

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке
праксе
Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ
ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ
ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ, ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ
ХРОНИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА**

Национални водич добре клиничке праксе за превенцију, дијагностиковање и лечење хроничне болести бубрега

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Издавач: Агенција за акредитацију здравствених установа Србије

Уредник: Проф. др Горан Милашиновић, председник Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Лектор: Марија Радовић

Техничка припрема и штампа: Агенција Формат Београд

Тираж: 1000 комада

Радна група за израду водича

Руководилац: Проф. др *Стева Пљеша*
КБЦ Земун, Београд

Секретар: Проф. др *Нада Димковић*
Клиничко одељење за нефрологију, КБЦ Звездара, Београд

Чланови радне групе:

Проф. др *Вишња Лежаић*
Клиника за нефрологију Клиничког центра Србије

Проф. др *Светислав Костић*
Нефролошка клиника Клиничког центра Ниш

Доц. др *Душан Божић*
Клиника за нефрологију и клиничку имунологију Клиничког центра Нови Сад

Проф. др *Славенка Јанковић*
Институт за епидемиологију Медицинског факултета Универзитета у Београду

Доц. др *Марија Пљеша Ерцеговац*
Институт за медицинску и клиничку биохемију Медицинског факултета у Београду

Прим. др *Гордана Перуничкић Пековић*
КБЦ Земун, Београд

Др *Драгица Коси*
Дом здравља Земун, Београд

Рецензенти:

Проф. др *Игор Митић*
Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Клинички центар Војводине

Проф. др *Љубица Ђукановић*
Академија медицинских наука, СЛД

Проф. др *Надежда Човичковић Штернић*
Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, секретар Републичке стручне Комисије за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

САДРЖАЈ

1.	Скраћенице	1
2.	Дефинисање степена доказа и нивоа препорука	2
3.	Увод	2
4.	Хронична бубрежна болест	
4.1.	Дефиниција и класификација хроничне болести бубрега	2
4.2.	Клиничка слика	2
4.3.	Фактори ризика	3
4.4.	Почетно тестирање болесника	3
4.4.1.	Одређивање албуминурије	6
4.4.2.	Одређивање протеинурије	7
4.4.3.	Преглед седимента урина	7
4.4.4.	Мерење екскреторне функције бубрега	8
4.4.5.	Методe визуелизације бубрега	9
5.	Превенција хроничних болести бубрега	10
5.1.	Брига о особама са ризиком за хроничну бубрежну болест	10
5.2.	Мере превенције хроничне бубрежне болести	11
6.	Испитивање и лечење особа код којих су откривени показатељи оштећења бубрега	12
6.1.	Општа правила за испитивање и лечење хроничне болести бубрега	12
6.2.	Поступак са болесницима код којих је откривена албуминурија и/или протеинурија са нормалним налазом у седименту мокраће и нормалном ЈГФ	12
6.3.	Поступак са болесницима код којих је откривена микрохематурија са протеинуријом или без ње	13
6.4.	Поступак са болесницима код којих је откривена ЈГФ измеђе 60 и 89 $ml/min/1,73m^2$	
6.5.	Поступак са болесницима чија је ЈГФ између 30 и 59 $ml/min/1,73m^2$	
6.6.	Контрола и лечење болесника са ЈГФ испод 30 $ml/min/1,73m^2$	
6.7.	Препорука за контролу болесника који се лече лековима који смањују синтезу или дејство ангиотензина	
6.8.	Препорука за дозирање потенцијално нефротоксичних лекова и контраста који садрже јод	
6.9.	Индикације за хитно упућивање болесника нефрологу	14
7.	Литература	15
8.	Прилог	42

1. Скраћенице

ACEI – инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима

ARB – блокатори рецептора за ангиотензин

BMI – индекс телесне масе

CKD-EPI- Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

eJГФ – процењена јачина гломерулске филтрације

HbA1C – гликозилирани хемоглобин

ХББ – хронична бубрежна болест

ХБС – хронична бубрежна слабост

ТБС – терминална бубрежна слабост

ЈГФ – јачина гломерулске филтрације

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

NKF – National Kidney Foundation

2. Дефинисање нивоа доказа

Дефинисање степена доказа:

Ia: Мета-анализе, рандомизоване студије

Iб: Најмање једна рандомизована клиничка студија

IIa: Кохортне студије

IIб: Добро дизајнирана кохортна студија и лошије дизајнирана рандомизована студија.

IIIa: *Case control* студије

IIIб: Добро дизајнирана *case control* студија, *correlation* студија

IV: Прикази случајева и опсервационе студије

V: Експертска мишљења

Дефиниција нивоа препорука

Ниво препоруке	На основу степена доказа	Објашњење
А	Ia и Iб	Докази потичу из барем једне рандомизоване клиничке студије или мета-анализа/е
Б	IIa, IIб и III	Докази потичу из добро дизајнираних, не нужно и рандомизованих студија
Ц	IV и V	Консензус или мишљење експерата и/или мале студије, ретроспективне студије, регистри

3. Увод

Хронична болест бубрега (ХББ) је здравствени проблем који се јавља широм света и повезана је са високим 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 методе 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 и 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 деценије урађено је неколико водича о превенцији и лечењу ХББ [5,12-14]. Ипак, овај национални водич настао је на првом месту по узору на националне препоруке намењене првенствено лекарима опште медицине [15]. .

4. Хронична бубрежна болест

4.1. 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 (ГФ) 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, еритроцитурурија, леукоцитурурија, 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 умереним смањењем ЈГФ	30-44	
4.	Тешко смањење ЈГФ	15 - 29	0,2
5.	<u>Терминална</u> инсуфицијенција бубрега	< 15 (или дијализа)	0,2

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]. 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.

