

**ПРЕПОРУКЕ ЗА ДИЈАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕЊЕ
ХРОНИЧНЕ БУБРЕЖНЕ СЛАБОСТИ**

Садржај

Увод

1. Хронична бубрежна болест

1.1 Дефиниција и класификација хроничне болести бубрега

1.2 Клиничка слика

1.3 Фактори ризика

1.4. Почетно тестирање болесника

1.4.1. Одређивање микроалбуминурије

1.4.2. Одређивање протеинурије

1.4.3. Преглед седимента урина

1.4.4. Мерење екскреторне функције бубрега

1.4.5. Визуелизација бубрега

2. Превенција хроничних болести бубрега

2. 2. Брига о особама са ризиком за хроничну бубрежну болест/слабост

2. 2. Мере превенције хроничне бубрежне болести/слабости

3. Испитивање и лечење особа код којих су откривени показатељи оштећења бубрега

3.1 Општа правила за испитивање и лечење хроничне болести бубрега

3.2 Поступак са болесницима код којих је откривена албуминурија и/или протеинурија са нормалним налазом у седименту мокраће и нормалном ЈГФ

3.3 Поступак са болесницима код којих је откривена микрохематурија са или без протеинурије

3.4 Поступак са болесницима код којих је откривена ЈГФ измеђе 60 и 89 $ml/min/1,73m^2$

3.5 Поступак са болесницима чија је ЈГФ између 30 и 59 $ml/min/1,73m^2$

3.6 Препорука за контролу болесника који се лече лековима који смањују синтезу или дејство ангиотензина

3.7 Препорука за дозирање потенцијално нефротоксичних лекова и контраста који садрже јод

3.8 Контрола и лечење болеснике са ЈГФ мањом од 30 $ml/min/1,73m^2$

3.9 Индикације за хитно упућивање болесника нефрологу

4. Прилог

УВОД

Хроничне болести бубрега (ХББ) су здравствени проблем широм света јер су повезане са високом кардиоваскуларним коморбидитетом и смртношћу. Непрепознате и нелечене, ХББ воде хроничној бубрежној слабости (ХБС) и

терминалној бубрежној слабости (ТБС) чија је инциденција експоненцијално расла током претходне две деценије па се у свету тренутно преко два милиона болесника лечи неком од три метода за замену функције бубрега (хемодијализа, перитонеумска дијализа, трансплантација бубрега)[1,2]. Овај велики пораст броја болесника са ТБС последица је експоненцијалног пораста броја болесника чија је слабост бубрега последица хипертензије или дијабетеса, као и пораста броја старих са ТБС [3,4]. Међутим, далеко је већи број болесника у раним стадијумима хроничне болести бубрега, па се процењује да у тим стадијумима има 30 до 150 пута више болесника него у стадијуму ТБС. Стога је од кључног значаја на време открити ХББ јер је то једини начин превенције ХБС. Велике скрининг студије су откриле код око 11% одраслих особа неки показатељ болести бубрега, а од њих је само једна петина знала да има болесне бубреге [5,6]. Наиме, већина болести бубрега протиче асимптоматски и остаје неоткривена до одмаклих стадијума болести. На крају, ХББ су значајне и због тога што условљавају развој прогресивне и тешке атеросклерозе, исхемијске васкуларне болести и често кардиоваскуларну смрт [7-10]. Због тога више од 50% болесника са ХББ умире због кардиоваскуларних болести и пре започињања лечења методама за замену функције бубрега [10,11]. Америчко удружење за срце (*American Heart Association*) сврстало је болеснике са ХББ у групу болесника са највећим ризиком за кардиоваскуларне болести.

Непрекидни пораст броја болесника са ХББ, њихов асимптоматски ток и касно откривање као и висок ризик од кардиоваскуларних болести и смрти усмерили су пажњу нефролога ка превенцији и раном откривање ових болести. Широм света се спроводе студије раног откривања болести бубрега, а током последње деценија урађено је неколико водича о превенцији и лечењу ХББ [5,12-14]. Препоруке за рано откривање бубрежних болести су уједно и препоруке за откривање и превенцију хроничне слабости бубрега.

1. ХРОНИЧНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ

1.1. Дефиниција и класификација хроничне бубрежне болести

Хронична болест бубрега се дефинише као оштећење структуре или функције бубрега које траје преко три месеца и/или смањење јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) испод $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [5]. Оштећење

структуре или функције бубрега, које се наводи у овој дефиницији подразумева или присуство патолошког уринарног налаза (микроалбинурија, протеинурија, еритроцитурија, леукоцитурија, цилиндрурија) или ненормалности откривене методама визуализације (ултразвук, рентген и др) или патохистолошким прегледом. Ову дефиницију, као и поделу хроничне болести бубрега у пет стадијума (Табела 1) предложила је Национална фондација за бубрег САД у познатом *KDOQI* (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) водичу [5], а оне су потом прихваћене широм света.

Табела 1. Класификација хроничних болести бубрега [5]

Стадијум	Опис	ЈГФ, <i>ml/min/1.73m²</i>	Преваленца, %
1.	Оштећење бубрега са нормалном или повећаном ЈГФ	> 90	3,3
2	Оштећење бубрега са благим смањењем ЈГФ	60 - 89	3,0
3 А	Оштећење бубрега са умереним смањењем ЈГФ	45 – 59	4,3
3 Б	Оштећење бубрега са тешким смањењем ЈГФ	30-44	4,3
4.	Тешко смањење ЈГФ	15 - 29	0,2
5.	Инсуфицијенција бубрега	< 15 (или дијализа)	0,2

Идентификација узрока остаје један од главних циљева испитивања болесника са ХББ пошто омогућава примену специфичног лечења и предвиђа успех трансплантације бубрега. Узроци хроничног оштећења бубрега су бројни и сматра се да је 70% болесника претходно боловало од дијабетеса или хипертензије. Како претходно наведена дефиниција ХББ не укључује узрок болести, то значи да се ХББ може открити и без познавања њеног узрока и не захтева специјална знања и процедуре које нису увек доступне лекарима који откривају ову болест [5].

1.2. Клиничка слика болесника са хроничним оштећењем бубрега

Симптоми и знаци хроничног оштећења бубрега се развијају постепено и нису специфични. Обично се осете тек када ниво ЈГФ опадне на вредности испод 15 ml/min. Најчешћи симптоми и знаци сумирани су у Табели 2.

Табела 2. Симптоми и знаци бубрежне слабости

Органски систем	Симптоми и знаци
Општи аспект	Замор, слабост
Кожа и слузнице	Бледо-жута (боја беле кафе), модрице, свраб и екскоријације
Респираторни	Недостатак ваздуха, гушење, кашаљ
Кардиоваскуларни	Диспнеја при напору, ретростернални бол, хипертензија, едеми, увећање срца
Гастроинтестинални	Анорексија, нелагодност у епигастријуму, мучнина, повраћање, штуцање
Генитоуринарни	Ноктурија, полиурија потом олигоанурија, изостенурија, импотенција, изостанак или нерегуларни менструални циклуси
Неуролошки	Синдром немирних ногу, грчеви и утрнулост екстремитета, типичан тремор (астериксис), хиперрефлексија, периферна неуропатија
Ментални статус	Поремећај сна, отежана концентracија, конфузија, сопор, кома

Како су наведени симптоми знак одмакле бубрежне слабости, то је циљ открити ХББ пре ових симптома и применити превентивне мере.

1.3. Фактори ризика за хроничне болести бубрега

Сви водичи за ХББ наводе које су то популације са повећаним ризиком за ову болест, иако међу водичима постоје извесене разлике. Најчешће се као групе са ризиком наводе: болесници са хипертензијом, дијабетесом, особе старије од 60 година, као и особе са позитивном породичном анамнезом о болестима бубрега. Табела 3 наводи и друге групе са ризиком за ХББ које су

предложене у различитим водичима [5,12,13]. Међутим, постоји општа сагласност да болесници са дијабетесом и хипертензијом представљају популације са високим ризиком за ХББ из којих се регрутује највећи број ових болесника, а већина се најчешће или искључиво лечи у амбулантама опште медицине-породичне медицине.

Табела 3. Популације са повећаним ризиком за хроничну болест бубрега

- Дијабетес
- Хипертензија
- Особе старије од 60 година
- Мултисистемске болести
- Коришћење нефротоксичних лекова
- Породична анамнеза о болести бубрега
- Постојање ризика за опструктивну нефропатију
- Кардиоваскуларне болести (срчана инсуфицијенција, исхемијска болест срца)

KDOQI водич поред дефиниције популација са повећаним ризиком за ХББ даје и класификацију фактора у зависности од тога да ли се одређеним интервенцијама може смањити тај ризик и у којој мери. Тако се фактори ризика за ХББ могу груписати у три групе приказане у Табели 4: фактори који повећавају осетљивост за ХББ, фактори који покрећу ХББ и фактори који убрзавају напредовање хроничне болести бубрега.

