

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ

VODIČ ZA  
HEMODIJALIZU



Sarajevo 2005.



**Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo**



**Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu**



**Ljekarska / liječnička komora Kantona Sarajevo**



**JU Opća bolnica Sarajevo**



**JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo**



**JU Zavod za javno zdravstvo Kantona Sarajevo**

**predsjednik Radne grupe:**

**Zehra Dizdarević**

**članovi Radne grupe:**

**Amila Arslanagić**

**Hajro Bašić**

**Marina Bera**

**Jasmina Berbić-Fazlagić**

**Marko Bukša**

**Mustafa Čuplov**

**Faruk Dalagija**

**Mirza Dilić**

**Jovan Dimitrijević**

**Kemal Dizdarević**

**Faris Gavrankapetanović**

**Osman Durić**

**İsmet Gavrankapetanović**

**Vjekoslav Gerc**

**Mehmed Gribajčević**

**Jasmina Gutić**

**Midhat Haračić**

**Bećir Heljić**

**Zaim Jatić**

**Jasmina Krehić**

**Bakir Mehić**

**Davorka Matković**

**Alija Mulaomerović**

**Bakir Nakaš**

**Nermina Obralić**

**Enver Raljević**

**Halima Resić**

**Zoran Riđanović**

**Habiba Sallhović**

**Edina Stević**

**Slobodan Trninić**

**Hasan Žutić**

**Uređivački savjet:**

**Zehra Dizdarević**

**Mirza Dilić**

**İsmet Gavrankapetanović**

**Sekretarijat:**

**Edina Stević**

**Suada Švrakić**

**Marijana Jović**

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ  
KLINIČKOG CENTRA UNIVERZITETA U SARAJEVU

## **VODIČ ZA HEMODIJALIZU**

**Halima Resić  
Ibrahim Osmić  
Emir Avdić  
Enver Efendić  
Džana Cvijetić – Helać  
Melka Avdagić  
Vahidin Šahović**

Sarajevo 2005.

Doc. dr. sc. **Halima Resić**, docent  
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu,  
šef Centra za hemodijalizu,  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prim. dr. sc. **Ibrahim Osmić**,  
šef Satelitskog Centra za hemodijalizu Ilidža

Dr. **Emir Avdić**, spec. internista  
Centar za hemodijalizu,  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Dr. **Džana Helać - Cvijetić**, spec. internista  
Centar za hemodijalizu,  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prim. dr. **Enver Efendić**, spec. urolog,  
šef Odjela za urologiju,  
Opća bolnica Sarajevo

Dr. **Melka Avdagić**, spec. internista  
Centar za hemodijalizu,  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Dr. **Vahidin Šahović**,  
Centar za hemodijalizu,  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

## **Predgovor**

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča, u vrijeme reforme zdravstvenog sistema, kao stručna literatura će doprinijeti kvalitetnijoj dijagnostici i liječenju na svim nivoima zdravstvene zaštite. Vodiči treba da budu dostupni svim zdravstvenim radnicima, a naročito u procesu organizacije zdravstvene zaštite kroz porodičnu / obiteljsku medicinu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

S tim u vezi, a u cilju obezbjeđenja građanima zdravstvene usluge standardnog kvaliteta i jednakog sadržaja, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proceduru za definiranje jedinstvenih dijagnostičko terapijskih postupaka.

Primjena dijagnostičko terapijskih vodiča u liječenju određenih bolesti je u svijetu već opće prihvaćeni doktrinarni pristup.

U cilju praćenja savremenih doktrinarnih stavova u svijetu, formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svaki iz svoje oblasti, dali prijedloge dijagnostičko terapijskih vodiča, prilagođeni situaciji u zemlji gdje se trebaju i primjeniti.

Ovi dijagnostičko terapijski vodiči će osigurati primjenu postupaka i procedura u dijagnostici i liječenju pacijenata, a koji su komparabilni savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu i bazirani su na koncenzusima medicinskih saznanja i tehnologija.

### **Cilj dijagnostičko terapijskih vodiča je:**

- a) Razvijanje nacionalnih terapijskih vodiča za liječnike
- b) Razvijanje istraživačkih navika u prikupljanju novih saznanja, navika i prakse propisivača i potrošača
- c) Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova

- d) Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova
- e) Revizija internih edukacionih programa
- f) Revizija procedura za medicinski nadzor
- g) Interventni programi i projekti u cilju promoviranja racionalne upotrebe lijekova
- h) Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata
- i) Generiranje, identifikacija i širenje informacija o strategijama u okviru racionalne primjene dijagnostičko-terapijskih postupaka

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča će olakšati rad liječnika, a naročito liječnika porodične / obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga, koji se može financirati kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

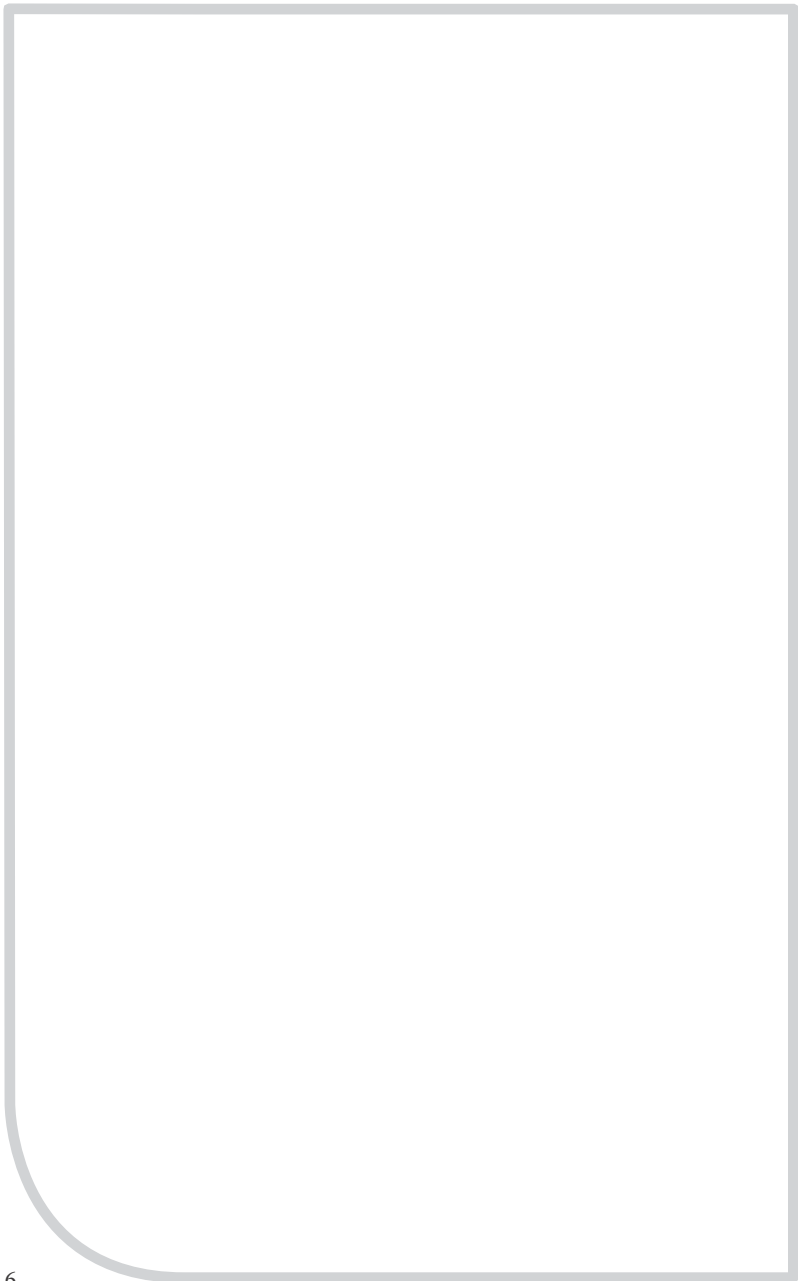
**Skupština Kantona Sarajevo je na sjednici održanoj 28.10.2004 je donijela Odluku ( Br. 01-05-23603/04 ) kojom se utvrđuju osnovni principi dijagnostike i liječenja a koji su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.**

Dijagnostičko terapijski vodiči će se obnavljati svake dvije godine sa namjerom da se aktueliziraju i inoviraju savremeni medicinski stavovi o liječenju pojedinih oboljenja.

***Prof. dr. sci. Zehra Dizdarević***  
***Ministrica zdravstva Kantona Sarajevo***

## SADRŽAJ

1. Hronično zatajenje bubrega .....	7
2. Šta je dijaliza? .....	16
3. Priprema vode za hemodijalizu .....	17
4. Antikoagulacija na hemodijalizi .....	18
5. Pristup krvnim sudovima za hemodijalizu .....	19
6. Infekcije na hemodijalizi .....	19
7. Renalna anemija .....	25
8. Renalna osteodistrofija .....	39
9. Literatura .....	57
Dodatak I - Izračunavanje JGF iz 24-satnog urina .....	
Dodatak II - Izračunavanje površine tijela .....	
Dodatak III - Hematološka metodologija .....	
Dodatak IV - Procjena depoa i funkcionalnog deficita željeza .....	





## UVOD

Hronične bubrežne bolesti predstavljaju značajan dio morbiditeta i mortaliteta u različitim zemljama. Broj bolesnika sa terminalnim stadijem hroničnog bubrežnog zatajenja (HZB) je u stalnom porastu i globalna je procjena da je u svijetu u 2003. godini bilo 1,3 miliona pacijenata na tretmanu hemodijalizom i peritonealnom dijalizom, a preko 380.000 ih živi sa transplantiranim bubregom. Većina dijaliznih pacijenata se nalazi u tri velika geografska regiona – SAD, Evropa i Japan 60%, dok je preostalih 40% u ostalim geografskim područjima.

U Bosni i Hercegovini se skoro svi pacijenti sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom liječe hroničnim hemodijalizama (HHD), dok je broj pacijenata na peritonealnoj dijalizi mali. Procenat hroničnih bubrežnih bolesnika koji se transplantiraju je, također vrlo mali.

Dijalizno liječenje je danas u BiH dostupno za sve pacijente sa terminalnim stadijem HZB bez obzira na dob, spol ili uzrok bubrežne insuficijencije.

Prema Renalnom registru BiH u 2003. godini je bilo ukupno 1650 pacijenata na hroničnom programu hemodijalize.

### 1. HRONIČNO ZATAJENJE BUBREGA

Pacijenti sa hroničnim zatajenjem bubrega predstavljaju veliki problem za javno zdravstvo. Ranim otkrivanjem i liječenjem mogu se prevenirati ili odložiti neželjeni ishodi HBZ. Raniji stadiji HBZ mogu se otkriti rutinskim laboratorijskim pretragama.