4.2. Клиничка слика болесника са хроничном бубрежном болести

Симптоми и знаци хроничног обољења бубрега зависе од основне бубрежне болести, а најважнији су побројани у Табели 2. Симптоми и знаци хроничне слабости бубрега се развијају постепено и нису специфични. Обично се осете тек када ниво ЈГФ опадне на вредности испод 15 *ml/min* (Табела 2). У свакодневној клиничкој пракси, циљ је открити ХББ пре ових симптома и применити превентивне мере.

Табела 2. Симптоми и знаци хроничне бубрежне болести/слабости

Симптоми и знаци хроничне бубрежне болести	
Поремећаји мокрења	Полиурија, олигурија, дизурија, ноћно мокрење, ретенција урина
Промене у саставу мокраће	Бактериурија, леукоцитурурија, хематурија, протеинурија, липидурија, кристалурија
Бол	Туп, оштар, повремен, континуиран, типа колике
Едеми	Тестати, генерализовани
Хипертензија	Бубрежног порекла
Симптоми и знаци хроничне бубрежне слабости	
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

4.3. Фактори ризика за настанак 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 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 популацију 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 бубрежну болест

- Дијабетес
- Хипертензија
- Особе старије од 60 година
- Мултисистемске болести
- Коришћење нефротоксичних лекова
- Породична анамнеза о бубрежним болестима
- 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 ризика 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 бубрежне болести.

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

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

4.4. Почетно тестирање болесника са ризиком за хроничну бубрежну болест

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. Ова провера обухвата преглед урина тест тракама, мерење ЈГФ помоћу формула за израчунавање ЈГФ на основу концентрације креатинина у серуму и мерење крвног притиска (табела 5). Оваква редовна испитивање омогућавају откривање болести бубрега у раним стадијумима и правовремено предузимање мера за успоравање прогресије болести и бубрежне слабости [13,28,29].

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

1. Мерење крвног притиска
2. Преглед урина тест тракама (протеини, глукоза, крв, леукоцити и кад год је могуће албуминурија)
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)

У тексту који следи биће наведене методе за одређивање и интерпретација појединих маркера болести бубрега.

4.4.1. Одређивање албуминурије

Повећано излучивање албумина 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. Албуминурија је поред тога фактор ризика за напредовање болести бубрега, а истовремено и значајан фактор ризика за оболевање и смртност од кардиоваскуларних болести [30–33].

Редовне контроле албуминурије код болесника са ризиком за ХББ омогућавају рано откривање оштећења бубрега. Због тога се препоручује да се болесницима са хипертензијом која траје преко 5 година и свим болесницима са дијабетесом одређује микроалбуминурија најмање једанпут годишње. Пожељно је да се микроалбуминурија проверава једанпут годишње и код осталих болесника са ризиком за ХББ.

Традиционално се као гранична вредност која означава патолошку албуминурију 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 албуминурија изразити односом концентрације албумина и креатинина у урину.

Поједини водичи за дијагностику болести бубрега предлажу различите вредности као границу нормалне албуминурије. У неким се препоручују различите граничне вредности у зависности од пола, па се патолошка албуминурија 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 [34], док други препоручују као граничну традиционалну вредност сигнификантне албуминурије од 30 mg/g креатинина (3,4 mg/mmol креатинина) без обзира на пол испитаника [5, 13, 14, 35]. 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.

Очигледно је да је традиционални термин "микроалбуминурија" замењен термином "албуминурија" која се према свом обиму класификује у три стадијума: А1-нормална, А2-висока и А3-веома висока албуминурија (Табела 6).

Табела 6. Подела албуминурије у стадијуме према дневном излучивању [5]

Стадијум албуминурије	Излучивање, mg/дан	ознака
А1	<30	Нормална
А2	30-300	Висока
А3	>300	Веома висока

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. Албуминурију не треба одређивати у време акутне метаболичке кризе и у стањима нерегулисане хипертензије.

4.4.2 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 у табели 7.

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

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

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

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

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*

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

4.4.3. 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. Када је тест трака позитивна за хемоглобин, детектује се 1–2 еритроцита на једном видном пољу микроскопа. Када је налаз за хемоглобин негативан, поуздано се искључује могућност хематурије. Тест тракама се може детектовати леукоцитна естераза и нитрити: први налаз указује на пиурију, а последњи на инфекцију изазвану Enterobacter-ом. Позитивна пиурија детектована тест траком може бити стерилна, када је потребно проширити испитивање. 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]. Нормалан налаз у седименту мокраће подразумева: до пет леукоцита и до 2 еритроцита на једном видном пољу са великим увећањем и један цилиндар на 10 до 20 поља малог увећања. Кристали и тубулске епителне ћелије нису нормално присутне при микроскопском прегледу мокраће.

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

Табела 8. Значај појединих анализа урина у откривању болести бубрега [36]

Значај анализе урина	Ниво доказа
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 је ефикасан показатељ 24-сатног излучивања код болесника са ХББ који немају дијабетес.	А
Код болесника са дијабетесом, количник албумин/креатинин је важан за искључивање дијабетесне нефропатије.	Б
Код болесника без дијабетеса, однос протеина и креатинина може бити корисан за искључивање хроничног обољења бубрега.	Б
Болеснике са изолованом перзистентном микрохематуријом требало би испитати у правцу уринарних инфекција и малигнитета.	Ц

4.4.4. Мерење екскреторне функције бубрега

Одређивање ЈГФ се сматра најпоузданијим маркером функције бубрега, а узнатпредујући пад ЈГФ указује на узнатпредујућу бубрежну слабост. Измерена вредност ЈГФ (еГФР) 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 јефтине, 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 (секреције и /или ресорпције). [37]

Већина водича препоручује да је мерење концентрације креатинина у серуму и процена ЈГФ из добијене вредности креатинина довољан показатељ 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/1,73 m² 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, сматра се да особа има снижену функцију бубрега.