Табела 4. Подела и дефиниција фактора ризика за хроничну болест бубрега

Фактори	Дефиниција	Примери
Повећане осетљивости	Повећавају осетљивост бубрега на оштећење	Старост, позитивна породична анамнеза, припадност неким етничким групама, сиромаштво, ниска порођајна тежина,

		смањена маса бубрега
Покретања	Директно започињу (покрећу) оштећење бубрега	Дијабетес, хипертензија, аутоимунске болести, системске инфекције, нефролитијаза, инфекција и опструкција мокраћних путева, неоплазме, кардиоваскуларна обољења, токсични лекови и хемикалије
Напредовања	Узрокују погоршање оштећења бубрега и убрзавају смањење функције бубрега после почетног оштећења	Обилнија протеинурија, нерегулисана хипертензија, нерегулисана гликемија, пушење, гојазност

1.4. Почетно тестирање болесника са ризиком за хроничну болест бубрега

Код свих особа које се обрете здравственој служби треба проверити да ли постоји неки од ризика за ХББ наведених у Табели 3. Особе код којих се открије ризик за ХББ треба да се подвргну даљем испитивању у ком ће се проверити присуство маркера оштећења бубрега тест тракама, проценити ЈГФ и измерити крвни притисак (Табела 5). Оваква редовна испитивање омогућавају откривање болести бубрега у раним стадијумима и правовремено предузимање мера за успоравање прогресије болести и бубрежне слабости [13,27,28].

Табела 5. Почетно испитивање особа са повећаним ризиком за хроничну болест бубрега

1. Мерење крвног притиска
2. Преглед урина тест тракама (протеини, глукоза, крв, леукоцити и кад год је могуће микроалбуминурија)
3. Мерење концентрације креатинина у серуму и израчунавање ЈГФ

! Ако се тест тракама открије патолошки налаз потребно је да се провери одређеним биохемијским методама

! Преглед ултразвуком препоручује се за одабране групе (болесници са симптомима опструкције или инфекције мокраћних путева,

нефролитијазом или особе са позитивном породичном анамнезом за полицистичну болест бубрега)

1.4.1. Одређивање микроалбуминурије

Микроалбуминурија је рани знак болести бубрега код болесника са дијабетесом и хипертензијом али је то и налаз карактеристичан за сва остала обољења код којих се јавља повећана пропустљивост гломерулске мембране. Микроалбуминурија је поред тога фактор ризика за напредовање болести бубрега, а истовремено и значајан фактор ризика за оболевање и смртност од кардиоваскуларних болести [29-32]. Због тога су неопходне редовне контроле микроалбуминурије код свих болесника са ризиком за ХББ како би се оштећење бубрега правовремено открило.

Традиционално се као гранична вредност која означава постојање микроалбуминурије сматра излучивање албумина у количини већој од 30 mg/24 сата. Међутим, у свакодневној пракси није неопходно да се одређује концентрација албумина у урину сакупљаном 24 сата него је то могуће урадити у било ком узорку урина тако што ће се микроалбуминурија изразити односом концентрације албумина и креатинина у урину.

Поједини водичи за дијагностику болести бубрега предлажу различите вредности као границу нормалне микроалбуминурије. У неким се препоручују различите граничне вредности у зависности од пола па се микроалбуминурија дефинише као однос албумина и креатинина у урину већи од 2,5 mg /mmol креатинина за мушкарце, односно 3,5 mg/mmol креатинина за жене [12], или 17 mg /g креатинина за мушкарце и 25 mg /g креатинина за жене [33], док други препоручују као граничну традиционалну вредност микроалбуминурије од 30 mg /g (3,4 mg/mmol) без обзира на пол испитаника [5,13,14,34]. Како поједине лабораторије изражавају овај однос у милиграмима албумина на грам креатинина, а друге у милиграмима албумина на mmol креатинина наведене су граничне вредности изражене и у једним и у другим јединицама.

У последње време постоји тенденција да се термин микроалбуминурија замени термином албуминурија и да се њен степензначи сходно њеном обиму сто је приказано стадијумима албуминурије: А1-нормална, А2-висока и А3-веома висока албуминурија (Табела 6).

Табела 6. Подела албуминурије по стадијумима (5)

Стадијум А*	Излучиање, mg/d	ознака
A1	<30	Нормална
A2	30-300	Висока
A3	>300	Веома висока

*А, албуминурија

За скрининг болести бубрега може се користити и испитивање албуминурије тест тракама али позитиван налаз треба проверити биохемијским методама и при том користити горе наведене граничне вредности. Микроалбуминурију не треба одређивати у време акутне метаболичке кризе и у стањеима нерегулисане хпертензије.

1.4.2. Одређивање протеинурије

Протеинурија се у највећем броју случајева одређује у узорку јутарњег урина али може и у било ком другом узорку урина. Није неопходно да се мери у узорку мокраће сакупљане 24 сата. За скрининг је довољно да се присуство протеина у урину провери тест тракама али овај метод није довољно сензитиван ни специфичан [13]. Зато, ако се тест траком открије присуство протеинурије 1+ или више, потребно је да се протеинурија измери неком од биохемијских метода и изрази као однос (количник) концентрације протеина и креатинина у урину. Овај се количник обично изражава у mg/mg креатинина, али може и у $mg/mmol$ креатинина. У нашим лабораторијама концентрација протеина се изражава у g/l , а концентрација креатинина у урину у $\mu mol/l$. Пример израчунавања количника протеини/креатинин приказан је на Табели 7.

Табела 7. Пример израчунавања количника протеин/креатинин (фактор за претварање концентрације креатинина из $\mu mol/l$ у mg/dl је 88,4)

Протеини у урину: $0,5 \text{ g/l} = 50 \text{ mg/dl}$

Креатинин у урину: $17\ 000 \text{ }\mu\text{mol/l} = 17000/88,4 \text{ mg/dl} = 192 \text{ mg/dl}$

Протеин/креатинин: $50/192 = 0.260 \text{ mg/mg}$ креатинина

Протеини у урину: $0,5 \text{ g/l} = 500 \text{ mg/l}$

Креатинин у урину: $17\ 000 \text{ }\mu\text{mol/l} = 17 \text{ mmol/l}$

Протеин/креатинин: $500/17 = 29.4 \text{ mg/mmol}$ креатинина

*Нормално: < 0,2 mg/mg креатинина, односно 0,2 g/g креатинина или
< 22 mg/mmol креатинина*

Наведене нормалне вредности за однос протеина и креатинина у урину препорука су аустралијског водича за хроничну болест бубрега [13], док британски водич наводи као нормалне вредности оне испод 45 mg/mmol креатинина [12].

Ако се протеинурија докаже у два или више узорка у размацама од једне до две недеље сматра се *перзистентном протеинуријом* која је најчешће знак обољења бубрега и захтева даље детаљно испитивање.

1.4. 3. Преглед седимента урина

Седимент урина је користан показатељ за откривање и дијагнозу болести бубрега. Тест тракама се може открити присуство еритроцита, неутрофилних и еозинофилних гранулоцита и бактерија у урину па се тест траке могу користити током скрининга. Међутим, преглед седимента микроскопом је поузданији и даје потпуније резултате. Микроскопски преглед омогућава да се поред еритроцита и леукоцита открију и цилиндри, тубулске и друге епителне ћелије, кристали, гљивице, паразити као и да се опише изглед еритроцита, што је све од користи за дијагнозу болести [5,13].

Значај анализе урина у откривању болести бубрега приказан је Табелом 8.

Табела 8. Значај појединих анализа урина у откривању болести бубрега

Значај анализе урина	Ниво препоруке
Протеинурија је удружена са кардиоваскуларним и бубрежним обољењима и фактор је предикције терминалног оштећења код болесника са хипертензијом .	Ц
Уколико анализа урина указује на перзистентну протеинурију, ради се однос протеина и креатинина	Ц
Мерење односа протеин/креатинин у јутарњем узорку урина или у случајном узорку урина подједнако је ефикасан показатељ 24-сатног излучивања код болесника са ХББ који немају дијабетес	А
Код болесника са дијабетесом, количник албумин/креатинин је важан са искључивање дијабетесне нефропатије	Б
Код болесника без дијабетеса, однос протеина и креатинина може бити корисан за искључивање хроничног обољења бубрега	Б
Болесници са изолованом перзистентном микрохематуријом требају се испитати у правцу уринарних инфекција и малигнитета	Ц

1.4.4. Мерење екскреторне функције бубрега

Одређивање ЈГФ се сматра најпоузданијим маркером функције бубрега а унапредујући пад ЈГФ указује на унапредујућу бубрежну слабост. Измерена вредност ЈГФ варира у зависности од година старости, пола, уноса протеина храном. ЈГФ може се измерити егзогеним и ендогеним маркерима који се екскретују на нивоу гломерула. Од егзогених маркера коришћени су: Inulin, iohexol, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iothalamate, ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA). Иако су ове методе прецизне и поуздане, оне су скупе и дуго се раде, па су углавном напуштене, осим ЈГФ која се одређује помоћу ¹²⁵I-iothalamata или iohexol-а. Обе методе су јевтине, једноставне а препоручују се за одређивање ЈГФ код даваоца бубрега за трансплантацију или при процени дозе

токсичних лекова. Ова метода се не може применити код особа осетљивих на јодни контраст, а њена прецизност је умањена због делимичног тубулског утицаја (секреације и /или ресорпције) [35].