- Postojanje HZB se utvrđuje na osnovu kriterija prisustva oštećenja bubrega i jačine glomerularne filtracije-JGF, neovisno o etiologiji bolesti.

**Definicija:** *Hronično zatajenje bubrega se definira ili kao oštećenje bubrega koje traje  $\geq 3$  mjeseca ili JGF manjim od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> koje traje  $\geq 3$  mjeseca.*

*Oštećenje bubrega je definirano pristupom patoloških abnormalnosti ili markera bubrežnog oštećenja (uključujući abnormalnosti u sastavu krvi ili urina, ili abnormalnosti nađene dijagnostičko-radiološkim pretragama).*

- U pacijenata sa HZB, stadij bolesti se utvrđuje na osnovu nivoa bubrežne funkcije, neovisno o etiologiji bolesti.

**Tabela 1.** *Stadiji hroničnog zatajivanja bubrega*

Stadij	Opis	JGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Oštećenje bubrega sa normalnim ili povišenim JGF	$\geq 90$
2	Oštećenje bubrega sa blago sniženim JGF	60-89
3	Umjereno sniženje JGF	30-59
4	Jako snižena JGF	15-29
5	Krajnje zatajenje bubrega	<15 ( ili dijaliza)

## 1.1. Evaluacija i liječenje

U pacijenata sa HZB mora se izvršiti evaluacija da bi se utvrdili:

- dijagnoza (tip bubrežne bolesti),
- komorbidna stanja,
- težina bolesti (utvrđivanjem stepena bubrežne funkcije),
- komplikacije (u odnosu na nivo bubrežne funkcije),
- rizik od gubitka bubrežne funkcije,
- rizik od kardiovaskularnih bolesti.

### Liječenje HZB obuhvata:

- specifičnu terapiju (na osnovu dijagnoze primarne bolesti),
- evaluaciju i liječenje komorbidnih stanja,
- usporavanje gubitka bubrežne funkcije,
- prevenciju i liječenje kardiovaskularnih bolesti,
- prevenciju i liječenje komplikacija smanjene bubrežne funkcije,
- pripreme za potpuni prestanak bubrežne funkcije i pripreme za nadomještanje bubrežne funkcije,
- započinjanje sa nadomještanjem bubrežne funkcije (dijaliza, transplantacija), ukoliko su prisutni znaci i simptomi uremije.

Na osnovu stadija HZB se planiraju odgovarajući postupci i mjere za svakog pacijenta pojedinačno

**Tabela 2. Plan postupaka i mjera prema stadiju HZB**

Stadij	Opis	JGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Postupci-mjere*
1	Oštećenje bubrega sa normalnim ili povišenim JGF	≥90	Dijagnoza i liječenje; Liječenje komorbidnih stanja; Usporavanje napredovanja HZB; Smanjenje rizika KVB†
2	Oštećenje bubrega sa blago sniženom JGF	60-89	Procjena napredovanja HZB
3	Umjereno sniženom JGF	30-59	Procjena i liječenje komplikacija
4	Jako snižena JGF	15-29	Priprema za nadomjesnu bubrežnu terapiju
5	Krajnje zatajenje bubrega	<15 ( ili dijaliza)	Nadomjesna terapija (ako je prisutna uremija)

Pri svakoj kontroli pacijenta izvršiti pregled lijekova koje pacijent uzima i:

- prilagoditi doze lijekova prema nivou bubrežne funkcije,
- identificirati moguća neželjena dejstva lijekova na bubrežnu funkciju i na komplikacije HZB
- identificirati interrekcije lijekova,
- odrediti koncentraciju lijeka u krvi (ukoliko je to moguće).

## 1.2. Pacijenti sa povišenim rizikom za razvoj HZB

Pojedine osobe bez oštećenja bubrega sa normalnim ili povišenim stepenom glomerularne filtracije imaju povišen rizik od razvoja HZB.

- Na osnovu podataka o prisustvu kliničkih (dijabetes melitus, hipertenzija, autoimune bolesti, sistemske infekcije, infekcije urinarnog trakta, kamenci u urotaktu, niske opstrukcije urotakta, neoplazme, porodična anamneza o HZB), i sociodemografskih faktora (starija životna dob, izloženost pojedinim hemijskim ili okolišnim utjecajima), ovoj grupi pacijenata potrebno je utvrditi da li imaju povišen rizik od razvoja HZB.
- Pacijenti u kojih se nađe HZB evaluiraju i liječe se prema datim preporukama.
- Pacijenti sa povišenim rizikom, ali bez HZB se savjetuju da primjenjuju programe za smanjenje riziko faktora i da se podvrgnu periodičnim kontrolama i evaluacijama.

## 1.3. Mjerenje bubrežne funkcije

- Bubrežnu funkciju ne treba procjenjivati samo na osnovu vrijednosti uree i kreatinina u krvi. Također, pomoću Cockcroft-Gault formule ili recipročne vrijednosti kreatinina ne može se procijeniti bubrežna funkcija u slučajevima kad je stepen glomerularne filtracije  $<30$  ml/min, odnosno kada je potrebno odrediti započinjanje terapije dijalizom.
- Da bi se smanjila konfuzija u komunikaciji između ljekara opće prakse i nefrologa i da bi se ohrabrilо pravovre-

meno upućivanje pacijenta sa HZB nefrologu, **bubrežna funkcija se mora izraziti kao jačina glomerularne filtracije ( ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).**

*Izbjegavati upotrebu « dijaliznih » termina kao što su Kt/V ili sedmični klirens kreatinina.*

- ❖ Jačina glomerularne filtracije - JGF se procjenjuje jedino metodom koja je dokazana u pacijenata sa uznapredovalim zatajenjem bubrega. Prednost ima metoda izračunavanja JGF iz srednje vrijednosti klirensa uree i kreatinina. Klirens kreatinina se najbolje izračunava uz 24-satnog uzorka urina, te normaliziranog na površinu tijela od 1,73 m<sup>2</sup>.
- ❖ Validna procjena JGF je i pomoću:
  - MDRD jednadžbe (prema Modification of Diet in Renal Disease studiji),
  - Klirensa iohexola, iothalamata, EDTA, inulina,
  - Klirensa kreatinina nakon peroralnog uzimanja cimetidina.

#### **1.4 Kada pacijenta uputiti nefrologu?**

- **Upućivanje nefrologu valja razmotriti u pacijenata sa JGF <60 ml/min.**  
Obavezno uputiti pacijente sa JGF <30 ml/min.
- Ukoliko nije moguće određivanje JGF, nefrologu treba uputiti pacijente sa HZB koji u dva uzastopna mjerenja imaju kreatinin u plazmi >150 µmol/L (muškarci), odnosno >120 µmol/L (žene), što odgovara JGF od ~ 50 ml/min.  
Ovakve pacijente treba uputiti nefrologu bez obzira da li imaju neki drugi indikator HZB, kao što je npr. proteinurija.

- **Za pacijente sa JGF <60 ml/min potrebno je imati strategiju u liječenju s ciljem:**

- ❖  ***smanjenja mortaliteta i morbiditeta od HZB***

Općenito, ova strategija je ista kao i za pacijente na dijalizi - pažnja je usmjerena na liječenje bubrežne anemije, ishranu, acidobazni status, održavanje homeostaze kalcija i fosfora i kontrolu krvnog pritiska.

- ❖  ***odlaganje ili prevencija napredovanja HZB.***

Ovdje su uključene mjere specifičnog liječenja pridodatih bubrežnih bolesti, ispravno određivanje JGF i proteina u urinu, striktna kontrola krvnog pritiska, korištenje ACE inhibitora kod dijabetičara i pacijenata sa izlučivanjem bjelančevina >3 g/dan, striktna kontrola GUK-a kod dijabetičara, te modifikacija rizikofaktora (prestanak pušenja, liječenje lipidnih poremećaja, sprečavanje velikog unosa bjelančevina).

- Razmotriti upućivanje nefrologu da bi se realizirala gore navedena terapija.
- Pri JGF od 60 ml/min, kreatinin u serumu iznosi ~ 140 µmol/L u muškaraca, odnosno ~ 105 µmol/L u žena.
- Pacijenti sa JGF < 30 ml/min i sa daljnjim smanjivanjem, usprkos terapiji, trebaju biti pod nadzorom nefrologa i pravovremeno se pripremiti za stadij krajnjeg zatajenja bubrega.

- ❖  ***Pripreme pacijenta za stadij krajnjeg zatajenja bubrega***

- Izbor oblika liječenja (hemodijaliza-HD, kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza-CAPD, transplantacija bubrega prije započinjanja dijaliznog tretmana-preemptivna transplantacija ili konzervativno liječenje).
- Izbor lokacije (bolnica, kuća)

U diskusiju oko izbora trebaju biti uključeni pacijent, njegova porodica i nefrološko osoblje. Nekad je potrebna podrška psihologa i socijalnih radnika.

- Pravovremena konstrukcija odgovarajućeg krvnožilnog pristupa za dijalizu.
- Razmotriti započinjanje vakcinacije protiv Hepatitisa B. Pratiti efekte vakcinacije.
- Kada JGF padne na 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> potrebne su mjesečne kontrole pacijenta; posebnu pažnju posvetiti kontroli hipertenzije, višku tečnosti, biohemijskim poremećajima i liječenju neuhranjenosti.

Pri JGF od 30 ml/min, kreatinin u serumu iznosi ~180 µmol/L u muškaraca, odnosno 150 µmol/L u žena.

### **1.5. Kada započeti dijalizu?**

- Dijalizu treba započeti u svim slučajevima kad je JGF <15 ml/min i kad su prisutni: simptomi i znaci uremije, kad nije moguća adekvatna kontrola hidracijskog statusa ili krvnog pritiska, ili je progresivno pogoršan nutritivski status.

U svakom slučaju, dijalizu treba započeti prije nego JGF padne ispod 6 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> bez obzira na optimalnu predijaliznu njegu ili nedostatak simptoma.

- Visoko rizični pacijenti, kao npr. dijabetičari mogu imati koristi od ranijeg započinjanja dijaliznog tretmana.
- Da bi se osiguralo započinjanje dijalize prije pada JGF ispod 6 ml/min, kliničari trebaju započeti dijalizu pri vrijednostima JGF od 8-10 ml/min.