Формула за одређивање ЈГФ на бази цистатина Ц

- Када је цистатин Ц одређен PЕNIA методом [38]:

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

- Када је цистатин Ц одређен Pеtia методом [39].

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

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 двадесеточетворочасовног 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

ЈГФ ($ml/min/1,73m^2$) =

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

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

Једноставнија је формула коју су саставили *Cockcroft-Gault* [40] помоћу које сваки лекар може веома лако да израчуна ЈГФ:

Cockcroft-Gault Формула

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

Компликованија формула за израчунавање ЈГФ је *EPI* формула (*CKD-EPI* од енглеског *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [41]. За разлику од *MDRD* формуле, *EPI* формула за израчунавање ЈГФ је поузданија за особе са функцијом бубрега изнад $60 ml/min/1,73m^2$.

EPI формула

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

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 могућности, али је најважније праћење ЈГФ 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) утврђеном 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) 4. <u>Планирана хируршка интервенција и инвазивни дијагностички поступак укључујући и примену радиолошких контраста.</u>
--

Ниво препорука у односу на мерења јачине гломерулске филтрације наведени су у табели 10.

Табела 10. Ниво препорука у односу на мерење јачине гломерулске филтрације [36]

Мерење јачине гломерулске филтрације	Ниво доказа
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 $ml/min/1,73m^2$ се сматра индикатором смањене функције	

бубрега. Уколико је вредност ЈГФ 45-60 ml/min/1,73m ² вредност треба посматрати у склопу присутних фактора ризика и клиничког стања.	Ц
---	----------

4.4.5. Методе визуализације бубрега

Дефиниција хроничне бубрежне болести 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 визуализације се користе са циљем да се провери 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, индикуваће интравенску урографију или примену компјутеризоване томографије, магнетне резонанца или радиоизотопске методе. Ултразвучни преглед бубрега је једноставна и широко доступна метода те треба да буде неопходан преглед и у свим случајевима новооткривене бубрежне слабости и патолошког налаза у урину (протеинурија, хематурија). Веома је важно да преглед буде документован што прецизнијим мерама величине бубрега и ширине паренхима. Иако величина бубрега варира у зависности од старости, пола и грађе, већина експерата прихвата да дужина бубрега код одраслих особа без знакова за болест бубрега треба да буде од 10 цм до 12 цм, ширина 4,5 цм, а дебљина паренхима око 15 мм [5]. 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 [36]

Значај радиолошких метода	Ниво доказа
Ултразвучни преглед 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

5. Превенција хроничних бубрежних болести

Хроничне бубрежне болести 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 оболевање и смртност. Пошто нису масовне, превенцију и рано откривање не треба усмерити ка целокупној популацији него ка популацијама са високим ризиком за ове болести [5, 12, 13, 16]. Најбројније популације са ризиком чине болесници које лече лекари 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].

5.1. Брига о особама са ризиком за хроничну бубрежну болест

KDOQI водич у својој табели која приказује поделу хроничне бубрежне болести 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 бубрежну болест 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 (еЈГФ) (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.

5.2. Мере превенције хроничне бубрежне болести

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 ХББ (табела 12) [2, 5]. Мере које су свима већ познате се ипак не спроводе доследно и стриктно што су потврдиле многе студије [5, 20, 21]. Табела 12 показује да је једна од мера агресивно лечење хипертензије којим треба да се постигне и одржава циљни крвни притисак од 130/80 *mmHg* или нижи уз редовне контроле [22]. Оваком регулацијом хипертензије може да спречи или одложи појава албуминурије/протеинурије код болесника са дијабетесом, хипертензијом, али и код старих особа без дијабетеса [23, 24]. 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 [25-27].

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 наше 5,1-6,5 *mmol/l*; *HbA1c*: ~6,5%)
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 начина живота (табела 13) [12, 13]. Особама са ризиком за настанак хроничне бубрежне болести саветује се смањење телесне тежине до границе нормалног (индекс телесне масе - *BMI* 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 бубрежне болести, него и мере превенције кардиоваскуларних болести, најчешћих узрока обољевања и умирања болесника са хроничном болешћу бубрега [12].

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

1. Престанак пушења
2. Смањење телесне тежине гојазиних болесника ($BMI > 30,0 \text{ kg/m}^2$) и оних са прекомерном телесном тежином ($BMI \text{ } 25,0 \text{ kg/m}^2\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) и одржавање BMI 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 $0,8\text{--}1,0 \text{ g/kg/дан}$
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 $65\text{--}100 \text{ mmol/дан}$ 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 бубрежних болести [36]

Саветована мера	Ниво доказа
Рестрикција протеина: не препоручује се 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
Редукација 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: препоручује се код болесника са ХББ у циљу смањења кардиоваскуларног ризика	Ц
Престанак пушења: значајно доприноси успоравању напредовања бубрежне слабости и смањењу кардиоваскуларног ризика	А

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

6.1. 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 дататна 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 болести 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 напредовања 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
- Испитивање дејства лекова на функцију бубрега или компликације слабости бубрега
- Провера потенцијалне нежељене интеракције лекова

Провера спровођења хигијенско-дијететских мера

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]

6.2. 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 тачки 5.2. Поред набројаних мера код свих болесника са хипертензијом, а посебно оних са дијабетесом и хипертензијом, треба увести лечење инхибиторима конвертазе ангиотензина (*ACEI*) или блокаторима рецептора ангиотензина-2 (*AT2R*). Ренопротективно дејство ових антихипертензивних лекова који смањују дејство ангиотензина утврђено је у многим студијама [42,43]. Поред тога, код болесника са типом 1 дијабетеса треба размотрити смањење протеина у исхрани [42, 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:

1. са дијабетесом и албуминуријом 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 на дијабетесну нефропатију;
2. све болеснике са протеинуријом преко 1000 *mg /g* креатинина;
3. 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.