Већина водича препоручује да је мерење концентрације креатинина у серуму и процена ЈГФ из добијене вредности креатинина довољан оријентир каква је функција бубрега. У последњих неколико година препоручује се одређивање цистатина Ц у серуму који је поузданији ендогени маркер функције бубрега од креатинина у серуму. Препорука је да се Цистатин Ц одреди код особа са ЈГФ испод 60 ml/min који немају ниједан други знак за оштећење бубрега. Потом се израчуна ЈГФ на бази Цистатина Ц и уколико је вредност ЈГФ на бази Цистатина Ц мања од 60 ml/min/1.73 m², особа има снижену функцију бубрега.

- Када је Цистатин Ц одређен ПЕНИА методом [36]:

$$\text{ЈГФ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 80,35 \times [1/\text{Цистатин Ц (mg/L)}] - 4,32$$

- Када је Цистатин Ц одређен Петиа методом [37].

$$\text{ЈГФ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 84,69 \times [\text{Цистатин Ц (mg/L)}] - 1,680 \\ \times [1,384 \text{ за децу } < 14 \text{ година}]$$

Данас је у клиничкој пракси у најширој употреби одређивање ЈГФ помоћу формуле која је коришћена у познатој студији *Modification of Diet in Renal Disease – MDRD* [21]. Тиме се избегава сакупљање двадесетчетиричасовног урина, што је неподесно у свакодневој амбулантој пракси, а посебно неподесно за студије скрининга. За израчунавање ЈГФ довољно је да се одреди концентрација креатинина у серуму и унесе у *MDRD* формулу.

***MDRD* Формула**

$$\text{ЈГФ (ml/min/1.73m}^2\text{)} =$$

$$186 \times \{[\text{серум креатинин } (\mu\text{mol/L})/88.4]^{-1.154}\} * \{ \text{старост (године)}^{-0.203} * 0.742 \text{ за жене}$$

Пошто *MDRD* формула није једноставна за израчунавање ЈГФ по овој формули користе се или дигитрони намењени управо за то израчунавање или већи број интернет страница на којима се нуди ова формула.

Једноставнија је формула коју су саставили *Cockcroft-Gault* [38] помоћу које сваки лекар може веома лако да израчуна ЈГФ:

***Cockcroft-Gault* Формула**

$$\text{ЈГФ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{старост(године)}] \times \text{тел. тежина (kg)} * (0.85 \text{ за жене})}{\text{серум креатинин } (\mu\text{mol/l}) * 0.8136}$$

Компликованија формула за израчунавање ЈГФ је ЕПИ формула (СКД-ЕПИ од енглеског *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [39]. За разлику од *MDRD* формуле, ЕПИ формула за израчунавање ЈГФ је поузданија за особе са функцијом бубрега изнад 60 ml/min/1.73m².

***ЕПИ* формула**

$$\text{ЈГФ} = \mathbf{a} \times [\text{креатинин } (\mu\text{mol/L}) / \mathbf{b}]^c \times 0,993^{\text{године}}$$

a: бела раса: жене = 144, мушкарци = 141
црна раса: жене = 166, мушкарци = 163

b: жене = 62, мушкарци = 80

c: жене: креатинин < 62 $\mu\text{mol/L}$ = -0,329; креатинин > 62 $\mu\text{mol/L}$ = -1,209
мушкарци: креатинин < 80 $\mu\text{mol/L}$ = -0,411; креатинин > 80 $\mu\text{mol/L}$ = -1,209

Која од наведених формула ће бити примењена у клиничкој пракси у највећој мери зависи од саме лабораторије али је најважније праћење било којом методом у функцији времена.

Индикације за мерење концентрације креатинина и израчунавање ЈГФ наведене су у Табели 9. Код свих особа са ризиком за хроничну болест бубрега, као и код болесника у прва два стадијума хроничне болести бубрега довољно је да се ЈГФ одређује једанпут годишње. Код болесника у трећем стадијуму хроничне болести бубрега предлаже се да се ове контроле спроводе сваких шест

месеци, а у одмаклијим стадијумима свака три месеца [10]. Такође, чешће контроле ЈГФ без обзира на њену вредност треба спровести код особа са брзим смањењем ЈГФ (>25 % у односу на претходну контролу) утврђеним при претходним испитивањима или код болесника изложеним ризику за бржу прогресију болести или појаву акутног погоршања болест (примена нефротоксичних лекова, радиографских средстава, дехидрација, инфекције и друге болести са повећаним катаболизмом) [5].

Табела 9. Индикације за мерење концентрације креатинина у серуму и израчунавање ЈГФ

<ol style="list-style-type: none"> 1. Болесници који имају обољење бубрега 2. Стања која су повезана са повећаним ризиком за развој хроничне болести бубрега, а посебно: <ul style="list-style-type: none"> – хипертензија – дијабетес – срчана инсуфицијенција – исхемијске васкуларне болести – стања у којима постоји ризик од опструктивне уропатије (каменци, простатизам, неурогена бешика итд) 3. Примена нефротоксичних лекова (аминогликозиди, калцинеурински инхибитори, нестероидни антиинфламаторни лекови, литијум карбонат, 5- ASA)
--

Ниво препорука у односу на мерења јалине гломерулске филтрације наведени су у Табели 10.

Табела 10. Ниво препорука у односу на мерење јачине гломерулске филтрације

Мерење јачине гломерулске филтрације	Ниво препоруке
Уколико је потребно проценити бубрежну функцију израчунавање клиренса креатинина по <i>Cockcroft-Gault</i> формули има предност у односу на вредност серумског креатинина и мерење 24-сатног клиренса креатинина	Б
Код болесника старијих од 75 година, ЈГФ испод 45 ml/min се сматра идикатором смањене функције бубрега. Уколико је	Ц

вредност ЈГФ 45-60 ml/min вредност треба посматрати у склопу присутних фактора ризика и клиничког стања	
---	--

1. 5. Методе визуализације

Дефиниција хроничне болести бубрега обухвата како функционална оштећења бубрега тако и промене изгледа и структуре бубрега. Због тога је у неким случајевима неопходан и преглед бубрега методама визуелизације. То није преглед који се спроводи у току скрининга већ се препоручује на основу података добијених скринингом за одређене групе. Методе визуелизације се користе са циљем да се провере постојања ненормалности бубрега или мокраћних путева

- код особа са инфекцијама мокраћних путева
- у случају сумње на
 - нефролитијазу,
 - опструкције мокраћних путева,
 - везикоуретерални рефлукс
 - полицистичне болести бубрега [5].

Испитивање треба најпре спровести ултразвуком (Табела 11), а у зависности од овог и других налаза нефролог, односно уролог, ће индиковати интравенску урографију или примену компјутеризоване томографије, магнетне резонанца или радиоизотопске методе. Треба увек водити рачуна да су радиографски контрасти на бази јода нефротоксични па је неопходно да се одмери корист и ризик оваквог снимања. Стога је пожељно да индикацију за контрастно снимање и припрему болесника за снимање обави нефролог.

Табела 11. Ниво препоруке за визуелизацију бубрега ултразвуком

Значај радиолошких метода	Ниво препоруке
Ултразвучни је оптимална прва радиолошка метода за визуелизацију уринарног система код болесника са хроничним оштећењем бубрега и открива опструктивну уропатију, величину и симетрију бубрега, ожиљавање бубрега и полицистичну болест бубрега	Ц

2. ПРЕВЕНЦИЈА ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Хроничне болести бубрега не представљају здравствени проблем због масовности него због свог хроничног и прогресивног тока (који води терминалној бубрежној слабости и дуготрајном и скупом лечењу) као и због високог ризика за кардиоваскуларно обољевање и смртност. Пошто нису масовне, превенцију и рано откривање хроничне болести бубрега не треба усмерити ка целокупној популацији него ка популацијама са високим ризиком за ове болести [5,12,13, 15]. Најбројније популације са ризиком садрже болеснике који се лече од стране лекара опште медицине. Због тога се данас инсистира на едукацији лекара опште медицине који у свој свакодневни рад треба да уврсте превенцију и рано откривање хроничне болести бубрега [16,17].

2. 1. Брига о особама са ризиком за хроничну бубрежну болест/слабост

KDOQI водич у својој табели која приказује поделу хроничне болести бубрега у стадијуме изнад првог стадијума наводи и особе које имају висок ризик за настанак хроничне болести бубрега. То су особе које имају нормалну функцију бубрега и немају ниједан знак оштећења бубрега него само висок ризик за настанак тог оштећења.