## 1.6. Izračunavanje JGF iz 24-satnog urina

$$\text{JGF} = \frac{U \text{ vol}}{2xt} \times \left( \frac{U \text{ urea}}{S \text{ urea}} + \frac{U \text{ kreat}}{S \text{ kreat}} \right) \times \frac{1,73}{PT}$$

GFR- stepen glomerularne filtracije u ml/min/m<sup>2</sup>

PT- površina tijela u m<sup>2</sup>

t - vrijeme skupljanja urina u minutama (uobičajeno 1440 minuta)

U vol - zapremina sakupljenog urina u mililitrima

U urea, U kreat = koncentracije uree i kreatinina u urinu

S urea, S kreat = koncentracije uree i kreatinina u krvi

Koncentracije uree i kreatinina i u serumu i u urinu moraju biti izražene u istim jedinicama.

## 1.7. Izračunavanje površine tijela (PT) - Gehan i George metoda

$$PT = 0,0235 \times TT^{0,51456} \times TV^{0,42246}$$

PT = površina tijela u m<sup>2</sup>

TT = tjelesna težina u kg

TV = tjelesna visina u cm

## 2. ŠTA JE DIJALIZA ?

*Dijaliza je razdvajanje (separacija) supstancija nekog rastvora difuzijom kroz membranu selektivne propustljivosti. Selektivna membrana je propustljiva za vodu i rastvorene supstancije manjih molekula, a nepropustljiva za rastvorene supstancije većih molekula i supstancije u suspenziji.*

### 2.1. Dijalizni protokol

- Standardna hemodijaliza (HD) se treba obavljati 3 x 4 sata sedmično. Čak i kada se postignu željeni standardi adekvatnosti HD ( $eKt/V \geq 1,2$ ), poželjno je da se HD obavlja 3 x 4 sata sedmično.
- HD treba da traje duže (i/ili da ih ima više) u pacijenata sa hemodinamskom nestabilnosti ili kardiovaskularnim problemima. Isto se može primijeniti na starije pacijente na HD u kojih se gore navedena stanja javljaju češće.
- Ne preporučuje se HD 2x sedmično.

### 2.2. Adekvatnost hemodijalize

- Urea je najprikladniji marker uremijskih toksina u klasi niskomolekularnih rastvora. Iz tog razloga se pomoću kinetičkog modela uree određuje tzv. adekvatnost HD koja se izražava kao ekvilibrirani  $Kt/V$  ( $eKt/V$ ).

Na osnovu dostupnih podataka minimalna propisana doza HD po svakoj dijalizi treba iznositi:

$$\text{Urea } eKt/V \geq 1,20$$

K-klirens dijalizatora ( ml/min)

V- volumen distribucije uree (ml)

t- trajanje dijalize ( u minutama ili satima)

- Beta-2-mikroglobulin je po svom kinetičkom ponašanju predstavnik srednjih molekula i peptida slične veličine, te se može koristiti kao marker takvih molekula. Da bi se poboljšalo uklanjanje srednjih molekula treba upotrebljavati sintetičke visokoprotočne (high-flux) membrane.

### **2.3. Biokompatibilnost dijaliznih membrana**

Bikarbonatna dijaliza je obavezna za sve bolesnike sa bolešnom jetrom, za djecu i za visokoprotočne dijalizne metode, a preporučuje se za sve dijalizne bolesnike.

- Treba koristiti dijalizne membrane sa najnižim stepenom aktivacije komplementa i leukocita.  
Izbjegavati dijalizne membrane koje izazivaju snažnu aktivaciju leukocita i komplementa, kao i upalne reakcije.
- U cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta pacijenata na HD treba upotrebljavati biokompatibilne visokoprotočne dijalizatore velikih pora.
- Izbjegavati korištenje dijalizatora i sistema za dijalizu sterilisanih etilen oksidom (EtO), naročito u pacijenata koji su skloni alergijskim reakcijama.
- Izbjegavati istovremenu upotrebu AN 69 membrana i medikamentoznu terapiju ACE inhibitorima zbog mogućnosti nastanka snažne hemodinamske reakcije.

### **3. PRIPREMA VODE ZA HD**

- Današnja HD zahtijeva upotrebu čiste vode koja zadovoljava minimum kriterija prema preporukama evropske farmakopeje. Međutim, danas se preporučuje upotreba ultračiste vode u konvencionalnoj i dijalizi sa visokoprotočnim membranama.

- Sistem pripreme vode za HD mora imati pretretman i reverznu osmozu (RO).  
Cijevi moraju biti tako konstruirane da je onemogućena kontaminacija bakterijama i da se lako dezinficiraju.
- Hemijska i bakteriološka čistoća vode za dijalizu se mora kontrolirati rutinski i redovno, a rezultate treba dokumentirati.
- Redovna i efikasna dezinfekcija je dio higijenskog održavanja sistema za pripremu vode za HD. Barem jedanput mjesečno treba uraditi potpunu dezinfekciju sistema za pripremu vode.
- Uspjeh svake dijalize zavisi od toga da li je tačan sastav dijalizne tekućine, te da li su svi dezinficijensi potpuno uklonjeni prije početka HD.
- Ultračista voda kod koje su bakterije i endotoksini nedetektabilni je potrebna za druge dijalizne metode kao što su on-line hemofiltracija i hemodijafiltracija.

#### 4. ANTIKOAGULACIJA NA HEMODIJALIZI

- Antikoagulantna terapija je obavezna tokom HD radi prevencije zgrušavanja krvi u vantjelesnoj cirkulaciji.
- Prilikom izbora dijalizatora treba voditi računa o individualnim razlikama u trombogenicitetu.
- U većine bolesnika kao antikoagulantno sredstvo se koristi heparin.

Međutim, u bolesnika koji imaju povećan rizik krvarenja preporučuje se korištenje niskomolekularnih heparina. Niskomolekularni heparini također poboljšavaju lipidni profil. Preporučuje se da se za sve pacijente koriste niskomolekularni heparini zbog toga što se jednostavnije doziraju i administriraju, efikasniji su u sprečavanju koagulacije na dijaliznim membranama, imaju manju lipolitičku aktivnost u odnosu na nefrakcionirani heparin, manji su gubici krvi i ne izazivaju hiperkalijemiju.

- Kod pacijenata sa povećanim rizikom krvarenja (preoperativno i postoperativno, gastrointestinalna i druga krvarenja) treba izbjegavati sistemsku antikoagulaciju. Regionalnu heparinizaciju više uopće ne treba primjenjivati zbog povećanog rizika krvarenja nakon HD.
- U slučajevima trombocitopenije inducirane heparinom treba koristiti citratnu antikoagulaciju.

## 5. PRISTUP KRVNIM SUDOVIMA NA HD

Arteriovenska (A-V) fistula (Brescia-Cimino) predstavlja «zlatni standard» za trajni pristup krvnim sudovima za HD.

Kao trajni pristupi mogu se koristiti politetrafluoretilen (PTFE) graft ili trajni tunelizirani kateteri.

Kao privremeni pristup mogu se koristiti netunelizirani kateteri (jugularni, femoralni, subklavija).

## 6. INFEKCIJE NA HEMODIJALIZI

### 6.1. Prevencija infekcija: postupci za poboljšanje odbrambenih snaga

- Da bi se smanjila osjetljivost prema infekcijama potrebno je održavati optimalnu adekvatnost HD, prevenirati i liječiti malnutriciju, održavati koncentraciju hemoglobina u optimalnim granicama, spriječiti preopterećenje željezom i koristiti dijalizne membrane sa niskim stepenom aktivacije komplementa i leukocita.

### 6.2. Prevencija infekcija: liječenje kolonizacije sa *S. Aureusom*

- Da bi se smanjio broj infekcija sa *S. Aureusom* u pacijenta na HD potrebno je:

- ❖ sve visoko rizične pacijente kao što su oni sa anamnezom o ranijoj infekciji sa *S. Aureusom* i pacijente koji se dijaliziraju putem centralnog venskog katetera testirati na nazalno kliconoštvo.
- ❖ u visoko rizičnih pacijenata treba poduzeti mjere za eradikaciju nazalnog kliconoštva na *S. Aureus*.

### **6.3. Prevencija infekcija: postupci sa vaskularnim pristupom**

- Da bi se prevenirale infekcije, kad god je to moguće vaskularni pristup treba da bude putem native arteriovenske fistule.
- Pacijent sa arteriovenskom fistulom ili graftom mora održavati dobru ličnu higijenu.
- Prije punktiranja native fistule vrši se čišćenje kože.
- Kanulacija grafta se vrši u strogo aseptičnim uslovima.
- Obavezna je obuka osoblja, na dijalizi, za punktiranje fistule.
- Plasiranje centralnog venskog katetera za HD se smatra hirurškom procedurom i izvodi ga obučeno i iskusno medicinsko osoblje u aseptičnim uslovima.
- Samo obučeno osoblje previja kateter i manipuliše njime.
- Sva uključjenja, isključenja i intervencije putem katetera se izvode u aseptičnim uslovima od strane obučenog osoblja na dijalizi. Pacijentu se stavlja hirurška maska.
- Kateteri za dijalizu se koriste samo za HD i srodne procedure (plazmaferezu, hemodijafiltraciju). Ne koristiti ove katetere u svrhu davanja ostale terapije.

#### 6.4. Liječenje infekcija vaskularnog pristupa

- Lokalna infekcija native arteriovenske fistule bez temperature i bakterijemije se liječi odgovarajućim antibiotikom najmanje dvije sedmice.
- Infekcija native arteriovenske fistule sa temperaturom i/ili bakterijemijom se liječi odgovarajućim antibiotikom datim intravenskim putem najmanje 4 sedmice (i duže u slučaju prisustva metastatskih infekcija). Mjesto punkcije fistule se mora mijenjati.
- U slučaju inficiranih tromba i/ili septičke embolizacije potrebna je ekscizija fistule.
- Infekcije grafta se liječe odgovarajućim antibiotikom datim intravenskim putem u trajanju od 2 do 4 sedmice ovisno o prisustvu bakterijemije. Kod ovih infekcija obično je potrebna hirurška intervencija.
- Inficirani netunelizirani privremeni centralni venski kateter treba odstraniti i poslati na ispitivanje: kultura i antibiogram.
- Infekcija izlaza tuneliziranog katetera se liječi odgovarajućim antibiotikom dvije sedmice, odnosno 4 sedmice u slučaju bakterijemije.
- Ako su znaci infekcije tunelskog trakta prisutni duže od 36 sati, kateter treba odstraniti.
- Ako kateter nije uklonjen uprkos bakterijemiji, potrebno je primijeniti osim parenteralne terapije i lokalnu antibiotiku terapiju nakon svake HD.
- Prije započinjanja antibiotske terapije kod infekcija vaskularnog pristupa obavezno se uzmu dvije odvojene hemokulture iz periferne vene.
- Meticilin i njegovi derivati su antibiotici prvog izbora. Vankomicin se daje u bolničkim uslovima, kao i u zemljiama sa povišenom incidencom pojave meticilin rezistentnih stafilokoka (MRSA) i kod poznatih MRSA kliconoša.