Нефролог ће у свим овим случајевима размотрити потребу за додатним испитивањима у циљу постављања дефинитивне дијагнозе.

6.3. Поступак са болесницима код којих је откривена микрохематурија са протеинуријом или без ње

Алгоритам 2 (Прилог) приказује поступке који се препоручују за болеснике код којих је откривена микрохематурија. Пре него што се болесник упутити 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, 44, 45]

6.4. 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/1,73m² 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,73m² код којих је откривен било који патолошки налаз у урину захтевају додатно испитивање према алгоритму 1 и 2.

6.5. Поступак са болесницима чија је ЈГФ између 30 и 59 ml/min/1,73m²

ЈГФ мања од 60 ml/min/1,73m² 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
- ACEI 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/1,73m². 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 ml/min/1,73m² 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, да би нефролог проценио да ли постоји индикација за примену агенаса стимулације 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 ACEI и/или AT2R блокатора (обавезно код болесника који не подносе ACEI 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 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 [46, 47] па се међу особама старијим од 70 година може открити ЈГФ испод $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 [48]. Међутим, особе старије од 70 година које имају ЈГФ између 30 и $59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ уз протеинурију и/или микрохематурију, као и оне које имају ЈГФ испод $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 $59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) обухватају преглед:

једанпут у шест месеци:

- крвне слике,
- урина,
- гликозе и
- креатина у серуму,

једанпут годишње:

- калијума,
- калцијума
- фосфора.

Код болесника са дијабетесом потребно је трагати за другим хроничним компликацијама дијабетеса и лечење болесника спроводити тимски.

6.6. Контрола и лечење болесника 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 слабости бубрега (табела 16).

- Болеснику се саветује ограничен унос беланчевина исхраном – 0,8 g/kg или 0,6 g/kg телесне тежине дневно у зависности од ЈГФ и стања нутриције. У прилогу се налази табела намирница са препорученом дијетом од 40 гр беланчевина.
- У зависности од поремећаја концентрације калцијума и фосфора у серуму и вредности паратхормона, нефролог ће пред дијете прописати везаче фосфата и/или метаболите витамина Д.
- Избор везивача фосфата се базира не само на основу вредности фосфора у серуму већ и на основу вредности калцијума као и присуства/одсуства кардиоваскуларних калцификација што је садржано у специфичним водичима који обрађују поремећај метаболизма минерала [49].
 - Код особа са хроничном инсуфицијенцијом бубрега и ЈГФ мањом од $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ одржавати концентрације калцијума и фосфора у серуму у границама нормалних вредности за дату лабораторију.
 - Препорука је да се лечење витамином Д, у циљу супресије повишених концентрација паратхормона, започне тек када се лабораторијски документује недостатак витамина.
 - Саветује се да се не примењују бифосфонати у лечењу особа са ЈГФ мањом од $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.
- Ако постоји анемија и искључе се други узроци осим хроничне слабости бубрега, индикована је примена препарата гвожђа и агенаса стимулације еритропоезе према важећим водичима. Терапија агенсима стимулације еритропоезе индикована је код болесника са концентрацијом хемоглобина испод 100 mg/l , а током терапије треба одржавати циљне вредности 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 агенсима стимулације еритропоезе индикује и надгледа нефролог у сарадњи са лекаром опште медицине сходно најновијим препорукама [50].

- Код болесника у четвртом стадијуму хроничне болести бубрега по потреби ће се кориговати и ацидоза пероралном применом натријум бикарбоната.
 - Перорална надокнада бикарбоната започиње се код особа са концентрацијом бикарбоната у серуму мањом од 22 mmol/l са циљем да се њихова концентрација одржи изнад 22 mmol/l , осим ако није контраиндиковано.
- У овом стадијуму треба пажљиво дозирати све лекове који се излучују путем бубрега, а посебно нефротоксичне лекове (аминогликозиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, радиографски контрасти) како је саветовано у табели 18.
- 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.
 - Болесници добијају три дозе вакцине од $40 \mu\text{g}$ против Б хепатитиса, субкутано (нула доза, први, други и шести месец). Одговор на вакцину треба проверити контролом антитела по завршеној вакцинацији.
 - Једном годишње контролише се титар антитела, а уколико је титар анти *HBs* антитела једнак и мањи од 10 IU/l планирати додатну дозу вакцине (*booster*).
- Препоручује се да се болесник имунизује против инфлуенце (сезонски) и пнеумококних инфекција иницијално и пет година касније (*booster*).

- Нефролог ће проценити у ком моменту треба болеснику урадити васкуларни приступ да би се припремио за лечење хемодијализама, перитонеумски приступ за лечење перитонеумском дијализом 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.