Све особе са повећаним ризиком за хроничну болест бубрега наведене у претходном пасусу и у Табели 2 треба да се подвргну следећим поступцима:

1. да провере стање својих бубрега једном годишње, а то значи да им се уради преглед урина тест тракама, преглед седимента урина и мерење креатинина у серуму које омогућава да се израчуна јачина гломерулске филтрације (ЈГФ) (Табела 5).
2. Особе код којих се не нађе ниједан знак оштећења бубрега треба саветовати да спроводе мере превенције и мере за смањење фактора ризика, ако је то могуће, уз редовне контроле.

3. Особе код којих се открије било који знак оштећења функције бубрега треба да се подвргну поступцима наведеним у наредном поглављу

2. 2. Мере превенције хроничне бубрежне болести/слабости

Превентивним мерама треба обухватити све особе са ризиком за ХББ, јер се код њих правилном и доследном применом одговарајућих мера може спречити или бар одложити појава хроничне болести бубрега (Табела 12) [2,5]. Мере које су свима већ познате се ипак не спроводе доследно и стриктно што су потврдиле многе студије [5,19,20]. Оне обухватају агресивно лечење хипертензије тако да се постигне и одржава циљни крвни притисак од 130/80 mmHg или нижи уз редовне контроле [21]. Оваком регулацијом хипертензије може да спречи или одложи појава албуминурије/протеинурије код болесника са дијабетесом, хипертензијом али и код старих особа без дијабетеса [22,23]. Стриктна контрола гликемије (HbA1c 6.5–6.0%) је важна превентивна мера у популацији болесника са дијабетесом, а такође и мера за успоравање прогресије дијабетесне нефропатије [24-26].

Табела 12. Мере за превенцију хроничних болести бубрега

1. Откривање особа са повећаним ризиком за хроничну болест бубрега
2. Контрола и упорно лечење хипертензије (циљни крвни притисак 130/80 mmHg)
3. Стриктно регулисање и контрола гликемије
(гликемија ناشте 5.1-6.5 mmol/l; HbA1c: 6.2–7.0%)
4. Лечење дислипидемије
5. Ограничен унос соли
6. Престанак пушења
7. Редовна физичка активност
8. Одржавање нормалне телесне тежине
9. Избегавање нефротоксичних средстава
10. Редовне годишње контроле функције бубрега и преглед урина

Познати водичи препоручују лечење дислипидемије, а посебно примену статина као важну превентивну меру. Такође, данас многи водичи наводе препоруке о начина живота (Табела 13) [12,13]. Особама са ризиком за настанак хроничне болести бубрега саветује се редукација телесне тежине до границе нормалног (индекс телесне масе - БМИ 20-25 kg/m²), умерене али редовне вежбе, дијета са мање соли и престанак пушења [5,12]. Све наведене мере су не само мере превенције хроничне болести бубрега него и мере превенције кардиоваскуларних болести, најчешћих узрока оболевања и умирања болесника са хроничном болешћу бубрега [12].

Табела 13. Препоруке о начину живота болесника са хроничном болешћу бубрега

1. Престанак пушења
2. Смањење телесне тежине свих гојазиних болесника (БМИ > 30,0 kg/m²) и оних са прекомерном телесном тежином (БМИ 25,0–29,9 kg/m²) и

одржавање *БМИ* између $18,5 \text{ kg/m}^2$ и $24,9 \text{ kg/m}^2$, а обима струка испод 102 cm за мушкарце, односно 88 cm за жене

3. Контролисан унос протеина од $0,8 - 1,0 \text{ g/kg/дан}$
4. Контролисано коришћење алкохола: не више од 2 стандардна алкохолна пића дневно
5. Физичка активност: 30 - 60 минута умерене активности (шетња, вожња бициклом, пливање) 4 до 7 дана недељно
6. Ограничен унос соли: око 100 mmol/дан за болеснике без хипертензије, односно $65-100 \text{ mmol/дан}$ за болеснике са хипертензијом

Неке од наведених превентивних мера као и савета о начину живота имају дефинисани ниво препоруке (Табела 14).

Табела 14. Ниво препорука у вези са мерама за превенцију хроничних болести бубрега

Саветована мера	Ниво препоруке
Рестрикција протеина: се не препоручује код болесника са раним стадијумима хроничног бубрежног обољења (стадијум 1 - 3).	А
У стадијуму 4, не препоручује се унос протеина већи од 1 g/kg .	Ц
Редукција натријума: код болесника са стадијумом ХББ 1 – 4 и хипертензијом се препоручује као део свеобухватне стратегије у снижавању крвног притиска и смањењу кардиоваскуларног ризика	Б
Редовна физичка активност: се препоручује код болесника са ХББ у циљу смањења кардиоваскуларног ризика	Ц
Престанак пушења: значајно доприноси успоравању напредовања бубрежне слабости и смањењу кардиоваскуларног ризика	А

3. ИСПИТИВАЊА И ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА КОД КОЈИХ СУ ОТКРИВЕНИ ПОКАЗАТЕЉИ ОШТЕЋЕЊА БУБРЕГА

Општа правила за испитивање и лечење хроничне болести бубрега

Скрининг открива само поједине поремећаје функције бубрега и тиме указује да код болесника постоји могуће оштећење бубрега. Да би се потврдило или искључило обољење бубрега или мокраћних путева неопходно је да се спроведу додатна испитивања. Табела 15 наводи препоруке за испитивање и лечење болесника са откривеном болешћу бубрега према саветима које даје амерички национални водич за хроничне болести бубрега, *KDOQI* водич [5]. Треба истаћи, да сва правила у наведеној табели и у препорукама које следе представљају општа правила, а сваком болеснику треба приступити са много пажње и план испитивања и лечења направити за сваког болесника у зависности од откривених поремећаја, постављене дијагнозе и утврђених компликација и коморбидних стања.

Табела 15. Општа правила за испитивање и лечење хроничне болест бубрега

Испитивање болесника са хроничном болешћу бубрега треба да утврди:

- Дијагнозу болести
- Коморбидитете
- Стадијум болести према ЈГФ
- Компликације у зависности од функције бубрега

- Ризик за губитак функције бубрега
- Кардиоваскуларни ризик

Правила за лечење оболелих од хроничне болести бубрега

- Специфична терапија у зависности од дијагнозе
- Мере за успоравање прогресије хроничне болести бубрега
- Превенција и лечење кардиоваскуларне болести
- Превенција и лечење компликација хроничне слабости бубрега
- Припрема за лечење методама за замену функције бубрега

Провера терапије која се спроводи код болесника

- Провера дозе лекова и прилагођавање степену слабости бубрега
- Испитвање дејства лекова на функцију бубрега или компликације слабости бубрега
- Провера потенцијалне нежељене интеракције лекова

Провера спровођења хигијенско-дијететских мерама

Упућивање нефрологу је потребно када је функције бубрега испод 30 ml/min/1.73 m² али и сваки пут кад је потребна консултација о додатном испитвању или лечењу болесника

Модификовано према NKF KDOQI водичу [5]

Поступак са болесницима код којих је откривена албуминурија и/или протеинурија са нормалним налазом у седименту мокраће и нормалном ЈГФ

У алгоритму 1 (Прилог) приказано је како треба наставити испитивање болесника са изолованом албуминуријом и/или протеинуријом. Ако контролно мерење албумина или протеина биохемијским методама, а не тест тракама, не открије патолошке вредности потребно је да се настави до тада примењивано лечење уз редовне годишње контроле урина и функције бубрега. Ако се контролним прегледом потврди постојање албуминурије или протеинурије, макар и у веома ниским концентрацијама, неопходно је спроводити веома интензивно и непрекидно мере превенције ХББ које су побројане у табели 12 и описане у тачци 2.2. Поред набројаних мера код свих болесника са хипертензијом, а посебно оних са дијабетесом и хипертензијом, треба увести лечење инхибиторима конвертазе ангиотензина (АСЕИ) или блокаторима рецептора ангиотензина-2 (АТ2R). Ренопротективно дејство ових

антихипертензивних лекова који смањују дејство ангиотензина утврђено је у многим студијама [40,41]. Поред тога, код болесника са типом 1 дијабетеса треба размотрити смањење протеина у исхрани [40, 12].

Водичи за ХББ, које цитирамо у овим препорукама, не препоручују да се болесници са изолованом протеинуријом обавезно упућују нефрологу [5, 12, 13]. Према тим водичима нефрологу треба упутити болеснике са дијабетесом и микроалбминуријом или протеинуријом код којих не постоји ретинопатија, а посебно ако болест траје краће од пет година, јер у тим случајевима треба посумњати на неко друго обољење бубрега, а не дијабетесну нефропатију. Такође, нефрологу треба упутити све болеснике са протеинуријом преко 1000 *mg /g* креатинина. Ипак, сматрамо да и остале болеснике млађе од 60 година са добро регулисаном хипертензијом или дијабетесом или особе које не болују од хипертензије или дијабетеса, а код којих је утврђена перзистентна протеинурија непознатог порекла, треба упутити нефрологу који ће размотрити потребу за додатним испитивањима у циљу постављања дефинитивне дијагнозе.