Kod teško bolesnih ili imunokompromitiranih pacijenata mogu se koristiti cefalosporini treće ili četvrte generacije kao empirijska dodatna zaštita od Gram negativnih bakterija (npr. *Pseudomonas aeruginosa*).

## **6.5. Prevencija i liječenje tuberkuloze u pacijenata na HD**

- Tuberkulinski test (PPD) treba uraditi kod svih visoko rizičnih pacijenata (imunokompromitirani, neuhranjeni).
- Ne može se isključiti TBC ako je PPD negativan.
- Sve dijalizne pacijente sa neobjašnjivom temperaturom, gubitkom težine, anoreksijom, hepatomegalijom, neobjašnjivim plućnim infiltratima, pleuralnim izljevima, ascitesom ili limfadenopatijom treba energično ispitati na prisustvo aktivnog tuberkuloznog fokusa.
- Preporučuje se profilaksa TBC kod pacijenata na HD sa pozitivnim PPD testom.
- Razmotriti primjenu preventivne terapije kod pacijenata sa negativnim PPD, koji su bili u kontaktu sa pacijentima sa klinički aktivnom TBC.
- Principi liječenja TBC u općoj populaciji se primjenjuju i u liječenju dijaliznih pacijenata. Međutim, nema kontroliranih studija u pogledu optimalnog režima liječenja TBC u HD pacijenata. Potrebna je modifikacija doze većine antituberkulotika za pacijente na HD.

## **6.6. Prevencija i liječenje Hepatitisa B i C i HIV u pacijenata na HD**

- Odrediti markere na hepatitis B svim pacijentima koji započinju HD ili su premješteni iz drugog centra, bez obzira da li su vakcinisani protiv hepatitisa B.
- Određivanje markera ponavljati svako 3-6 mjeseci, ovisno o prevalenci hepatitisa B u datom centru za HD.



- Odrediti antitijela na hepatitis C svim pacijentima koji započinju HD ili su premješteni iz drugog centra.
- Određivanje antitijela na hepatitis C treba ponavljati najmanje svakih 6 mjeseci.
- Screening na hepatitis C se radi ELISA metodom i potvrđuje nekim specifičnijim testom (RIBA).
- Screening na HIV infekciju se radi u svih pacijenata koji započinju HD ili su premješteni iz drugog Centra, nakon informativnog pristanka na testiranje. Daljnje rutinsko testiranje pacijenata na HD se ne preporučuje.
- Preporučuje se striktna primjena univerzalnih mjera protiv virusne transmisije u svim HD centrima, uključujući:
  - ❖ čišćenje i dezinfekciju instrumenata, dijaliznih mašina i okolnih površina nakon svake HD;
  - ❖ zabrana razmjene predmeta, stvari, hrane između pacijenata;
  - ❖ često pranje ruku i upotreba jednokratnih rukavica;
  - ❖ upotrebu zaštitnih naočala i zaštitne maske za lice.
- HBs Ag pozitivne pacijente dijalizirati u odvojenim prostorijama i na odvojenim dijaliznim aparatima.
- U centrima sa visokom prevalencom hepatitisa C preporučuje se, uz primjenu univerzalnih mjera, odvajanje hepatitis C pozitivnih pacijenata u posebna područja, sa odvojenim osobljem.
- U zdravstvenih radnika i pacijenata koji nisu adekvatno odgovorili na vakcinaciju protiv hepatitisa B (non-responderi) se odmah nakon akcidentalne inokulacije virusa preventivno provodi pasivna ili pasivno aktivna imunizacija.
- Osoblju na HD akcidentalno izloženom HIV-u se preporučuje davanje AZT, lamivudina i inhibitora proteaze.

- Aktivna imunizacija protiv hepatitisa B se provodi u svog osoblja na HD.
- Mogu se primijeniti 0-, 1-,6- mjesečni ili 0-,1, 2- i 12-mjesečni protokol vakcinacije.
- Preporučuje se praćenje titra antitijela kod cijelog osoblja. U osoba kod kojih se ne razvije zaštitni titar antitijela ( 30 mIU/ml) daje se dodatna doza vakcine.
- Pacijenti sa progresivnim zatajenjem bubrega se trebaju vakcinisati protiv hepatitisa B, po mogućnosti prije započinjanja dijaliznog tretmana.
- Pacijente na HD koji nisu prethodno vakcinisani protiv hepatitisa B treba vakcinisati.
- Preporučuje se testiranje na antiHBs 1-2 mjeseca nakon završetka kompletne primarne serije vakcine, te ponovo nakon 6-12 mjeseci, ovisno o incidenci hepatitisa B u tom centru. Ako pacijent nije razvio zaštitni titar antitijela ( 30 mIU/ml) daje se dodatna doza vakcine. Daljnja testiranja se rade svakih 6 mjeseci. Preporučuje se booster doza ako je titar antiHBs manji od 10 mIU/ml.
- Pacijentima koji su kandidati za transplantaciju bubrega, a imaju biopsijom dokazani hronični hepatitis B daje se interferon alfa i/ili lamivudin da bi se inhibirala replikacija hepatitisa B virusa.
- Razmotriti davanje interferona alfa pacijentima koji čekaju na transplantaciju bubrega, a imaju biopsijom dokazan hronični hepatitis C.

#### **6.7. Preporuke za vakcinaciju pacijenata na HD (izuzimajući vakcinu protiv hepatitisa B)**

- Preporučuje se polisaharidna vakcina protiv *Pneumococcus pneumoniae*, posebno u starijih pacijenata. Preporučuje se i revakcinacija nakon 5 godina.
- Preporučuje se vakcinacija protiv gripe svake godine prije početka sezone gripe.

- Pacijenti na HD mogu dobiti vakcinu protiv difterije i tetanusa prema preporukama koje važe za zdrave osobe.

## 7. RENALNA ANEMIJA

### 7.1. Evaluacija anemije

- Svi pacijenti sa hroničnom anemijom udruženom sa hroničnim zatajenjem bubrega (HZB) moraju se ispitati zbog mogućeg liječenja, neovisno o stadiju bubrežne bolesti i o potrebi za nadomještanjem bubrežne funkcije (hemodijaliza -HD, peritonealna dijaliza-PD, transplantacija-Tx).

Postupak za dijagnosticiranje anemije započeti kod pacijenata sa HZB u kojih je koncentracija hemoglobina (Hb) pala ispod 2 standardne devijacije (-2 SD) prosječnih vrijednosti za normalnu populaciju, odnosno ako je koncentracija Hb:

- ✓ <115 g/L u žena
- ✓ <135 g/L u muškaraca
- ✓ <120 g/L u muškaraca starijih od 70 godina.
- ✓ U pacijenata sa HZB mora se kompletirati inicijalna klinička i laboratorijska procjena anemije prije odluke o započinjanju liječenja sa nekim od agenasa koji stimuliraju eritropoezu (Erythropoiesis-stimulating agent-ESA, odnosno eritropoetin), da bi se procijenili i ostali mogući uzroci anemije koji se eventualno superponiraju na relativni nedostatak eritropoetina u ovih pacijenata.

**Za dijagnozu anemije koriste se sljedeći parametri:**

- koncentracija hemoglobina (Hb)- za utvrđivanje stepena anemije,

- eritrocitni indeksi (srednji volumen eritrocita- MCV i srednji eritrocitni hemoglobin- MCH) za utvrđivanje tipa anemije,
- apsolutni broj retikulocita - za utvrđivanje eritropoetske aktivnosti,
- koncentracija feritina u plazmi/serumu - za utvrđivanje depoa željeza,
- nivo funkcionalnog željeza raspoloživog za eritropoezu mjerenjem:
  - postotka hipohromnih eritrocita (HRC)
  - saturacije transferina u plazmi/serumu (TSAT)
  - sadržaja hemoglobina u retikulocitima (CHR),
- C - reaktivni protein u plazmi/serumu (CRP) - za utvrđivanje inflamacije.

U pacijenata na dijalizi procijenjuje se i učestalost dijaliznog tretmana i primljena doza dijalize.

Ako je, nakon inicijalne kliničke i laboratorijske procjene indicirano, mogu se uraditi i dodatne pretrage kao što su:

- utvrđivanje okultnog gastrointestinalnog gubitka krvi,
- određivanje koncentracije vitamina B12 u serumu i koncentracije folata u eritrocitima,
- određivanje intaktnog parathormona (PTH) u serumu/plazmi,
- diferencijalna krvna slika i trombociti,
- testovi hemolize (vrijednosti haptoglobina u plazmi/serumu, laktat dehidrogenaza-LDH, bilirubin, Coombsov test),
- elektroforeza bjelancevina u plazmi/serumu i/ili u urinu,
- serumski aluminij,
- elektroforeza hemoglobina i pregled koštane srži u izabranim slučajevima.

## 7.2. Dijagnoza renalne anemije

- Anemija je najvjerojatnije nastala usljed deficita eritropoetina ako:
  - o postoji signifikantno oštećenje bubrežne funkcije, i ako
  - o nema drugog uzroka anemije osim HZB otkrivenog tokom postupka.

## 7.3. Ciljevi u liječenju anemije

- Općenito, pacijenti sa HZB moraju održavati ciljne vrijednosti Hb  $>110$  g/L (odnosno hematokrit-Hct na  $>33\%$ ) - ili dostići te ciljne vrijednosti unutar 4 mjeseca od početka liječenja (bez obzira na godine, spol, etničko porijeklo).
- Pacijenti koji na početku liječenja imaju izrazito niske vrijednosti Hb trebaju dostići ciljne vrijednosti što je moguće prije.
- Pacijentima na HD, koncentracija Hb se određuje iz uzorka krvi uzetog prije dijalizne sesije.
- Tačnu ciljnu vrijednost koncentracije Hb veću od 110 g/L treba definirati za svakog pacijenta pojedinačno, uzimajući u obzir pol, godine, etničko porijeklo, aktivnosti i komorbidna stanja. Za pacijente na HD nisu poželjne predijalizne koncentracije Hb od oko 140 g/L zbog rizika vezanih za učinke postdijalizne hemokoncentracije.
- Optimalne ciljne vrijednosti Hb se mogu razlikovati u pacijenata sa značajnim komorbidnim stanjima:
- Ne preporučuje se koncentracija Hb od 120 g/L u pacijenata sa teškom kardiovaskularnom bolešću (definiranom kao NYHA stadij III ), osim ako kontinuirani teški simptomi (npr. angina) ne diktiraju drugačije.