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

Примена *ACEI* или блокатора *AT2R* сматра се једном од најважнијих мера превенције хроничне болести бубрега код особа које болују од хипертензије и дијабетеса, као и веома ефикасна мере успоравања напредовања 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 [12] наводи препоруке како поступати са болесницима код којих се започиње лечење *ACEI* или блокаторима *AT2R* или код којих се повећава доза ових лекова. У тим случајевима треба:

- пре започињања лечења или пре повећања дозе *ACEI* или блокатора *AT2R* 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 *ACEI* или блокаторима *AT2R* треба урадити и у случајевима акутних обољења која би могла да доведу до дехидрације, а такође редовно једанпут годишње,
- у случају хиперкалијемије ($>6,0 \text{ mmol/l}$) треба прекинути примену свих нефротоксичних лекова (напр. нестероидни антиинфламаторни лекови), диуретика који задржавају калијум (амилорид, триамтерен, спиронолактон), 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 *ACEI* блокаторе ангиотензинских рецептора [36]

Терапијска мера	Ниво препоруке
Болесницима са хроничним обољењем бубрега, дијабетес мелитусом тип 1 и албуминуријом, укључити <i>ACEI</i> независно од крвног притиска	A
Болесницима са хроничним обољењем бубрега, дијабетес мелитусом тип 2 и албуминуријом, укључити <i>ACEI</i> или <i>AT2R</i>	A
<i>ACEI</i> или <i>AT2R</i> су лекови избора у лечењу протеинурије код болесника са протеинуријом и хроничним бубрежним обољењем без дијабетеса	A
<i>ACEI</i> или <i>AT2R</i> се укључују код болесника са хроничним обољењем бубрега и протеинуријом већом од 50 mg/mmol креатинина независно од присуства дијабетеса како би се спречило напредовање обољења	A
Употребу блокатора калцијумских канала треба размотрити код болесника код којих су <i>ACEI</i> или <i>AT2R</i> контраиндиковани	A

6. 8. Препорука за дозирање потенцијално нефротоксичних лекова и радиографских 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 лекова (аминогликозиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, радиографски контрасти). У табели 18 дат је предлог смањења доза за најчешће примењиване лекове у клиничкој пракси [51-56].

Табела 18. Табела примене и дозирања лекова код болесника са хроничним бубрежним болестима

Лекови	Опрез
1. Антихипертензиви: Антагонисти РААС (<i>ACE, AT2R</i> , антагонисти алдостерона, директни инхибитори ренина)	<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
2. Аналгетици Нестероидни антиинфламаторни лекови	<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 ml/min/1,73m² • Опрез код особа са ЈГФ < 15 ml/min/1,73m²
3. Антимикробни лекови	
Пеницилини	<ul style="list-style-type: none"> • У већој дози ризик од кристалурије код особа са ЈГФ < 15 ml/min/1,73m² • 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 ml/min/1,73m² • Пратити концентрацију у крви • Избежавати 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"> • Избежавати 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 • Опрезна примена када је ЈГФ < 45 ml/min/1,73m² • Сигурнији је када је ЈГФ ≥ 45

	$ml/min/1,73m^2$ <ul style="list-style-type: none"> • Обуставити код особа чије се стање нагло погоршало
5. Хиполипемии	
Статини	<ul style="list-style-type: none"> • Не очекује се токсичност за дозу симвастатина од 20 mg дневно или симвастатин 20 mg + езетимиде 10 mg дневно код особа са ЈГФ < 30 $ml/min/1,73m^2$, или на дијализи • Код особа са ЈГФ < 15 $ml/min/1,73m^2$ није примећена већа токсичност
Фенофибрат	<ul style="list-style-type: none"> • Повећавају концентрацију креатинина у серуму за око 15 $\mu mol/l$
6. Хемотерапеутици	
Цисплатин	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу када је ЈГФ < 60 $ml/min/1,73m^2$ • Избежавати када је ЈГФ < 30 $ml/min/1,73m^2$
Мелфалан	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу када је ЈГФ < 60 $ml/min/1,73m^2$
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • Смањити дозу када је ЈГФ < 60 $ml/min/1,73m^2$ • Избежавати када је ЈГФ < 15 $ml/min/1,73m^2$
7. Антикоагуланси	
Нискомолекуларни хепарин	<ul style="list-style-type: none"> • Половина дозе када је ЈГФ < 30 $ml/min/1,73m^2$ • 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 $ml/min/1,73m^2$. Користити ниже дозе и пажљиво контролисати када је ЈГФ < 30 $ml/min/1,73m^2$.
8. Остали	
Литијум	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичан • Контролисати ЈГФ и електролите два пута годишње, повремено чешће уколико особа није добро • Избежавати истовремено коришћење нестероидних антиинфламаторних лекова • Одржавати добру хидрацију посебно током других болести • Проценити добре стране лечења

Према *KDIGO* смерницама клиничке праксе за акутно оштећење бубрега [57] 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
- обустава осталих потенцијално нефротоксичних препарата
- оптимална хидрација.

У табели 19 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 19. Припрема болесника за снимање контрастом

1. Ограничена количина контраста: [56]

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

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

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

$100\text{-}150 \text{ ml/h}$ 0,9% *Na Cl* 3 сата пре процедуре и 6–8 сати 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 *mg* у четири дозе, почетак 12 сати пре процедуре) или аскорбинска киселина

Изведено из Schweiger MJ и сар. [58]

6.9. Индикације за хитно упућивање болесника нефрологу

У објављеним водичима се наводи 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 ЛГФ мање од $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ /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) [59]. Из графикана се види да је ризик већи што је ЛГФ нижа и албуминурија виша. Категорије ризика одређене комбинацијом ЛГФ и категорија албуминурије дефинисане су на основу резултата мета анализе која је обухватила 1 555 332 учесника из опште популације, оне са ризиком за настанак болести бубрега и са постојећим болестима бубрега. Циљ класификације приказане у графикону 1 је био да се болести бубрега открију што раније и да се предвиди релативни ризик за развој бубрежне инсуфицијенције или кардиоваскуларних компликација. Групе ризика су означене различитим бојама: зелено=без ризика, жуто=умерени, наранџасто=висок ризик, црвено= врло висок ризик за поменуте исходе болесника [60].

