX, X

Neaktivni oblici  
MGP i Gas-6

Aktivni oblici  
MGP i Gas-6

Proces  
antikoagulacije

KALCIFIKACIJA  
Smrt ćelija  
Odsustvo migracije ćelija

VKDP - *vitamin K-dependens proteins*  
MGP - *matrix Gla-protein*  
Gas-6 - *growth arrest specific gene*  
Nedostatak vitamina K: < 0.4 mmol/l

Danziger J. Vitamin K-dependent Proteins, Warfarin, and Vascular Calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5): 1504-10.

# VEZAČI FOSFATA I NJIHOVA INICIJALNA DOZA

AGENS/LEK	POJEDINAČNA DOZA	INICIJALNA DOZA
Kalcijum acetat	caps. 667 mg	667 - 1334 mg
Kalcijum karbonat	tabl. 250/500/1000 mg	500 - 1000 mg
Aluminijum hidroksid	tabl. 250/500/1000 mg	500 - 1000 mg
Ca acetat/Mg karbonat	film tabl. 435/235 mg	435/235 - 870/470 mg
Sevelamer hidrohlorid	tabl. 400/800 mg	800 - 1600 mg
Sevelamer karbonat	tabl. 800 mg	800 - 1600 mg
Lantanum karbonat	tabl. 250/500/750/1000 mg	500 - 1000 mg



# AKTIVNI METABOLITI VITAMINA D

AGENS/LEK	POJEDINAČNA DOZA	INICIJALNA DOZA
Calcitriol	kapsula, 0.25 µg	0.25 µg/dan
Calcitriol	rastvor za injekciju. 1.0µg	1-2 µg, i.v., 3xN
Paricalcitol	kapsula,	iPTH < 500 pg/ml
	1, 2, 4 µg	iPTH > 500 pg/ml
Paricalcitol	bočica, 5 mg/ml, i.v. bolus	5 mg/ml, 3xN

# KALCIMIMETICI: CINACALCET/ETELCALCETID

AGENS/LEK	POJEDINAČNA DOZA	INICIJALNA DOZA
Cinacalcet	tableta, 30, 60, 90 mg	30 mg/dan
Etelcalcetide	bočica, 2.5, 5, 10 mg	5 mg/ml, i.v., 3xN

# LEČENJE SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

PARAMETRI	TERAPIJSKA OPCIJA			
	Vezači fosfata -sadrže Ca <sup>2+</sup> -	Vezači fosfata -ne sadrže Ca <sup>2+</sup> -	Vitamin D	Kalcimimetici
Kalcijum-Ca <sup>2+</sup>	↑↑	↔ ili ↑	↑	↓
Fosfat-PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	↓↓	↓↓	↑	↓
Ca <sup>2+</sup> x PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	↓↓	↓↓	↑	↓
Parathormon	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓

# NKF/DOQI PREPORUKE ZA CILJNE VREDNOSTI

PARAMETRI	STADIJUM HRONIČNE BOLESTI BUBREGA		
	3 (30-59 ml/min)	4 (15-29 ml/min)	5 (< 15 ml/min)
$\text{Ca}^{2+}$ mmol/l	2.10 - 2.37	2.10 - 2.37	2.10 - 2.37
$\text{PO}_4^{3-}$ mmol/l	1.13 - 1.78	1.13 - 1.78	1.13 - 1.78
$\text{Ca}^{2+}\times\text{PO}_4^{3-}$ mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	< 4.4	< 4.4	< 4.4
iPTH pg/ml	35 - 70	70 - 110	150 - 300

MONITORING PARAMETRI	STADIJUM HRONIČNE BOLESTI BUBREGA		
	3 (30-59 ml/min)	4 (15-29 ml/min)	5 (< 15 ml/min)
$\text{Ca}^{2+}$ mmol/l	na 12 meseci	na 3 meseca	na 1 mesec
$\text{PO}_4^{3-}$ mmol/l	na 12 meseci	na 3 meseca	na 1 mesec
iPTH pg/ml	na 12 meseci	na 3 meseca	na 3 meseca

# MONITORING BOLESNIKA KOJI BOLUJU OD SHPTH

## HRONIČNA BOLEST BUBREGA

### LABORATORIJSKI PARAMETRI

PTH	Kalcijum	Fosfat	25(OH)D	1.25(OH) <sub>2</sub> D
Visok	Visok	Visok	Normalan	Normalan
Normalan	Normalan	Normalan	Nizak	Nizak
Nizak	Nizak	Nizak		

Koštani transport:  
Osteokalcin, bALP  
Mineralizacija/gustina koštanog tkiva:  
DEXA, qCT, qUS  
Koštani transport, mineralizacija i građa:  
biopsija kostiju i patohistološki nalaz