- Preporučuje se oprezan pristup kod dijabetičara, posebno u onih sa perifernom vaskularnom bolešću (ako je Hb > 120 g/L)
- Pacijenti sa hroničnom hipoksemičnom plućnom bolešću mogu imati koristi od većih ciljnih vrijednosti Hb.
- Ciljne vrijednosti Hb preporučene u ovom vodiču ne mogu se uzeti kao ciljne u pacijenata koji su liječeni transfuzijama krvi.
- Pacijent sa HZB treba biti u ravnoteži željeza, ili imati dovoljno željeza da održi (ili dostigne) koncentraciju Hb >110 g/L (odnosno Hct ≥ 33%).
- Kako bi se dostigle i održavale ciljne vrijednosti Hb, treba ordinirati dovoljnu količinu željeza da se postignu sljedeći ciljni parametri kod svih pacijenata:
  - serumski feritin > 100 µg/L
  - postotak hipohromnih eritrocita <10% (ili saturacija transferima-TSAT >20% ili sadržaj Hb u retikulocitu-CHR >29 pg/ćeliji).

U praksi, da bi se postigli ovi minimalni preporučeni kriteriji, potrebno je za cilj imati sljedeće vrijednosti:

- serumski feritin 200-500 µg/L
- procenat hipohromnih eritrocita <2,5% (ili TSAT 30-40%, ili CHR~ 35 pg/retikulocitu).

#### **7.4. Liječenje anemije eritropoetinom**

Liječenje renalne anemije eritropoetinom je veoma efikasno i dokazana je njegova učinkovitost na ublažavanju simptoma i komplikacija anemije.

Eritropoetin se daje svim pacijentima sa HZB kod kojih su vrijednosti Hb trajno (npr. izmjerene dva puta u toku dvije sedmice uzastopno) ispod 110 g/L ( hematokrit < 33%), i ako su svi ostali uzroci anemije isključeni. Ovo se podjednako odnosi na:

- pacijente sa HZB (stadiji 1-5) koji su razvili anemiju
- pacijente sa HZB stadij 5 koji se liječe HD ili PD
- transplantirane pacijente sa HZB i anemijom
- Preporučeni put davanja eritropoetina ovisi od toga koja se grupa pacijenata liječi njime, kao i od vrste eritropoetina.
- Za pacijente na HD prednost ima intravenska (i.v.) primjena zbog komfora i ugodnosti pacijenta, ali se subkutanim (s.c.) davanjem značajno smanjuje potrebna doza eritropoetina.
- Pacijentima sa HZB koji ne idu na dijalizu preporučuje se subkutano (s.c.) davanje epoetina beta zbog ekonomskih i praktičnih razloga.
- Epoetin alfa (Eprex, Erypo) nije licenciran za s.c. davanje u većini evropskih zemalja (uključujući sve članice Evropske Unije ) zbog rizika od izolirane aplazije eritrocita (engl. pure red cell aplasia-PRCA).
- Darbepoetin alfa se može davati i i.v. i s.c. putem, bez prilagođavanja doze u svih pacijenata sa HZB. Za pacijente na HD lakši je i.v. put, dok se u ostalih preferira s.c.put.
- Za pacijente na PD ne preporučuje se intraperitonealni put davanja zbog slabe bioraspodjelivosti eritropoetina.
- Na učestalost davanja eritropoetina utječe nekoliko faktora, uključujući dozu, put davanja, fazu liječenja, vrstu eritropoetina, grupu pacijenata koja se tretira.
- Pacijentima na HD se i.v. putem daju i epoetin alfa i epoetin beta, tri puta sedmično i u fazi korekcije i u fazi održavanja. Činjenice ne podržavaju i.v. upotrebu epoetina alfa i beta od jedanput sedmično. Međutim, kod pojedinih pacijenata na HD, može se smanjiti učestalost davanja epoetina beta s.c. putem na jedanput ili dva puta sedmično.

- Pacijentima sa HZB koji nisu na dijalizi, pacijentima na PD i transplantiranim pacijentima epoetin beta se daje s.c. putem tri puta sedmično tokom faze korekcije, potom jedanput sedmično u fazi održavanja.
- U fazi korekcije darbepoetin alfa se daje 1x sedmično i.v. ili s.c. pacijentima na HD, a 1x sedmično s.c. pacijentima sa HZB koji nisu na dijalizi, pacijentima na PD i transplantiranim pacijentima.
- U fazi održavanja darbepoetin alfa se može davati i rjeđe (npr. svake 2-4 sedmice) ili s.c. ili i.v. pojedinim izabranim pacijentima.
- Pacijentima koji su prethodno primali 1x sedmično epoetin alfa ili beta s.c. putem, darbepoetin alfa se može dati jedanput u dvije sedmice s.c. ili i.v.
- Početna doza eritropetina potrebna za korekciju anemije ovisi o nekoliko činioca kao što su stepen anemije i dodatni uzroci anemije.
- Početna doza eritropoetina je 20-30% veća od doze održavanja.
- Doza eritropoetina se titrira prema nivou Hb.
- Tokom korekcionne faze, Hb se kontroliše svako 2-4 sedmice. U početku, stepen povećanja Hb treba biti 10-20 g/L mjesečno. Povećanje vrijednosti Hb <10 g/L ukazuje na potrebu za povećanjem ukupne sedmične doze za 25%. Nepoželjno je povećanje HB >20 g/L mjesečno; tada je potrebno privremeno prekinuti terapiju eritropoetinom ili smanjiti ukupnu sedmičnu dozu za 25-50%.
- U fazi održavanja, kada se vrijednosti Hb stabiliziraju, potrebno je praćenje vrijednosti Hb svako 1-2 mjeseca, pa i rjeđe u pacijenata sa HZB koji nisu na dijalizi. Promjena vrijednosti Hb >10 g/l ukazuje na potrebu povećanja ili smanjenja ukupne sedmične doze za 25%, ili na povećanje ili smanjenje učestalosti davanja ovisno o vrsti eritropoetina.



- Potrebno je češće praćenje vrijednosti Hb u pacijenata sa normaliziranim ciljnim vrijednostima Hb, kao i kod pacijenata sa interkurentnim bolestima.
- Pacijentima sa HZB potrebno je, posebno tokom uvođenja terapije redovno kontrolirati krvni pritisak, sve dok se ne dostignu ciljne vrijednosti Hb.

Ciljne vrijednosti krvnog pritiska su iste i za pacijente koji dobijaju i one koji ne dobijaju eritropoetin.

Mogu se koristiti jedna ili više strategija u rješavanju porasta krvnog pritiska vezanog za terapiju eritropoetinom:

- Pacijentima na HD može se pojačati ultrafiltracija da bi se smanjio ekstracelularni volumen. Ipak, posebnu pažnju pri primjeni ultrafiltracije treba obratiti u pacijenata u kojih su predijalizne vrijednosti Hb u normalnom rasponu.
- Ponekad je potrebno uvesti antihipertenzivnu terapiju, odnosno povećati već postojeću u svih pacijenata sa HZB.
- Može se smanjiti doza eritropoetina, osobito ako je došlo do naglog porasta koncentracije Hb.
- Svim pacijentima na HD se uobičajeno prati funkcioniranje krvnožilnog pristupa. Nije potreban pojačan nadzor u pacijenata koji primaju eritropoetin. Ipak, postoje podaci o povećanom riziku tromboziranja politetrafluoretilenskog - PTFE grafta u pacijenata sa normaliziranim vrijednostima Hb.
- Dijalizni protokol tokom terapije eritropoetinom ne treba mijenjati osim ako signifikantno nisu povećani potencijalni nusfekti te terapije kao što su glavobolja, grčevi, gubitak klirensa dijalizatora i hiperkalijemija. Također, nema potrebe za povećanjem heparinskih antikoagulanasa tokom terapije.

## 7.5. Liječenje anemije željezom

- Svi pacijenti sa HZB koji imaju renalnu anemiju, bez obzira da li su na dijalizi ili nisu, i započinju liječenje sa eritropoetinom, također moraju primati i preparate željeza da bi održali, odnosno dostigli ciljne vrijednosti. Dijalizni bolesnici obično imaju veće potrebe za željezom nego oni koji nisu na dijalizi.
- U pacijenata sa HZB optimalan je i.v. put primjene željeza, jer se peroralno uneseno željezo slabo resorbuje kod uremičnih osoba.
- Ne postoji definitivna preporuka u svezi sa učestalošću davanja terapije željezom.
- Optimalna doza intravenski primijenjog željeza je 25-150 mg /sedmično u prvih šest mjeseci terapije eritropoetinom.
- Svim pacijentima sa HZB se mora procijeniti status željeza.
- Vrijednosti feritina se koriste za određivanje depoa željeza.
- Procenat hipohromnih eritrocita- HRC je najbolje mjerilo funkcionalnog deficita željeza (engl. Functional iron deficiency-FID). Za procjenu FID-a može se koristiti i saturacija transferina- TSAT . Sadržaj Hb u retikulocitima-CHR < 29 pg, također ukazuje na FID.
- U pacijenata sa HZB koji imaju stabilne vrijednosti Hb i ne primaju eritropoetin, depoe željeza treba određivati svakih 2-6 mjeseci. Opadanje koncentracije Hb i/ ili smanjenje srednjeg volumena eritrocita-MCV ukazuje na potrebu za daljnim pretragama.
- Tokom uvođenja i titracije terapije eritropoetinom status željeza treba provjeravati svakih 4-6 nedjelja u pacijenata koji nisu primali željezo intravenskim putem, a svako 1-3 mjeseca u pacijenata koji su primali i.v. željezo, sve dok se ne dostignu ciljne vrijednosti Hb.

- Nakon što se dostignu ciljne vrijednosti Hb, status željeza treba provjeravati svako 1-3 mjeseca.
- Pretrage o statusu željeza treba izvesti najranije sedam dana nakon završetka terapije sa intravenskim željezom (u dozi većoj od 100 mg).
- Kada biramo preparat željeza, treba razmotriti profil podnošljivosti različitih pripravaka.
- Općenito se željezo - sukroza smatra najsigurnijim oblikom za i.v. primjenu, zatim slijedi željezo-glukonat.
- Zbog rizika od po život opasnih, odnosno ozbiljnih akutnih reakcija vezanih za intravensku primjenu željezo-dekstrana, ovaj preparat se općenito ne preporučuje.
- Ako se ipak koristi željezo-dekstran, potrebno je dati test dozu. Nadalje, potreban je poseban oprez prilikom davanja ovog preparata pacijentima sa višestrukim alergijama/ intolerancijom na lijekove.