				Категорије албуминурије, mg/g уКр (mg/mmol уКр)		
				A1	A2	A3
				Нормална до повишена	Умерено повишена	Веома висока
				10-29 (< 3)	30-299 (3-29)	> 300 (> 30)
ЈГФ стадијуми, ml/min/1.73 m ²	Г1	Висока	≥ 90		мониторинг	нефролог
	Г2	Благо снижена	60-89		мониторинг	нефролог
	Г3а	Умерено до средње снижена	45-59	мониторинг	мониторинг	нефролог
	Г3б	Умерено до тешко снижена	30-44	мониторинг	мониторинг	нефролог
	Г4	Тешко снижена	15-29	нефролог	нефролог	нефролог
	Г5	Терминална бубрежна слабост	< 15	нефролог	нефролог	нефролог

Ризик од развоја бубрежног или кардиоваскуларног исхода: зелено= без ризика, жуто= умерени, наранџасто= висок ризик, црвено= врло висок ризик
уКр= концентрација креатинина у урину, ЈГФ= јачина гломерулске филтрације

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

Код особа са повишеним ризиком за настанак хроничне бубрежне слабости, као што 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 упуту 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 (пораст концентрације креатинина у серуму за више од 20% од претходне контроле)
- новооткривени болесници са ЈГФ испод 30 ml/min/1,73 m²
- погоршање или малигна фаза хипертензије
- хиперкалијемија (>7,0 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

7. 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, Culeton 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. Ђукановић Љ, Вишња Ј, Димковић Н. Препоруке за превенцију и лечење хроничне болести бубрега. У: Ђукановић Љ, Лежаић В, Димковић Н, уредници. Хипертензија и хронична болест бубрега. Монографије Академије медицинских наука СЛД 2010; 1: 149-172.
16. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME *et al.* Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. JAMA 2003; 290: 3101–314.
17. 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.
18. 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>
19. Ђукановић Љ, Лежаић В. Рано откривање болести бубрега (РОББ студија). Преглед и анализа резултата. Ин: Ђукановић Љ. и Лежаић В, уредници. Резултати студије „Рано откривање болести бубрега“ . Монографије Академије медицинских наука СЛД. Серија Б; 2009; 3:171-186.
20. McClellan WM, Ramirez SPB, Jurkovitz C. Screening for Chronic Kidney Disease: Unresolved Issues. J Am Soc Nephrol 2003; 14: S81-S87.

21. 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.
22. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter 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.
23. 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.
24. Jovanović, Djukanović Lj, Naumović R. Slowing down chronic renal failure progression with various antihypertensive agents. *Clin Nephrol* 1998; 50:390-391.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996;**11**: 2417–20.
29. 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.
30. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–1782.

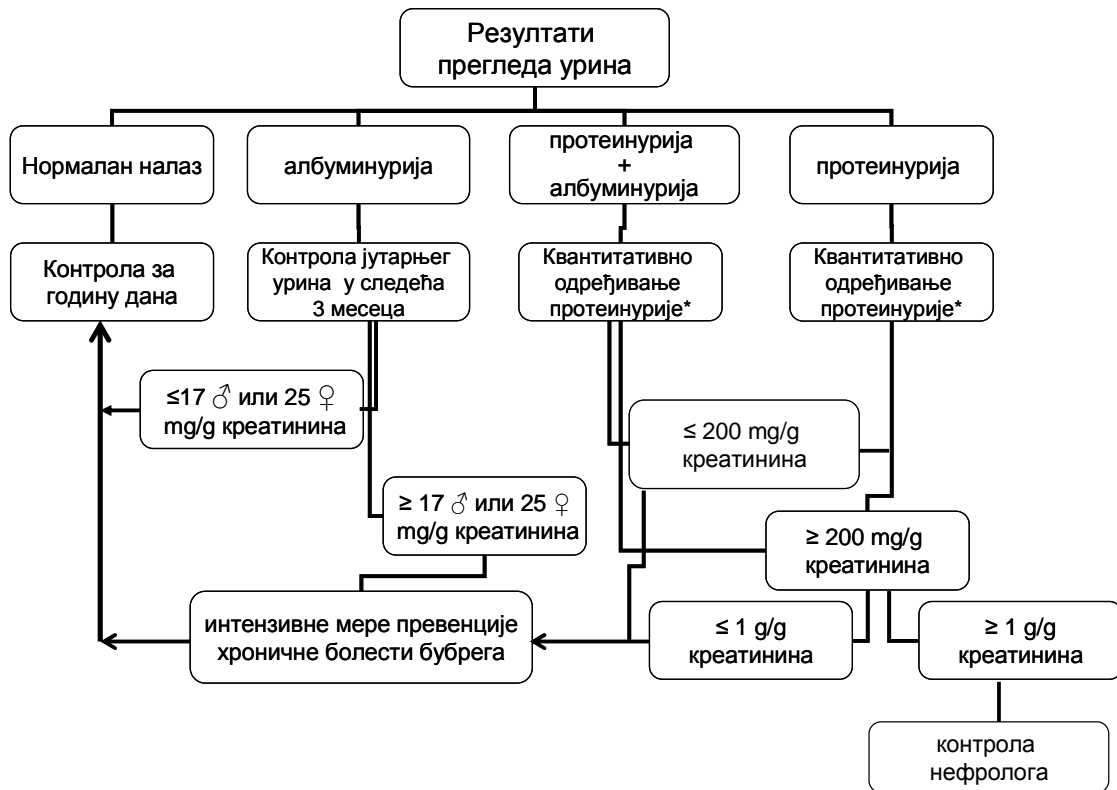
31. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1468-1474.
32. Hostetter TH. Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2004; 351: 1344-1346.
33. Foster M.C, Hwang S-J, Larson M.G. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1386–1392
34. 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.
35. Национални комитет за израду Водича клиничке праксе у Србији. Радна група за дијабетес Небојша Лалић и сар. Београд : Графика Јовчић. 2002. пп 59-61.
36. Удружење доктора породичне медицине Републике Српске. Клинички водичи у породичној медицини
http://porodicnamedicina.com/download/klinicki_vodici/Oboljenja-uriranog-trakta/HronicnaBubreznaInsuficijencija.pdf
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
41. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.