3. 3. Поступак са болесницима код којих је откривена микрохематурија са или без протеинурије

Алгоритам 2 (Прилог) приказује поступке који се препоручују за болеснике код којих је откривена микрохематурија. Пре него што се болесник упути на контролни преглед треба проверити да није можда претходни узорак урина узет у време менструације, непосредно после неке трауме или тешког физичког напора. Све то може бити узрок микрохематурје. Ток испитивања приказан алгоритмом зависи од присуства протеинурије, њене изражености као и од старости болесника [13, 42, 43].

3. 4. Поступак са болесницима код којих је откривена ЈГФ измеђе 60 и 89 *ml/min/1,73m²*

MDRD формула није довољно тачна за вредности ЈГФ веће од 60 *ml/min/1,73m²* и због тога треба са посебном пажњом процењивати такве налазе да се не би ни преценио ни подценио њихов значај. У алгоритму 3 (Прилог) наведено је како поступати са овим особама. Код особа млађих од 30 година треба проверити да ли је непосредно пре одређивања ЈГФ постојао неки од услова који могу да доведу до акутног смањења ЈГФ. Ови фактори и поступци

који се спроводе да би се њихово дејство искључило укратко су описани у следећој тачки. Особе код којих се не нађе ниједан од тих фактора, а код којих се одржава ЈГФ између 60 и 89 $ml/min/a,73m^2$ уз нормалан налаз у урину не треба, без обзира на њихову старост, сматрати оболелим од хроничне болести бубрега. Међутим, ове особе захтевају упорно и доследно спровођење мера превенције хроничне болести бубрега (Табела 12). Особе са ЈГФ од 60 до 89 $ml/min/a,73m^2$ код којих је откривен било који патолошки налаз у урину захтевају додатно испитивање према алгоритму 1 и 2.

3. 5. Поступак са болесницима чија је ЈГФ између 30 и 59 $ml/min/1,73m^2$

ЈГФ мања од 60 $ml/min/1,73m^2$ је један од критеријума за постављање дијагнозе ХББ, а то је истовремено и гранична вредност хроничне слабости бубрега. Због тога свим болесницима са овим степеном смањења ЈГФ треба посветити посебну пажњу. Најпре треба проверити да ли је непосредно пре одређивања ЈГФ постојао неки од услова који могу да доведу до акутног смањења ЈГФ. То су:

- Смањење запремине екстраћелијске течности
- Рентгенска снимања са применом интравенских радиографских контраста
- Нефротоксични антибиотици (аминогликозиди, амфотерицин)
- Нестероидни антиинфламаторни лекови
- АСЕI или блокатори AT2R
- Опструкција мокраћних путева [5]

Ако се открије постојање било ког од ових фактора, потребно је да се искључи њихово дејство. Болесници са опструкцијом се упућују урологу на даље лечење, а остале треба добро хидрирати и прекинути примену нефротоксичних средстава.

Алгоритам 4 (Прилог) приказује поступке за испитивање и лечење болесника са ЈГФ од 30 - 59 $ml/min/1,73m^2$. Избор мера зависи од налаза у мокраћи. Ако поред смањене ЈГФ постоји протеинурија око или преко 1 g/ g

креатинина или се одржава микрохематурија, болесника треба упутити нефрологу да би се утврдила природа болести и спровело адекватно лечење.

Код свих болесника са ЈГФ мањом од $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ треба спровести мере за успоравање прогресије хроничне слабости бубрега побројане у Табели 16. Ако се спроведу све ове мере и ако је ЈГФ стабилна, није неопходна консултација нефролога. Међутим, болесника је потребно упутити нефрологу у случајевима:

- ако је хипертензија рефрактарна и не може да се постигне њена задовољавајућа регулација
- ако се не постиже задовољавајућа регулација дијабетеса
- ако се ЈГФ погоршала од претходне контроле за више од 25%
- ако код болесника постоји анемија, болесника треба упутити нефрологу да би проценио да ли постоји индикација за примену стимулатора еритропоезе.

Лекар неће погрешити ако сваког болесника са ЈГФ мањом од $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ упутити нефрологу да би добио потврду да ли је спровео адекватно лечење.

Табела 16. Мере за успоравање прогресије хроничне болести бубрега

1. Упорно лечење хипертензије и одржавање циљног крвног притиска $\leq 130/80 \text{ mmHg}$
2. Примена АСЕI и/или АТ2R блокатора (обавезно код болесника који не подносе АСЕI или се не постиже задовољавајућа регулација хипертензије)
3. Стриктна контрола гликемије код болесника са дијабетесом (HbA1c 6.5–7.0%)

4. Ограничење уноса беланчевина исхраном у зависности од стадијуму болести
5. Лечење дислипидемије по потреби
6. Лечење анемије
7. Корекција поремећаја калцијума и фосфора по потреби
8. Смањење телесне тежине код гојазних и болесника са прекомерном телесном тежином
9. Ограничење уноса соли на мање од 100 *mmol*/дан
10. Избегавање нефротоксичних лекова (аминогликозиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, јодна контрастна средства)
11. Дозирање свих лекова који се излучују преко бубрега према ЈГФ
12. Престанак пушења
13. Ограничење уноса алкохола на највише два пића дневно
14. Редовна физичка активност
15. Редовне лабораторијске контроле

Треба истаћи да одлука о даљем испитивању и лечењу зависи од старости болесника. Познато је да се ЈГФ смањује са старењем [44, 45] па се међу особама старијим од 70 година може открити ЈГФ испод 60 *ml/min/1,73m²* а да при том не постоји ниједан други показатељ обољења бубрега. Те особе не треба аутоматски сматрати болесницима него их само редовно пратити и спроводити мере превенције хроничне болести бубрега [46]. Међутим, особе старије од 70 година које имају ЈГФ између 30 и 59 *ml/min/1,73m²* уз протеинурију и/или микрохематурију, као и оне које имају ЈГФ испод 45 *ml/min/1,73m²* без обзира на налаз у мокраћи треба сматрати болесницима са хроничном слабошћу бубрега и у консултацији са нефрологом спровести одговарајуће лечење.

Лабораторијске контроле болесника у трећем стадијуму хроничне болести бубрега (30 и 59 *ml/min/1,73m²*) обухватају преглед крвне слике, урина, гликозе и креатина у серуму једанпут у шест месеци, а калијума, калцијума и фосфора једанпут годишње. Код болесника са дијабетесом потребно је трагати за другим хроничним компликацијама дијабетеса и лечење болесника спроводити тимски.

3. 6. Препорука за контролу болесника који се лече лековима који смањују синтезу или дејство ангиотензина

Примена АСЕI или блокатора АТ2R сматра се једном од најважнијих мера превенције хроничне болести бубрега код особа које болују од хипертензије и дијабетеса као и веома ефикасна мере успоравања прогресије хроничне болести бубрега. Ипак, примена ових лекова захтева и одређену обазривост али то никако не значи да ове лекове треба избегавати због њиховог могућег негативног дејства на функцију бубрега. Водич Велике Британије наводи препоруке како поступати са болесницима код којих се започиње лечење АСЕI или блокаторима АТ2R или код којих се повећава доза ових лекова. У тим случајевима треба:

- пре започињања лечења или пре повећања дозе АСЕI или блокатора АТ2R измерити концентрацију креатинина и калијума у серуму,
- контролу креатинина и калијума у серуму треба урадити две недеље после почетка примене или промене дозе ових лекова,
- ако се открије повећење концентрације креатинина за >20% или смањење ЈГФ за >15% потребно је поновите ове анализе за две недеље,
- ако се потврди погоршање функције бубрега болесника треба упутити нефрологу, а примену ових лекова обуставити и заменити другим, антихипертензивним лековима, док се не добије мишљење нефролога
- контролу креатинина и калијума у серуму код болесника који се лече АСЕI или блокаторима АТ2R треба, поред тога, урадити и у случају акутних обољења која би могла да доведу до дехидрације, а такође редовно једанпут годишње
- у случају хиперкалијемije (>6.0 mmol/l) треба прекинути примену свих нефротоксичних лекова (напр. нестероидни антиинфламаторни лекови), диуретика који задржавају калијум (амилорид, триамтерен, спронолактон), а дозу диуретика Хенлејеве петље смањити ако не постоје знације конгестије

Примена ове групе лекова ближе је дефинисана и постојећим препорукама.