## 7.6. Optimiziranje dijalize u liječenju anemije

- Dijaliza mora biti optimizirana da bi se osiguralo efikasno liječenje renalne anemije. Da bi učinak eritropoetina bio maksimalan,  $eKt/V$  mora biti  $>1,2$  na programu HD od 3x sedmično, odnosno  $>1,8$  na sedmičnom programu PD.
- Primarno se optimizira konvencionalna dijaliza, prije nego što se razmotre alternativni oblici kao što su pojačan konvektivni tretman, cjelonoćne dijalize ili svakodnevne kraće dijalize.

## 7.7. Liječenje anemije vitaminima i ostalom adjuvantnom terapijom (osim željeza)

**Definicija:** *Adjuvantna terapija je definirana kao oblik terapije koji može pomoći u optimiziranju pacijentovog odgovora na liječenje eritropoetinom.*

- Izuzimajući željezo i farmakološke doze nekih vitamina, dobrobit od adjuvantne terapije nije jasno utvrđena, te se ona ne preporučuje u rutinskoj kliničkoj praksi. Međutim, neki oblici adjuvantne terapije donose dobrobit pojedinih pacijentima.
- U pacijenata sa HZB rutinske, niske doze vitaminskih pripravaka ne povećavaju nivo Hb.  
Međutim, terapijske doze specifičnih vitamina mogu poboljšati kontrolu anemije, ako se kombinuju sa eritropoetinom.
  - ❖ Liječenje vitaminom E može smanjiti oksidativni stres udružen sa rezistencijom na liječenje eritropoetinom. Pojedinačna peroralna doza vitamina E od 1200 IU data 6 sati prije HD sesije zajedno sa intenzivnim davanjem željeza i.v. putem može dugoročno zaštititi od bolesti vezanih za oksidativni stres.
  - ❖ Korekcija poremećenog statusa vitamina C može smanjiti rezistenciju na eritropoetin (hiporesponsivnost) i naglasiti učinak vitamina E. Liječenje visokim dozama i.v. datog vitamina C zahtijeva pomno praćenje.
  - ❖ Pacijentima na HD koji primjenjuju odgovarajuću miješanu ishranu (dijetu), općenito nije potrebna rutinska nadoknada folne kiseline ili vitamina B12.
- Subpopulacija pacijenata sa HZB (oni na HD) mogu imati dobrobit od dodavanja karnitina, ali se ovaj oblik adjuvantne terapije ne preporučuje za opću ili rutinsku upotrebu.
- U nekih pacijenata se može koristiti terapija androgenima za stimulaciju eritropoeze.

- ❖ U muškaraca starijih od 50 godina koji se nalaze na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi-CAPD, davanje nandrolon dekaonata intramuskularnim putem u dozi od 200 mg 1x sedmično, može ublažiti simptome anemije i dovesti do poboljšanja nutritivskog statusa.
  - ❖ Zbog rizika od ozbiljnih nuspojava androgeni se manje koriste u ostalih pacijenata sa HZB.
- Redukovani glutation i ostali oblici antioksidantnog liječenja mogu smanjiti rezistenciju na eritropoetin putem smanjenja oksidativnog stresa.

### **7.8. Liječenje anemije poboljšanjem ishrane**

- Obavezno pratiti nutritivski status pacijenata sa HZB jer su to visokorizični pacijenti za razvoj proteinsko-energetske malnutricije (PEM). Adekvatna ishrana i adekvatna dijaliza su od ključnog značaja u liječenju PEM-a kod pacijenata sa HZB.

### **7.9. Liječenje anemije transfuzijama krvi**

- U pacijenata sa HZB transfuzije eritrocita moraju se izbjeći koliko je god to moguće, posebno kod onih koji čekaju na transplantaciju bubrega.
- Transfuzije ne treba davati osim ako pacijent ima:
- ❖ simptomatsku anemiju (umor, angina, dispnea) i/ili udružene riziko faktore (dijabetes, srčanu insuficijenciju, koronarnu bolest, arteriopatiju, stariju dob),
  - ❖ akutno pogoršanje anemije zbog gubitka krvi (krvarjenja ili hirurški zahvati) ili hemoliza,

- ❖ teška rezistencija ili hiporesponsivnost na eritropoetin zbog prisustva hematološkog oboljenja ili teške inflamatorne sistemske bolesti.

## 7.10. Nedostatan odgovor na liječenje

- Sumnja se da postoji rezistencija na eritropoetin ako pacijent ne dostigne ciljne vrijednosti Hb, iako prima više od 300 IU/kg/sedmično (~ 20000 IU sedmično) epoetina ili 1,5 µg/kg darbepoetina alfa (~100 µg/sedmično), ili ako stalno ima potrebu za tako visokim dozama da bi se održale ciljne vrijednosti.
- Najčešći uzroci nedostatnog odgovora na eritropoetin su apsolutni ili relativni deficit željeza i upalna stanja.

Mora se provjeriti komplijansa kod pacijenata koji sami sebi daju eritropoetin.

Sljedeća stanja mogu izazvati jasnu rezistenciju na eritropoetin:

- ❖ hronični gubitak krvi,
- ❖ hiperparatireoidizam/ osteitis fibrosa,
- ❖ aluminijska toksičnost,
- ❖ hemoglobinopatije (npr. alfa i beta talasemija, anemija srpastih stanica),
- ❖ deficit vitamina (npr. folata ili B12 vit.),
- ❖ multipli mijelom, mijelofibroza,
- ❖ ostali maligniteti,
- ❖ malnutricija,
- ❖ neadekvatna dijaliza,
- ❖ neželjeni učinci nekih lijekova (npr. citostatika i imunosupresiva, ACE inhibitora).

Ova stanja treba procijeniti i ako su reverzibilna, liječiti.

Ako pacijent nema niti jedno od gore navedenih stanja, potrebno je detaljno ispitivanje anemije rezistentne na eritropoetin, uključujući i konsultaciju hematologa.

### 7.11. Izolirana aplazija eritrocita izazvana antitijelima

Postoji jaka sumnja na izoliranu aplaziju eritrocita ukoliko pacijent liječen eritropoetinom  $\geq 4$  sedmice ima:

- ❖ iznenadan, brz pad koncentracije Hb od 5-10 g/L sedmično, uprkos redovnom primanju terapije ili su potrebne 1-2 doze eritrocita sedmično da bi se održao nivo Hb, i
- ❖ normalan broj leukocita i trombocita, i
- ❖ broj retikulocita  $< 10 \times 10^9 /L$ .

Da bi se potvrdila dijagnoza izolirane eritrocitne aplazije zbog prisustva antieritropoetinskih antitijela potrebno je prisustvo sljedećeg:

- ❖ **teška, neregenerativna anemija,**
- ❖ **prisustvo eritroidne hipoplazije u aspiratu koštane srži sa:**
  1. normalnom celularnošću,
  2. manje od 5% eritroblasta,
  3. prisustvom bloka u maturaciji prekursora eritrocita,
- ❖ **nalaz antieritropoetinskih antitijela u serumu pacijenta.**

Ako je potvrđena izolirana aplazija eritrocita posredovana antitijelima treba prekinuti sve oblike terapije eritropoetinom i razmotriti upotrebu imunosupresivnih lijekova. Transfuzije krvi davati pacijentima sa komplikacijama i/ili teškom anemijom.

## 7.12. Hematološka metodologija

Prije nego što preduzmemo mjerenja različitih parametara potrebnih za dijagnozu i liječenje anemije, trebamo uzeti u obzir sljedeće odrednice hematološke metodologije:

- Određivanje koncentracije Hb MORA imati prednost nad određivanjem hematokrita. Koncentracija Hb je primarni parametar koji možemo direktno odrediti, jer je to međunarodni standard i na njega ne utiču razlike u tehnologiji. Nasuprot ovome, ne postoji međunarodni standard za hematokrit i on se može razlikovati ovisno o upotrijebljenoj tehnologiji.
- U ovom vodiču, koncentracija Hb je izražena u g/L. Za pretvaranje g/L u g/dl podijeli se sa 10. U nekim zemljama Evrope (Danska, Holandija) koncentracije Hb su izražene u mmol/L. Za pretvaranje g/dl u mmol/L pomnoži se sa 0,62.
- Sva brojanja krvnih zrnaca moraju se uraditi na standardiziranim, kontroliranim i redovno održavanim automatskim brojačima u akreditiranom laboratoriju. U većini evropskih zemalja akreditacije izdaje neovisno tijelo kao što je CPA (Clinical Pathology Accreditation Ltd). Broj retikulocita se kvantitativno određuje na aparatu za automatsku protočnu citometriju; koeficijent varijacije mora biti < 10%. Za određivanje broja retikulocita ne treba koristiti metodu vizuelnog pregleda krvnog filma pod predmetnim stakalcem, jer je ona samo kvalitativna, sa koeficijentom varijacije > 50%, te se rezultati ne mogu uporediti sa onima dobijenim automatskim brojačem.

## 7.13. Procjena depoa i funkcionalnog deficita željeza

Za optimalno liječenje renalne anemije potrebna je ispravna procjena statusa željeza .



- Depoi željeza se procjenjuju određivanjem feritina u serumu.
- Raspoloživost željeza se procjenjuje mjerenjem procenta hipohromnih eritrocita (HRC) ili procenta saturacije transferina željezom (TSAT) ili sadržaja Hb u retikulocitima (CHr). HRC je trenutno najbolji marker za identifikaciju funkcionalnog deficita željeza. Pacijenti sa HRC > 6% će najvjerojatnije odgovoriti na intravensko davanje željeza.
- Uzorci krvi za procjenu parametara željeza se uzimaju najmanje sedam dana nakon davanja više od 100 mg/ po dozi bilo koga preparata željeza i.v. putem.

## 8. RENALNA OSTEODISTROFIJA

### 8.1. Evaluacija metabolizma kalcija i fosfora

- Svim pacijentima sa hroničnim zatajenjem bubrega (HZB) i jačinom glomerularne filtracije (JGF) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> potrebno je odrediti serumske vrijednosti kalcija (Ca), i fosfora (P), i vrijednosti intaktnog parathormona (iPTH) u plazmi. Učestalost određivanja ovih parametara ovisi o stadiju HZB.

**Tabela 1.** Učestalost određivanja PTH, Ca/P prema stadiju HZB

Stadij HZB	GFR (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Određivanje PTH	Određivanje kalcija/fosfora
3	30-59	Svaki 12 mjeseci	Svaki 12 mjeseci
4	15-29	Svaka 3 mjeseca	Svaka 3 mjeseca
5	< 15 ili dijaliza	Svaka 3 mjeseca	Svaka 3 mjeseca

- Ako pacijent dobija terapiju potrebna su i češća određivanja. Isto važi i za pacijente sa transplantiranim bubregom.