42. 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.
43. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-860.
44. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990; 263: 2475-2480.
45. Kovačević Z, Jovanović D, Rabrenović V, Dimitrijević J, Djukanović Lj. Asymptomatic microscopic hematuria in young males. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 406-412.
46. 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.
47. 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.
48. Glassock R. and Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1117– 1121.
49. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) <http://www.kdigo.org/guidelines/mbd/index.html>
50. National institute for health and clinical excellence. Anaemia management in people with chronic kidney disease. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13329/52853/52853.pdf>
51. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 38: Bipolar Disorder. 2006.
52. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431-1437.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912-921.
57. KDIGO AKI Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Intern Suppl* 2012; 2: 1-138.
58. 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.
59. Levey AS and Coresh J. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2012; 379: 165-180.
60. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28, Levey AS and Coresh J. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2012; 379: 165-80.

8. Прилог

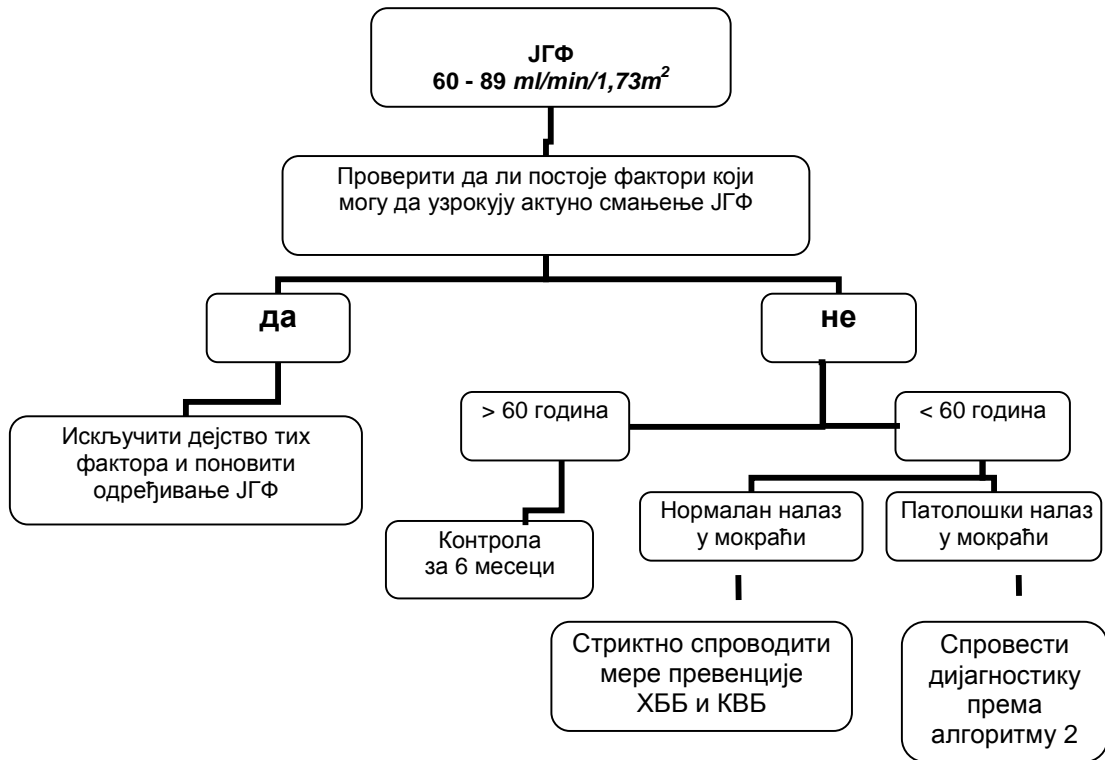
1. Алгоритам за албуминурију и протеинурију током скрининга на бубрежну болест