Табела 17. Препоруке за примену АЦЕ инхибитора блокаторе ангиотензинских рецептора

Терапијска мера	Ниво препоруке
Болесницима са хроничним обољењем бубрега, дијабетес мелитусом тип 1 и микроалбуминуријом, укључити АЦЕ инхибиторе независно од крвног притиска	A
Болесницима са хроничним обољењем бубрега, дијабетес мелитусом тип 2 и микроалбуминуријом, укључити АЦЕ инхибиторе или блокаторе ангиотензинских рецептора	A
АЦЕ инхибитори или блокатори рецептора ангиотензина су лекови избора у лечењу протеинурије код болесника са протеинуријом и хроничним бубрежним обољењем без дијабетеса	A
АЦЕ инхибитори или блокатори рецептора ангиотензина се укључују код болесника са хроничним обољењем бубрега и протеинуријом > 0.5 мг (протеин/креатинин 50 mg/mmol) независно од присуства дијабетеса како би се спречило напредовање обољења	A
Употребу блокатора калцијумских канала треба размотрити код болесника код којих су АЦЕ инхибитори или инхибитори ангиотензинских рецептора контраиндиковани	A

3. 7. Препорука за дозирање потенцијално нефротоксичних лекова и контраста који садрже јод

Примена лекова код болесника са ризиком за настанак болести бубрега или већ доказаном болести и слабости бубрега захтева пажљиво дозирање лекова који се излучују путем бубрега, а посебно нефротоксичних лекове (аминогликозиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, радиографски контрасти). У Табели датај у Прилогу је предлог смањења доза за најчешће примењиване лекове у клиничкој пракси [47-52].

Према *KDIGO* смерницама клиничке праксе са акутно оштећење бубрега [53] препоручено је да се код свих болесника са ЈГФ испод $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ којима је планирано снимање контрастним средствима на бази јода примени следеће:

- изоосмоларни јодни раствори уместо високоосмоларних
- најмања могућа доза контрастног средства
- обуставе остали потенцијално нефротоксични препарати
- оптимална хидрација

У Табели 18 приказана је припрема болесника са ризиком или већ сниженом функцијом бубрега за контрастно снимање. Свако повећање креатинина у серуму за $44 \mu\text{mol/l}$ или 25% од базалне вредности сматра се акутним нефротоксичним дејством изазваним дејством контраста, те се препоручује контрола ЈГФ 48 до 96 часова после снимања.

Табела 18. Припрема болесника за снимање контрастом

1. Ограничена количина контраста: [53]

Максимална доза = $(5 \text{ ml} \times \text{ТТ (kg)}) / \text{sКреатинин}$

Базично иста количина (у gr) јодног контраста према ЈГФ у односу 1:1

2. Примена и.в. раствора пре и после интервенције:

100-150 ml/ h 0,9% Na Cl 3h пре процедуре и 6-8 h после процедуре

или

3 ml/kg/ h натријум бикарбоната 1 сат пре процедуре и 1 ml/kg/h шест сати после процедуре

или

N-acetylcysteine (600 мг у четири дозе, почетак 12 сати пре процедуре) или аскорбинска киселина

Изведено из Швајгер (Schweiger) MJ и сар. [54]

3. 8. Контрола и лечење болеснике са ЈГФ мањом од $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Болесници са ЈГФ мањом од $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ лече се обавезно у сарадњи са нефрологом. У сарадњи са нефрологом спровешће се лечење различитих метаболичких и ендокриних поремећаја који прате хроничну слабост бубрега, а лечење тих поремећаја истовремено представља и значајне мере за успоравање прогресије хроничне болести/слабости бубрега (Табела 16).

- Болеснику се саветује ограничен унос беланчевина исхраном на 0,8 или 0,6 g/kg телесне тежине дневно у зависности од ЈГФ и стања нутриције.
- У зависности од поремећаја концентрације калцијума и фосфора у серуму и вредности паратхормона, нефролог ће преписати везаче фосфата и/или метаболите витамина Д.
- Ако постоји анемија и искључе се други узроци осим хроничне слабости бубрега, индикована је примена препарата гвожђа и стимулатора еритропоезе према важећим водичима. Терапија стимулаторима еритропоезе индикована је код болесника са концентрацијом хемоглобина испод 100 mg/l , а током терапије треба одржавати концентрацију хемоглобина између 100 mg/l и 120 mg/l , концентрацију феритина изнад 200 ng/mL и сатурацију трансферина изнад 20%. Ако постоји дефицит гвожђа индикована је примена пероралних препарата гвожђа, а у случају да се не постигну циљне концентрације феритина и сатурације трансферина или ако болесник не подноси пероралне препарате гвожђа, треба применити интравенске препарате [13]. Терапију стимулаторима еритропоезе индикује и надгледа нефролог у сарадњи са лекаром опште медицине.
- Код болесника у четвртом стадијуму хроничне болести бубрега по потреби ће се кориговати и ацидоза пероралном применом натријум бикарбоната.
- У овом стадијуму треба пажљиво дозирати све лекове који се излучују путем бубрега, а посебно нефротоксичне лекове (аминогликозиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, радиографски контрасти).

- Ако се примети брзо смањење функције бубрега (смањење ЈГФ више од 25% од претходне контроле) и погоршање хипертензије, а посебно ако се појаве симптоми обољења доњих мокраћних путева, препоручује се сонографски преглед бубрега.
- Препоручује се да се болесник у овом стадијуму хроничне болести бубрега имунизује против хепатитиса Б. Такође, нефролог ће проценити у ком моменту треба болеснику урадити васкуларни приступ да би се припремио за лечење хемодијализама или када га треба припремити за трансплантацију бубрега ако постоји могућност да се уради трансплантација бубрега као прва метода лечења терминалне инсуфицијенције бубрега.

Поред мера за испитивање и лечење болесника у овој фази болести нефролог ће препоручити и учесталост контролних лабораторијских и нефролошких прегледа.

3.9. Индикације за хитно упућивање болесника нефрологу

Сви водичи наводе у ком стадијуму хроничне болести бубрега треба упутити болесника нефрологу и наставити даље лечење путем сарадње нефролога и ординирајућег лекара опште медицине. Код особа са релативно стабилном бубрежном инсуфицијенцијом (смањење ЈГФ мање од 5 ml/min/1,73 m²/годишње), предложено време упућивања болесника нефрологу (Графикон 1) зависно је од категорије ризика заснованог на вероватноћи будућег исхода бубрежне болести (акутна, хронична слабост и терминална слабост бубрега) или кардиоваскуларних компликација (општи и кардиоваскуларни исход болесника) [55]. Из графикона се види да је ризик већи што је нижа ЈГФ и виша албуминурија.

				Албуминурија категорије, mg/g уКр (mg/mmol уКр)		
				A1	A2	A3
				Нормална до повишена	Умерено повишена	Озбиљно повишена
				10-29 (< 3)	30-299 (3-29)	> 300 (> 30)
ЈГФ стадијуми,	G1	Висока и оптимална	>105		мониторинг	нефролог

Ризик од развоја бубрежног или кардиоваскуларног исхода: жуто= умерени, наранцасто= висок ризик, црвено= врло висок ризик
уКр= концентрација кретинина у урину, ЈГФ= јачина гломерулске филтрације

Графикон 1. Одлука о времену слања болесника нефрологу заснована на одређивању ЈГФ и албуминурије

Код особа са повишеним ризиком за настанак хроничне бубрежне слабости, какви су дијабетичари, смањење ЈГФ може да буде знатно брже, те се код ових болесника саветује раније упућивање нефрологу.

Водич Велике Британије наводи стања у којима је потребно да се болесник хитно упути на преглед нефролога [12]. Користећи ове препоруке саветујемо да се хитно упуте нефрологу болесници у следећим ситуацијама:

- сумња на акутну слабост бубрега
- нагло погоршање функције бубрега (пораств концентрације креатинина у серуму за више од 20% од претходне контроле)
- новооткривени болесници са ЈГФ испод $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
- погоршање или малигна фаза хипертензије
- хиперкалијемија ($>7.0 \text{ mmol/l}$)
- нефротски синдром
- протеинурија са хематуријом
- дијабетес са протеинуријом а без дијабетесне ретинопатије
- рекурентни едем плућа, а нарочито ако је праћен погоршањем ЈГФ

Када се болесник упућује нефрологу потребно је да се доставе следећи подаци:

- подаци о почетку, току болести и примењеном лечењу
- подаци о крвном притиску
- резултати претходних мерења концентрације креатинина у серуму
- резултати прегледа мокраће, а ако постоје подаци о протеинурији

Литература

1. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S37–S40.
2. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: A global challenge. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 98): S11–S17.
3. U.S. Renal data System:USRDS 2001 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, 2001.
4. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275–2284.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-S266.

http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd/toc.htm

6. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States J Am Med Assoc 2007; 298 (17): 2038-2047.
7. Hostetter TH. Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease N Engl J Med 2004;351:1344-1346.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. N Engl J Med; 2004; 351: 1296–1305.
9. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1307–1315.
10. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med 2004;164: 659-663.
11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1998; 32: S112–S119.
12. Joint Specialty Committee of the Royal College of Physicians of London and the British Renal Association. Guidelines for identification, management and referral of adults with chronic kidney disease. London: Department of Health for England, 2005; 20–23. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/kidney/>
13. The CARI guidelines. Caring for Australasians with Renal Impairment. Sydney: Australian and New Zealand Society of Nephrology. <http://www.cari.org.au/guidelines.php>
14. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, Burns K, Manns B, White C, Madore F, Moist L, Klarenbach S, Barrett B, Foley R, Jindal K, Senior P, Pannu N, Shurraw S, Akbari A, Cohn A, Reslerova M, Deved V, Mendelssohn D, Nesrallah G, Kappel J, Tonelli M; Canadian Society of Nephrology. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ. 2008 Nov 18; 179(11): 1154-1162. <http://www.cmaj.ca/cgi/data/179/11/1154/DC1>
15. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME *et al.* Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. JAMA 2003; 290: 3101–314.
16. Frankel A., Brown E., Wingfield D. Management of chronic kidney disease. Primary and secondary care need to set up a model of combined care. BMJ 2005; 330: 1039-1040.