**Koštana bolest**  
Poremećaj građe i funkcije

**Bolest krvnih sudova i srčanih valvula**  
Poremećaj građe i funkcije

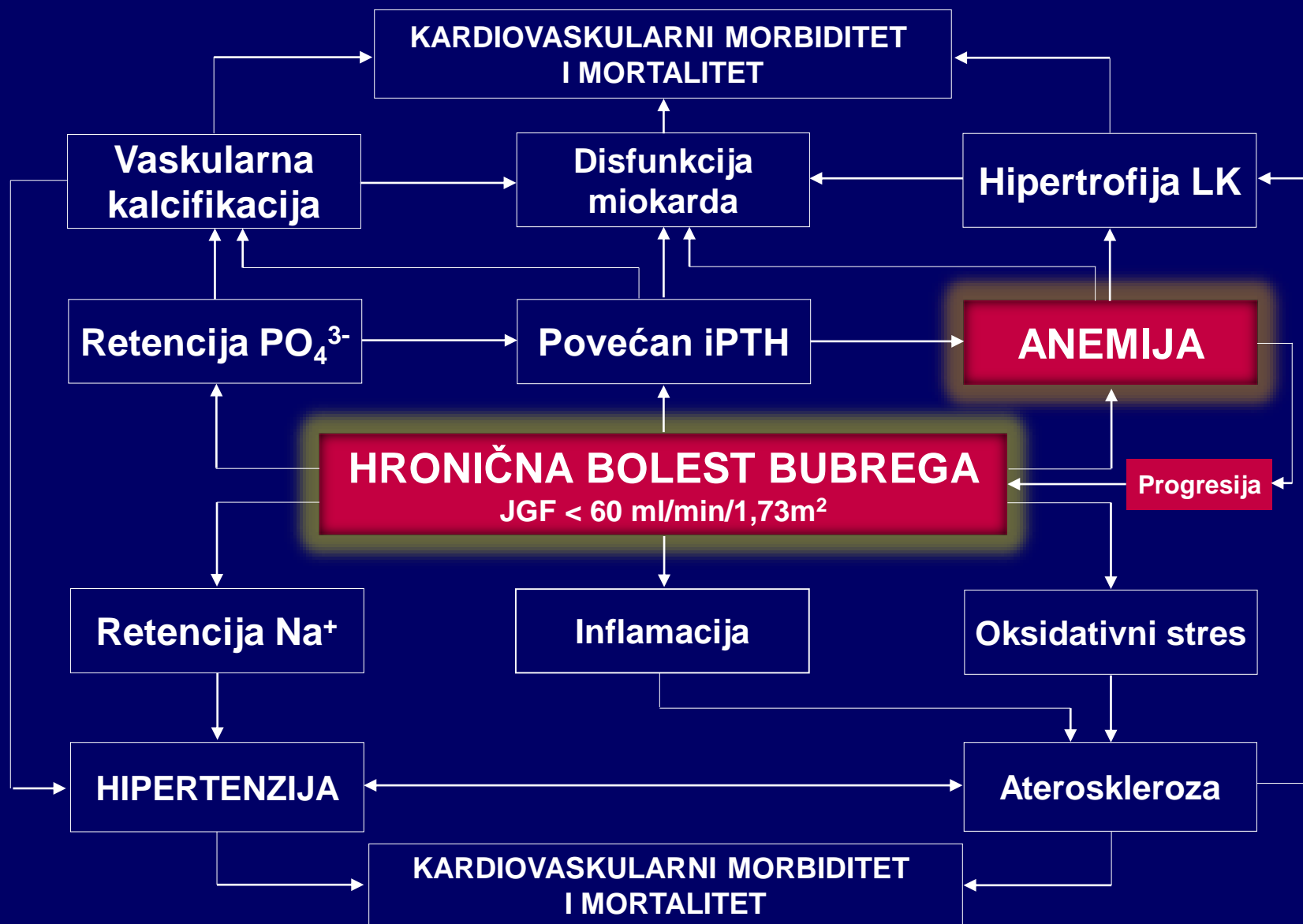
Krutost arterija:  
pulsni pritisak, PWV  
Kalcifikacija arterija/valvula:  
X-ray, US, CT, EBCT, MSCT, IMT  
Težina oštećenja arterija:  
Doppler US, koronarni angiogram

Frakture, bol, smanjena pokretljivost

Kardiovaskularne bolesti

↓ kvalitet života-QOL,  
hospitalizacija,  
letalni ishodi

# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: KVS BOLESTI



# HRONIČNA BOLEST BUBREGA: KVS BOLESTI

**HRONIČNA BOLEST BUBREGA**  
**JGF  $\leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>**



**ATEROSKLEROZA**  
**ENDOTELNA DISFUNKCIJA**  
**FIBROZA MIOKARDA**



**Uremijski toksini**  
**Oksidacioni stres**  
**Mikroinflamacija**

**CV kalcifikacije**  
**FGF23**  
**A - Klotho**

**KARDIOVASKULARNE BOLESTI**

# ZAKLJUČAK

- Porast broja bolesnika koji boluju od hronične bolesti bubrega
- Izdvojiti osobe sa povećanim rizikom da obole od bubrega
- Primeniti skrining za rano otkrivanje bolesti bubrega
- Pravovremeno uputiti bolesnika nefrologu
- Rano dijagnostikovati primarnu bolest bubrega
- Utvrditi faktore rizika za progresiju hronične bolesti bubrega
- Pravovremena primeniti odgovarajuće lečenje
- Usporiti progresiju hronične bolesti bubrega
- Smanjiti kardiovaskularni morbiditet i mortalitet
- Smanjiti troškove lečenja bolesnika
- Poboljšati kvalitet života bolesnika



# HVALA NA PAŽNJI