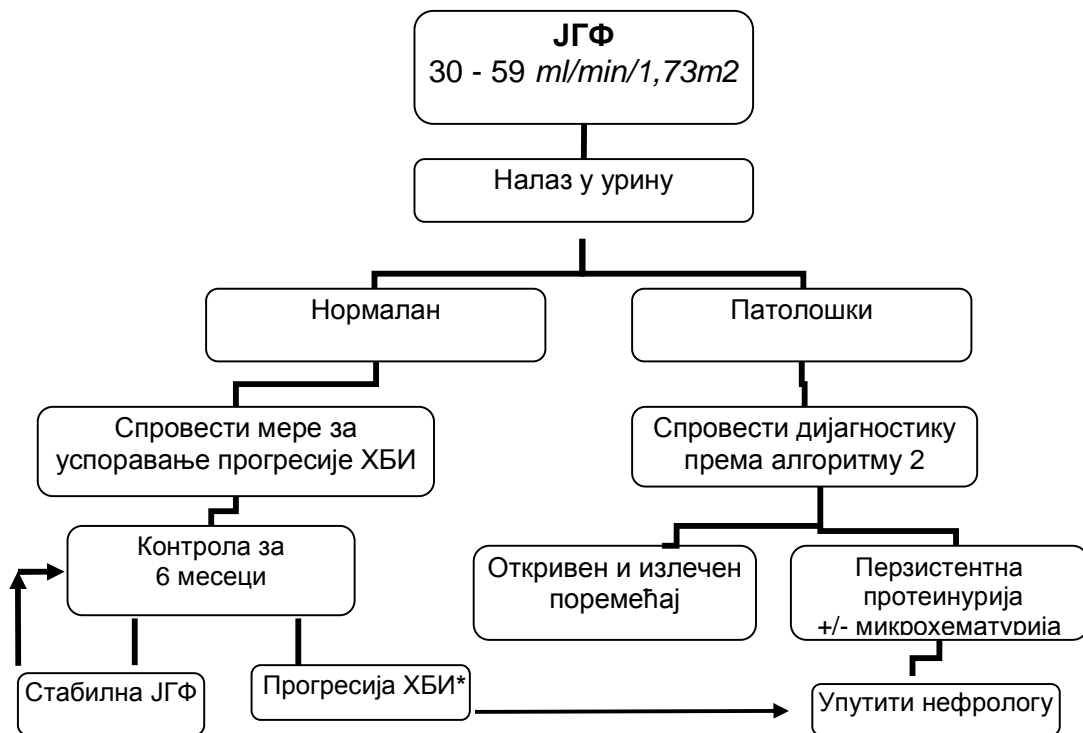
2. Алгоритам за микрохематурију током скрининга болесника на хроничну бубрежну болест



3. Дијагностички алгоритам за болеснике са ЈГФ 60-89 ml/min/1,73m²



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



5. Табела намирница и састав у 100 грама појединих намирница

Намирнице	протеини, г	масти, г	У. хидр, г	Na, мг	K, мг	Ca, мг	P, мг
Млеко и млечни производи							
Сурутка свежа	0,9	0,3	5,1	0	0	51	53
Млад крављи сир	12,4	1,0	2,7	406	85	61	134
Месо, рибе, јаја							
Пачетина	11,3	42,7	0	77	210	11	130
Пилетина	17,6	17,7	0	70	260	10	160
Свињетина	14	35	0	100	300	10	150
Ослић	17	0,3	0,1	116	370	25	194
Беланце кокошије	11	0	0	200	150	20	30
Јаје цело	13	11	0	150	150	60	225
Масти и уља							
Уље	0	99,9	0	0	0	0	0
Маргафин софт	0,1	81	0	0	0	0	0
Жита и производи							
Сојино млеко	3	2	2	0	0	20	0
Сојин сир Тофу	7,8	4,2	2,5	7	42	128	126
Кукурузно брашно	8,7	0,8	78,1	1,0	80	4	73
Пшенично бело брашно	9,8	1,2	80,1	2	140	15	110
Пиринач полиран	7	1	78	2	100	10	100
Макарони	12	2	71	5	100	15	125
Шпагети	13,6	1	84	5	160	23	120
Бели пшенични хлеб	8	2	46	500	100	10	100
Кукурузни хлеб	4,7	8,8	31	268	113	106	115
Шећери							
Шећер кристал	0	0	0	0	0	0	0
Мед	0,4	0	80	10	50	5	20
Мермелада мешана	0,1	0	69,5	18	44	35	13
Поврће							
Кељ	3,3	0,1	3,3	23	260	75	68
Купус бели	1,9	0,1	3,8	7	280	44	36
Купус црвени	1,7	0,1	3,5	32	300	53	32
Брокули	3	0,4	2,5	12	340	28	66

Грашак зелени (смрзнути)	5,7	0,4	7,5	3	190	33	90
Жуга боранија	2	0	5	0	250	40	50
Краставци	0,7	0,5	1,8	13	140	16	17
Зелена паприка	0,5	0,3	3,1	8	129	8	25
Патлиџан	1,1	0,1	2,9	26	184	12	33
Лук црвени	0,9	0	5,2	10	140	31	30
Шаргарепа	1	0	8	35	225	40	30
Кромпир	1	0	29	31	210	30	40
Воће и производи од воћа							
Грејлфрут	0	0	7	2	150	15	15
Маднarine	0,9	0	8	2	160	42	17
Боровнице	0,6	0,6	14,3	1	65	10	9
Јагоде	0,6	0	6,2	2	160	22	23
Купине	0,3	0	6,4	4	210	63	24
Крушка	0,2	0	7,6	1	94	6	7
Јабука (ољуштена)	0,3	0	11,9	2	120	4	8
Шљиве	0,6	0	9,6	2	190	11	16
Сувe шљиве	2,4	0	40,1	12	860	38	83
Лубеница	0,4	0	5,3	4	120	5	8
Компот од ананаса	0,3	0	20,2	1	94	13	5
Компот од крушке	0,4	0	20	1	90	5	5
Компот од шљива	0,4	0	17	5	80	8	8
Сок од боровнице	0,1	0	11,1	0	87	13	7
Сок од крушке	0,4	0,1	12,9	4	96	9	12
Сируп од вишње	0	0	62	0	28	1	3
Сируп од јабука	0	0	60,3	0	11	8	1