17. Department of Health: The National Service Framework for Renal Services. Part I and Part II. Available at:
<http://www.dh.gov.uk/PolicyandGuidance/healthAndSocialCareTopics/Renal/fs/en>
18. Djukanović Lj, Ležaić. Rano otkrivanje bolesti bubrega (ROBB studija). Pregled i analiza rezultata. In: Djukanović Lj i Ležaić V, urednici. Rezultati studije „Rano otkrivanje bolesti bubrega“. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD. Serija B; 2009; 3:171-186.
19. McClellan WM, Ramirez SPB, Jurkovitz C. Screening for Chronic Kidney Disease: Unresolved Issues. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S81-S87.
20. Dirks JH, De Zeeuw D, Agarwal SK et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity—The Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int* 2005; 68 (Suppl 98): S1–S6.
21. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifert JL: Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762.
22. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 1: 1175-1179.
23. Jovanović, Djukanović Lj, Naumović R. Slowing down chronic renal failure progression with various antihypertensive agents. *Clin Nephrol* 1998; 50:390-391.
24. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
25. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B21-29.
26. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2

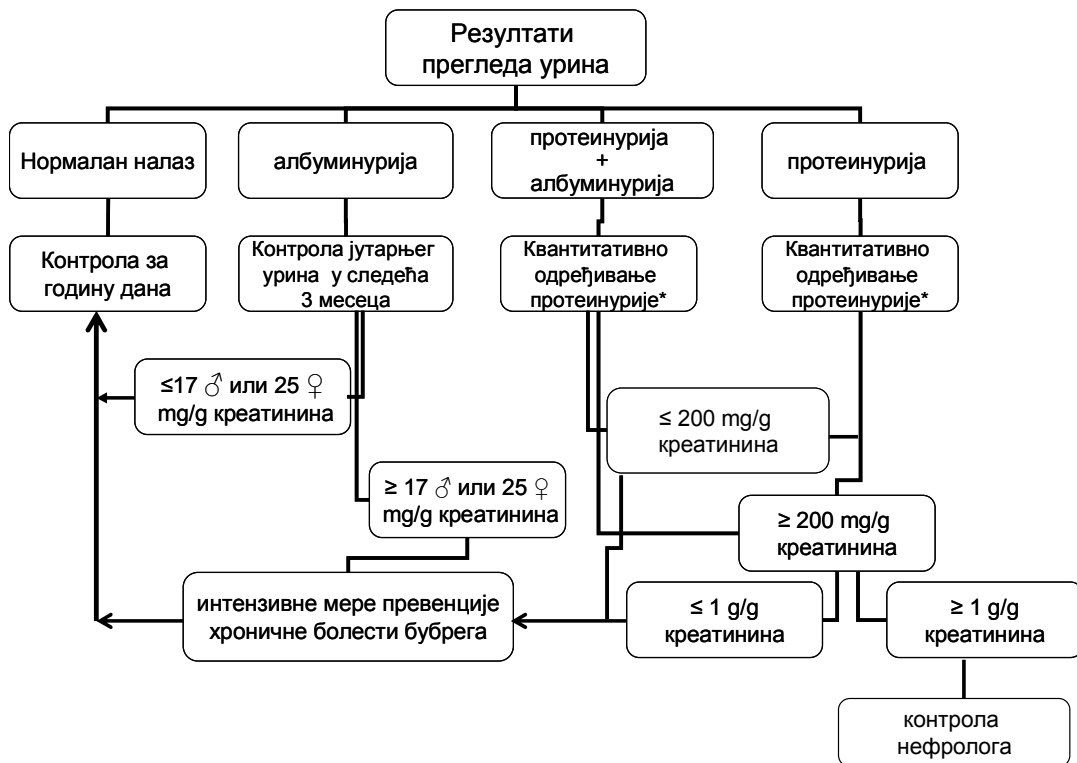
- diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
27. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996;**11**: 2417–20.
 28. Kinchen KS, Sadler J, Fink N et al. The Timing of Specialist Evaluation in Chronic Kidney Disease and Mortality. *Ann Intern Med* 2002; 137: 479-486.
 29. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–1782.
 30. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.
 31. Hostetter TH. Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2004; 351: 1344-1346.
 32. Foster M.C, Hwang S-J, Larson M.G. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1386–1392
 33. Mattix H, Hsu C-Y, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1034-1039.
 34. Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji. Radna grupa za dijabetes Nebojša Lalić i sar. Beograd : Grafika Jovčić. 2002. pp 59-61.
 35. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483.
 36. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 2024-2031.
 37. Grubb A, Nyman U, Björk J, et al. Simple Cystatin C–Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equation for Adults and the Schwartz and the Counahan–Barratt Prediction Equations for Children *Clin Chem* 2005; 51: 1420–1431.
 38. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.

39. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
40. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001b; 135(2): 73-87.
41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-860.
42. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990; 263: 2475-2480.
43. Kovačević Z, Jovanović D, Rabrenović V, Dimitrijević J, Djukanović Lj. Asymptomatic microscopic hematuria in young males. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 406-412.
44. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278–285.
45. Coresh J., Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180-188.
46. Glasscock R. and Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1117– 1121.
47. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 38: Bipolar Disorder. 2006.
48. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-1437.
49. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. 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: 2181-2192.
50. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-1574.
51. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.

52. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912-921.
53. KDIGO AKI Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Intern Suppl* 2012; 2: 1-138.
54. Schweiger MJ, Chambers CE, Davidson CJ, et al. Prevention of Contrast Induced Nephropathy: Recommendations for the High Risk Patient Undergoing Cardiovascular Procedures. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2007; 69: 135–140.
55. Levey AS and Coresh J. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2012; 379: 165-180.

ПРИЛОГ

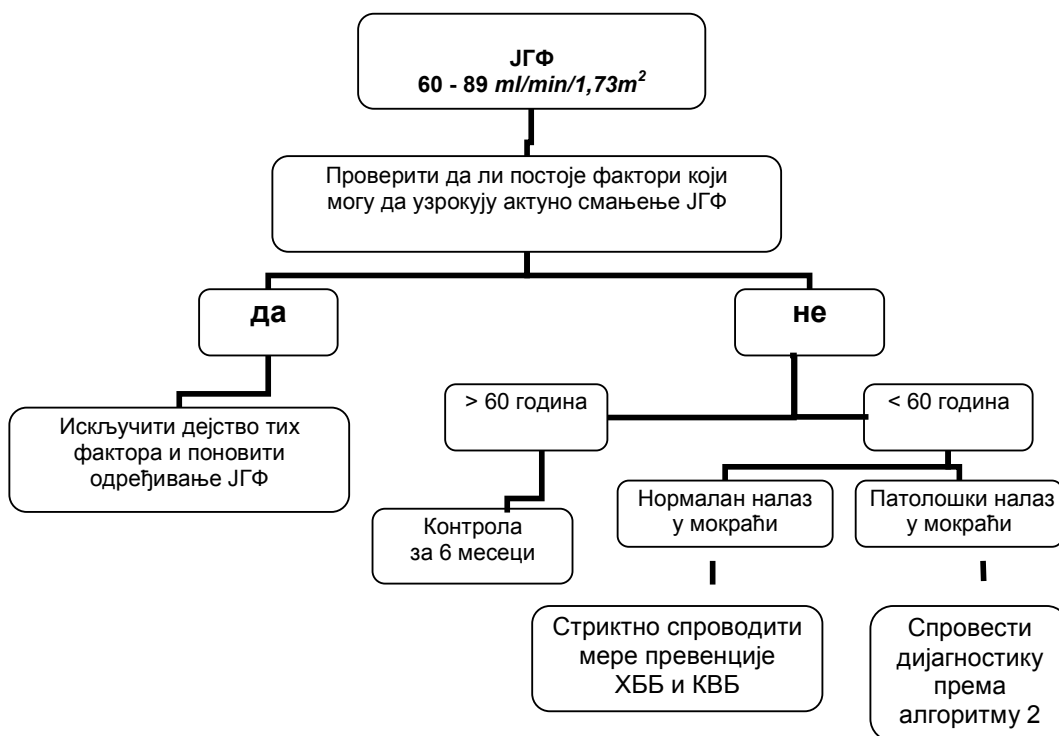
1. Алгоритам за албуминурију и протеинурију током скрининга на бубрежну болест



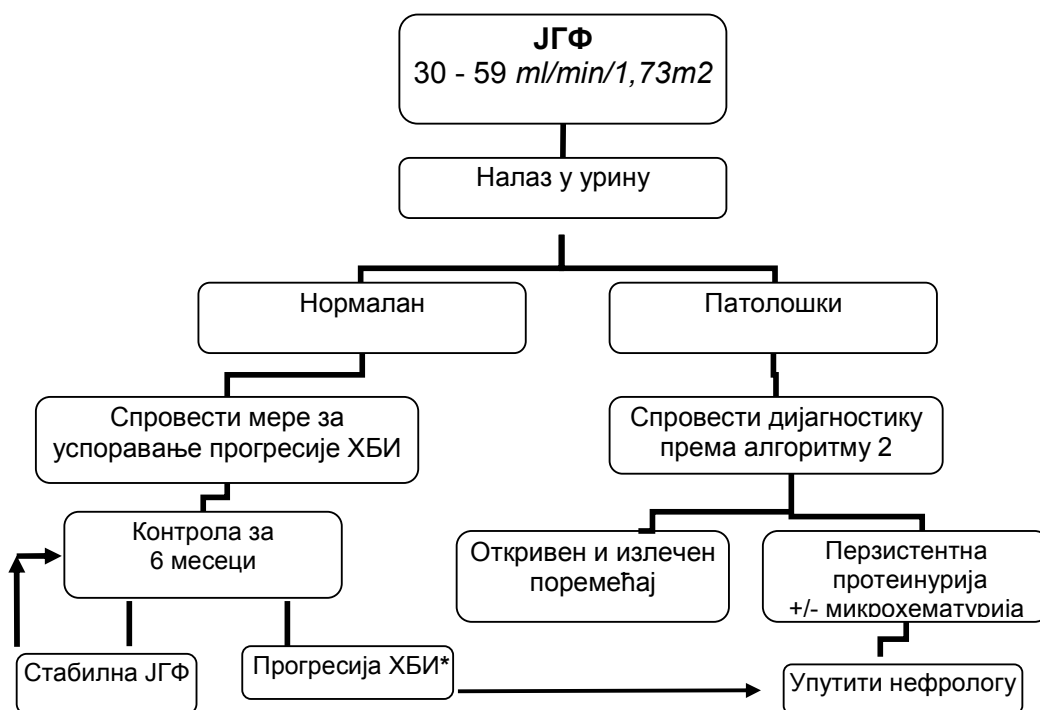
2. Алгоритам за микрохематурију током скрининга болесника на хроничну бубрежну болест



3. Дијагностички алгоритам за болеснике са ЈГФ $60-89 \text{ ml/min/1,73m}^2$



4. Дијагностички алгоритам за болеснике са ЈГФ 30-59 ml/min/1,73m²



Табела примене и дозирања лекова код болесника са хроничним бубрежним болестима

Лекови	Опрез
<p>1. Антихипертензиви:</p> <p>Антагонисти РААС (АСЕ инхибитори, ARB, антагонисти алдостерона, директни инхибитори ренина)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Избежавати код болесника са сумњом на стенозу реналне артерије • Мања почетна доза код особа са ЈГФ $\leq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ • Контролисати ЈГФ и серумски калијум седам дана након увођења • Привремено искључити у току инфекције, планираног снимања контрастним средствима, током већих хируршких интервенција или припреме за колоноскопију • Не искључивати рутински код особа са ЈГФ $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ јер имају нефропротективно дејство
Бета блокатори	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу на пола код особа са ЈГФ $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
Digoxin	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу према концентрацији лека у крви
<p>2. Аналгетици</p> <p>Нестероидни антиинфламаторни лекови</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Избежавати код особа са ЈГФ $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ • Не препоручује се дужа примена код особа са ЈГФ $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ • Не треба да се комбинује са препаратом литијума • Избежавати комбинацију са инхибиторима РААС
Опиоиди	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу код особа са ЈГФ $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ • Опрез код особа са ЈГФ $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$
<p>3. Антимикробни лекови</p> <p>Пеницилини</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У већој дози ризик од кристалурије код особа са ЈГФ $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ • Неуротоксичност код примене бензил пеницилина (максимална доза 6 g/дан)
Аминогликозиди	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу или повећати дозни интервал код особа са ЈГФ $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

	<ul style="list-style-type: none"> • Пратити концентрацију у крви • Избегавати друге нефротоксичне лекове (фуросемид)
Макролиди	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу за 50% када је ЈГФ < 30 ml/min/1,73m²
Флуорохинолони	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу за 50% када је ЈГФ < 15 ml/min/1,73m²
Тетрациклини	<ul style="list-style-type: none"> • Могу да погоршају уремију, смањити дозу када је ЈГФ < 45 ml/min/1,73m²
Антифунгициди	<ul style="list-style-type: none"> • Применити амфотерицин Б само ако мора код особа са ЈГФ < 60 ml/min/1,73m² • Смањити дозу одржавања флуконазола за 50% када је ЈГФ < 45 ml/min/1,73m² • Смањити дозу флуцитозина када је ЈГФ < 60 ml/min/1,73m²
4. Хипогликемици	
Сулфонилуреја	<ul style="list-style-type: none"> • Избегавати препарате који се излучују путем бубрега (glyburide/ glibenclamide) • Дозу препарата који се метаболишу у јетри треба смањити када је ЈГФ < 30 ml/min/1,73m² (gliclazide, gliquidone)
Инсулини	<ul style="list-style-type: none"> • Делом се излучују мокраћом те је потребно смањити дозу када је ЈГФ < 30 ml/min/1,73m²
Метформин	<ul style="list-style-type: none"> • Не препоручује се код особа са ЈГФ < 30 ml/min/1,73m² • Опредна примена када је ЈГФ < 45 ml/min/1,73m² • Сигурнији је када је ЈГФ ≥ 45 ml/min/1,73m² • Обуставити код особа чије се стање нагло погоршало
5. Хиполипдемици	
Статини	<ul style="list-style-type: none"> • Не очекује се токсичност за дозу симвастатина од 20 мг дневно или симвастатин 20 мг + езетимида 10 мг дневно код особа са ЈГФ < 30 ml/min/1,73m², или на дијализи • Код особа са ЈГФ < 15 ml/min/1,73m² није примећена већа токсичност
Фенофибрат	<ul style="list-style-type: none"> • Повећавају концентрацију креатинина у серуму за око 15 μmol/l
6. Хемотерапеутици	
Цисплатин	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу када је ЈГФ < 60 ml/min/1,73m² • Избегавати када је ЈГФ < 30

	ml/min/1,73m ²
Мелфалан	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу када је ЈГФ < 60 ml/min/1,73m²
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу када је ЈГФ < 60 ml/min/1,73m² • Избегавати када је ЈГФ < 15 ml/min/1,73m
7. Антикоагуланси	
Нискомолекуларни хепарин	<ul style="list-style-type: none"> • Половина дозе када је ЈГФ < 30 ml/min/1,73m² • Заменили са конвенционалним хепарином, или пратити концентрацију анти фактора Ха
Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> • Повећан ризик од крвављења када је ЈГФ < 30 ml/min/1,73m² • Користити ниже дозе и пажљиво контролисати када је ЈГФ < 30 ml/min/1,73m²
8. Остали	
Литијум	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичан • Контролисати ЈГФ и електролите два пута годишње, повремено чешће уколико особа није добро • Избегавати истовремено коришћење нестероидних антиинфламаторних лекова • Одржавати добру хидрацију посебно током других болести • Проценили добре стране лечења

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Руководилац радне групе

Проф Др Стева Пљеша, КБЦ Земун-Београд

Секретар радне групе

Проф Др Нада Димковић, КБЦ Звездара

Чланови радне групе

1. Проф Др Вишња Лежајич, Нефролошка Клиника Клиничког Центра Србије
2. Поф Др Светислав Костић, Нефролошка Клиника Клиничког Центра Ниш
3. Доц Др Душан Божич, Нефролошка Клиника Клиничког Центра Нови Сад
4. Проф Др Славенка јанковић, Институт за Епидемиологију Медицинског факултета
Универзитета у Београду
5. Доц Др Марија Пљеша-Ерцеговац, Институт за медицинску и клиничку биохемијеу
Медицинског факултета Универзитета у
Београду
6. Прим Др Гордана Пековић, виши научни сарадник, КБЦ Земун-Београд
7. Др Драгица Коси, Дом Здравља Земун