- U pacijenata sa vrijednostima iPTH oko donje granice ciljnih vrijednosti mogu se nešto rjeđe određivati vrijednosti iPTH u plazmi.
- Ciljne vrijednosti iPTH u plazmi u različitim stadijima HZB su navedene u Tabeli 2.

**Tabela 2.** Ciljne vrijednosti iPTH u plazmi prema stadiju HZB

Stadij HZB	GFR (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Ciljne vrijednosti iPTH Pg/ml
3	30-59	35-70
4	15-29	70-110
5	<15 ili dijaliza	150-300

## 8.2 Utvrđivanje renalne osteodistrofije

- Najprecizniji dijagnostički testovi za određivanje tipa renalne osteodistrofije su biopsija ilijačne kosti nakon dvostrukog tetraciklinskog obilježavanja i histomorfometrijska analiza kosti.
- U većini slučajeva biopsija kosti nije neophodna. Ipak, biopsiju treba razmotriti u pacijenata u stadiju 5 HZB koji imaju:
  - ✓ Prijelome kosti nakon minimalne traume ili bez traume (patološke frakture)
  - ✓ Vrijednosti iPTH u plazmi između 100 i 500 pg/ml (u stadiju 5 HZB) sa dodatnim okolnostima kao što su neobjašnjiva hiperkalcemija, teški bolovi u kostima, neobjašnjiv porast aktivnosti koštane alkalne fosfataze;
  - ✓ Sumnju na aluminijsku bolest kostiju, na osnovu kliničkih simptoma i anamnestičkih podataka o izloženosti na aluminij.

- Radiografija kostiju nije indicirana za utvrđivanje renalne osteodistrofije, ali je od koristi u otkrivanju obimnih kalcifikata u krvnim sudovima kao i u detekciji koštane bolesti nastale zbog beta-2-mikroglobulin amiloidoze (Beta-2-M amiloidoza vezana za dijalizu).
- U pacijenata sa frakturama i onih sa rizikom za razvoj osteoporoze izvodi se denzitometrija kostiju dvostrukom absorpciometrijom energije X-zraka (engl. dual energy X-ray absorptiometry-DEXA).

### **8.3. Evaluacija vrijednosti fosfora u serumu**

- U pacijenata sa HZB (stadij 3 i 4) vrijednosti fosfora u serumu treba održavati između 0,87 - 1,49 mmol/L.
- U pacijenata u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji (stadij 5) i u onih na hemodijalizi (HD) ili peritonealnoj dijalizi (PD) serumske vrijednosti fosfora treba održavati između 1,13 - 1,78 mmol/L.

### **8.4. Ograničavanje fosfora u ishrani (dijeti) u pacijenata sa HZB**

- Ukoliko je u stadijima 3 i 4 HZB fosfor > od 1,49 mmol/L, odnosno u stadiju 5 fosfor >1,78 mmol/L treba ograničiti unos fosfora na 800-1000 mg/dan (prilagođeno prema potrebama za unosom bjelančevina).
- Ukoliko su vrijednosti iPTH u plazmi iznad ciljnih vrijednosti za određeni stadij HZB, potrebno je ograničiti unos fosfora na 800-1000 mg/dan.
- Nakon uvođenja ograničenja u ishrani (dijeti) fosfor u serumu se određuje jedanput mjesečno.

## 8.5. Upotreba vezivača fosfata u HZB

U pacijenata sa HZB (stadij 3 i 4):

- Vezivači fosfora se moraju propisati ukoliko se ograničenjem fosfora u ishrani ne mogu održati vrijednosti fosfora i iPTH u ciljnom opsegu.
- Kalcijски vezivači fosfata efikasno snižavaju fosfor u serumu i mogu se koristiti kao inicijalna terapija.

U pacijenata sa HZB (stadij 5):

- I kalcijски vezivači fosfata i ne-kalcijски, ne-aluminijski i ne-magnezijumski vezivači (npr. sevelamer HCL) su efikasni u snižavanju fosfora u serumu i mogu se koristiti kao primarna terapija.
- Pacijenti na dijalizi koji uprkos terapiji ili sa kalcijским ili sa ne-kalcijским, ne-aluminijskim, ne-magnezijumskim vezivačima fosfata imaju povišene vrijednosti fosfora ( $> 1,78$  mmol/L), mogu uzimati kombinaciju ove dvije grupe lijekova.
- Ukupna doza elementarnog kalcija unešena putem vezivača fosfata ne treba biti iznad 1.500 mg/ dnevno, odnosno ukupan unos elementarnog kalcija (vezivači + kalcij u ishrani) ne treba preći 2000 mg/ dnevno.
- Kalcijске vezivače fosfata ne treba koristiti u pacijenata na dijalizi koji su u dva uzastopna mjerenja hiperkalce-mični (korigirani ukupni kalcij u serumu  $> 2,54$  mmol/L), ili imaju iPTH  $< 150$  pg/ml .
- Ne-kalcijски vezivači fosfata imaju prednost u pacijenata na dijalizi sa obimnim kalcifikatima u krvnim sudovima i/ili mekim tkivima.
- Aluminijski vezivači fosfata se mogu koristiti u pacijenta sa vrijednostima fosfora u serumu  $> 2,26$  mmol/L, ali

samo jednokratno kao kratkotrajna terapija u trajanju od 4 sedmice, i nakon toga pacijente treba prevesti na neki drugi vezivač fosfata.

## 8.6. Kalcij u serumu i produkt kalcija i fosfora (CaxP)

U pacijenata sa HZB (stadij 3 i 4 ):

- Vrijednosti korigiranog ukupnog kalcija u serumu treba održavati u referentnim laboratorijskim granicama.

U pacijenata sa HZB (stadij 5):

- Korigirani ukupni kalcij u serumu treba održavati u referentnim laboratorijskim granicama (2,10-2,37 mmol/L); prednost dati vrijednostima koje su bliže donjoj graničnoj vrijednosti.
- U slučajevima kada vrijednosti korigiranog ukupnog kalcija u serumu prelaze 2,54 mmol/L, mora se prilagoditi terapija na sljedeći način:
  - ✓ Pacijentima koji uzimaju kalcijske vezivače fosfata treba smanjiti dozu ili ih prebaciti na ne-kalcijske, ne-aluminijske, ne-magnezijumske vezivače.
  - ✓ Pacijentima koji uzimaju aktivni D vitamin treba smanjiti dozu ili prekinuti uzimanje sve dok se vrijednosti korigiranog ukupnog kalcija u serumu ne vrate unutar ciljnog raspona (2,10-2,37 mmol/L).
  - ✓ Ako se uprkos modifikaciji terapije vitaminom D i/ili prekidom uzimanja kalcijevih vezivača fosfata održava hiperkalcemija (korigirani ukupni kalcij u serumu > 2,54 mmol), može se upotrijebiti dijalizna otopina sa niskim kalcijem (1,25-1,5 mmol/L) u trajanju od 3-4 sedmice.

U pacijenata sa HZB (stadiji 3 do 5):

- Ukupan unos elementarnog kalcija (uključujući i onaj u ishrani i onaj u kalcijским vezivačima fosfata) ne treba biti veći od 2000 mg/dnevno).
- Produkt kalcija i fosfora (Ca<sub>x</sub>P) treba održavati na < 4,4 mmol<sup>2</sup> /L<sup>2</sup>. Ovo se najbolje postiže održavanjem vrijednosti fosfora unutar ciljnog opsega.
- Pacijenti kod kojih su vrijednosti korigiranog ukupnog kalcija u serumu ispod donje granice trebaju uzimati terapiju za podizanje serumskih vrijednosti kalcija ako:
  - ✓ imaju kliničke simptome hipokalcemije (parestezije, Chvostekov i Trousseauov znak, bronhospazam, laringospazam, tetaniju i/ili grčeve), ili
  - ✓ su im vrijednosti iPTH u plazmi iznad ciljnih vrijednosti za određeni stadij HZB.
- Hipokalcemiju liječimo davanjem kalcijevih soli kao što je kalcijev karbonat i/ili peroralnim preparatima vitamina D.

### **8.7. Prevencija i liječenje manjka ili nedostatka vitamina D u HZB**

U pacijenata sa HZB (stadiji 3 i 4):

- Ako su vrijednosti iPTH u plazmi iznad ciljnog opsega za stadij HZB odmah odrediti 25-hidroksivitamin D u serumu. Ako su njegove vrijednosti normalne, mjerenje ponavljati jedanput godišnje.
- Ako su vrijednosti 25-hidroksivitamina D u serumu < 30 ng/ml, započeti davanje vitamina D<sub>2</sub> (ergokalciferol)

**Tabela 3.** Preporuka za dodavanje vitamina D kod deficita/insuficijencije vit.D u stadijima 3 i 4

Serumski 25(OH)D nmol/L	Definicija	Doza Ergokalciferola (Vit.D2)	Trajanje (mjeseci)	Komentar
< 12	Teški deficit D vitamina	50.000 IU/ sedmično per os tokom 12 sedmica, potom mjesečno	6 mjeseci	Odrediti nivo 25(OH)D nakon 6 mjeseci
		500.000 IU kao jednokratna intramuskularna doza		Osigurati pristanak pacijenta, odrediti nivo 25(OH)D nakon 6 mjeseci
12-37	Umjeren deficit D vitamina	50.000 IU/ sedmično tokom 4 sedmice, potom 50.000 IU/mjesečno per os	6 mjeseci	Odrediti nivo 25(OH)D nakon 6 mjeseci
40-75	Manjak D vitamina	50.000 IU/ mjesečno per os	6 mjeseci	

- Prilikom započinjanja terapije ergokalciferolom treba:
- ✓ Povezati upotrebu ergokalciferola i vrijednosti kalcija i fosfora u serumu.
  - ✓ Svaka tri mjeseca odrediti nivo korigiranog ukupnog kalcija i fosfora u serumu.
  - ✓ Ako vrijednosti korigiranog ukupnog kalcija u serumu prelaze 2,54 mmol/L, prekinuti terapiju ergokalciferolom ili drugim oblicima vitamina D.

- ✓ Ako vrijednosti fosfora prelaze 1,49 mmol/L dodaj ili povećaj dozu vezivača fosfata. Ako se hiperfosfatemija održava, prekini terapiju D vitaminom.
- ✓ Nakon što se pacijent «napuni» vitaminom D, dalje se daje multivitaminski preparat koji sadrži D vitamin. Jedanput godišnje se određuju vrijednosti 25-hidroksivitamina D u serumu, a svaka tri mjeseca se određuju korigirani ukupni kalcij i fosfor.

U pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom (stadij 5)

- Ako su vrijednosti iPTH > 300 pg/ml uključiti terapiju sa aktivnim vitaminom D (kalcitriol, alfakalcidol, parikalcitol ili dokserkalciferol).

## 8.8. Terapija vitaminom D u HBZ

- Terapija aktivnim vitaminom D u stadijima 3 i 4 HBZ.
  - ❖ U pacijenata sa HBZ (stadij 3 i 4), terapija sa aktivnim oralno datim vitaminom D (kalcitriol, alfakalcidol, dokserkalciferol) je indicirana ako su vrijednosti 25(OH)-vitamina D u serumu > 30 ng/ml ( 75 nmol/L), i ako su vrijednosti iPTH u plazmi iznad ciljnog opsega za taj stadij.



**Tabela 4.** Vrijednosti iPTH, Ca i P i preporučene početne doze aktivnog vitamina D u stadijima 3 i 4.

PTH (pg/ml)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	Doza oralnog kalcitriola	Doza oralnog akalcidola	Doza oralnog dokserkalciferola
> 70 (stadij 3) ili > 110 (stadij 4)	< 2,37	<1,49	0,25 µg/dan	0,25 µg/dan	2,5 µg 3x sedmično

- ✓ Liječenje aktivnim vitaminom D treba se preduzeti jedino ako su serumske vrijednosti korigiranog ukupnog kalcija < 2,37 mmol/L, i serumskog fosfora < 1,49 mmol/L
- ✓ Aktivni D vitamin ne treba propisivati pacijentima sa brzim pogoršanjem bubrežne funkcije i onima koji ne saraduju (ne uzimaju propisane lijekove, ne dolaze na kontrole).

**Tabela 5.** Preporučene početne doze aktivnog vitamina D prema vrijednostima iPTH, Ca, P i CaxP

PTH (pg/ml)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	Ca x P produkt	Doza kalcitriola po HD	Doza parikalcitola po HD	Doza dokserkalciferola po HD
300-600	<2,37	< 1,78	< 4,4	I.V.: 0,5-1,5 µg Oralno: 0,5-1,5 µg	2,5-5,0 µg	Oralno: 5µg I.V.: 2 µg
600-1000	<2,37	<1,78	<4,4	I.V.: 1,0-3,0 µg Oralno: 1-4,0 µg	6,0-10,0 µg	Oralno: 5-10 µg I.V.: 2-4 µg
> 1000	< 2,50	<1,78	<4,4	I.V.: 3,0-5,0 µg Oralno: 3-7,0 µg	10-15 µg	Oralno:10-20 µg I.V.: 4-8 µg

- ❖ Nakon uvođenja terapije vitaminom D, jedanput mjesečno određivati kalcij i fosfor u serumu u prva tri mjeseca, potom tromjesečno. Vrijednosti iPTH određivati jedanput u tri mjeseca u prvih šest mjeseci, potom tromjesečno.
- ❖ Doza vitamina D se prilagođava na sljedeći način:
  - ✓ Ako vrijednosti iPTH u plazmi padnu ispod ciljnih vrijednosti za taj stadij, prekini terapiju aktivnim vitaminom D, sve dok se vrijednosti iPTH ne podignu unutar ciljnih vrijednosti; potom nastavi terapiju polovinom prethodne doze. Ako se prethodno koristila mala dnevna doza, daj tu dozu na drugi dan.
  - ✓ Ako su vrijednosti korigiranog ukupnog kalcija u serumu veće od 2,37 mmol/L, prekini davanje aktivnog vitamina D, sve dok se vrijednosti kalcija ne vrate ispod 2,37 mmol/L; tada nastavi sa polovinom prethodne doze. Ako se prethodno koristila mala dnevna doza, daj tu dozu na drugi dan.
  - ✓ Ako su vrijednosti serumskog fosfora porasle na > 1,49 mmol/L, prekini terapiju vitaminom D, započni ili povećaj terapiju sa vezivačima fosfora sve dok vrijednosti fosfora ne padnu na = 1,49 mmol/L; tada nastavi sa prethodno datom dozom vitamina D.

### **8.9. Terapija vitaminom D u pacijenata na dijalizi (H2B stadij 5)**

- Pacijenti na HD ili PD sa vrijednostima iPTH > 300 pg/ml moraju dobivati aktivni D vitamin (npr. kalcitriol, alfakalcidol, parikalciol ili dokserkalciferol) (vidi Tabelu 5.) da bi smanjili vrijednosti iPTH u ciljni opseg od 150-300 pg/ml.
  - ✓ Smanjivanje iPTH u serumu se efikasnije postiže intermitentnim intravenskim (I.V.) davanjem kalcitriola, nego svakodnevnim peroralnim davanjem.

- ✓ Pacijentima sa vrijednostima kalcija i/ili fosfora iznad ciljnih mogu se pokušati davati drugi analozi vitamina D (parikalciol, dokserkalciferol).
- Kada se započne terapija vitaminom D ili se poveća doza, potrebno je određivati vrijednosti kalcija i fosfora, najmanje svake dvije sedmice u prvom mjesecu, potom jedanput mjesečno. PTH treba određivati jedanput mjesečno u prva tri mjeseca, potom tromjesečno ako su dostignute ciljne vrijednosti.
- Pacijentima na PD mogu se dati oralne doze kalцитriola (0,5 do 1,0  $\mu\text{g}$ ) ili dokserkalciferola (2,5 do 5,0  $\mu\text{g}$ ) 2-3 x sedmično ili manje doze kalцитriola (0,25  $\mu\text{g}$ ) svakodnevno.
- U toku liječenja aktivnim vitaminom D moraju se istovremeno pratiti promjene vrijednosti kalcija, fosfora i PTH.

#### **8.10. Koncentracija kalcija u dijalizatu**

- Koncentracija kalcija u dijalizatu i za HD i za PD treba biti 1,25 mmol/L (2,5 mEq/L)
- Samo u odabranih pacijenata indicirana je viša ili niža koncentracija kalcija u dijalizatu.

#### **8.11. Beta-2-mikroglobulinska amiloidoza**

- Ne preporučuje se screening (uključujući i mjerenja vrijednosti beta-2-mikroglobulina u serumu) na amiloidozu.
- ✓ Danas ne postoji odgovarajuća terapija (osim transplantacije bubrega) koja usporava napredovanje beta-2-mikroglobulinske amiloidoze i koja ublažava simptome.
- ✓ Da bi se zaustavila progresija bolesti i ublažili simptomi u pacijenata sa amiloidozom, potrebno je razmotriti mogućnost transplantacije bubrega.

- ✓ Mogu se koristiti nekuprofanski visokoprotlačni i dijalizatori u pacijenata sa prisustvom ili povišenim rizikom za razvoj amiloidoze.

## **8.12. Opterećenje aluminijem i aluminijaska toksičnost u HZB**

- Da bi se prevenirala aluminijaska toksičnost treba izbjegavati propisivanje preparata aluminija. Koncentracija aluminija u dijalizatu mora biti  $< 10 \mu\text{g/L}$ .
  - ✓ Pacijenti koji uzimaju peroralne preparate aluminija ne trebaju istovremeno uzimati citratne soli.
- Da bi se potvrdila izloženost aluminiju i rizik od aluminijske toksičnosti, potrebno je određivati aluminij u serumu najmanje jedanput godišnje, odnosno svako 3 mjeseca u pacijenata koji su dobijali preparate koji sadrže aluminij.
  - ✓ Bazalne vrijednosti aluminija u serumu moraju biti  $< 20 \mu\text{g/L}$ .
- Desferioksaminski test (DFO) se izvodi ako su povišene vrijednosti aluminija u serumu ( $60\text{-}200 \mu\text{g/L}$ ), ako su prisutni klinički znaci i simptomi aluminijske toksičnosti, odnosno prije paratireoidektomije, ako je pacijent bio izložen aluminiju.
  - ✓ Test se izvodi davanjem  $5 \text{ mg/kg}$  desferioksamina u infuziji tokom posljednjeg sata dijalizne sesije. Aluminij se odredi iz uzorka krvi uzetog prije infuzije i drugog uzetog nakon dva dana, a prije sljedeće dijalizne sesije.
  - ✓ Test se smatra pozitivnim ako je porast serumskog aluminija  $= 50 \mu\text{g/L}$ .

- ✓ DFO test se ne izvodi ako je koncentracija aluminija u serumu > 200 µg/l, da bi se spriječila desferioksaminom inducirana aluminijska neurotoksičnost.
- Prisustvo aluminijske koštane bolesti može se predvidjeti uz pomoć porasta serumskog aluminija od =50 µg/L nakon DFO testa, i pomoću vrijednosti iPTH < 150 pg/ml. Međutim, zlatni standard za dijagnozu aluminijske koštane bolesti je biopsija kosti—povećanje obojenosti površine kostiju aluminijem (=15%- 25%), kao i prisustvo osteomalacije i adinamske bolesti kostiju.

### **8.13. Postupci vezani za aluminij i njegovu toksičnost**

- U svih pacijenata sa bazalnim vrijednostima aluminija u serumu > 60 µg/L, pozitivnim DFO testom i kliničkim simptomima i znacima aluminijske toksičnosti, mora se identificirati i eliminirati izvor aluminija.
- Simptomatskim pacijentima sa vrijednostima aluminija između 60 i 200 µL, odnosno onima sa porastom aluminija nakon DFO testa za > 50 µg/L, daje se desferioksamini u svrhu liječenja preopterećenosti aluminijem.
- Pacijentima sa aluminijem u serumu > 200 µg/L DFO se daje tek nakon intenzivnog dijaliznog tretmana (6 dana u sedmici) sa visokoprotoknim dijalizatorima, i tek nakon što su predijalizne vrijednosti aluminija u serumu smanjene ispod 200 µg/L.

### **8.14. Liječenje renalne osteodistrofije u HZB**

*Hiperparatireoidna (sa visokim koštanim prometom) i miješana (sa visokim prometom i defektom u mineralizaciji) osteodistrofija*

- ❖ Pacijenti sa HZB u kojih se u dva uzastopna mjerenja nađu vrijednosti PTH u plazmi > 70 pg/ml (stadij 3), odnosno > 110 pg/ml (stadij 4) moraju smanjiti unos fosfora u ishrani (dijeti). Ukoliko se na takav način ne smanje vrijednosti PTH u plazmi, treba dati kalцитriol ili neki od njegovih analoga (alfakalcidol ili dokserkalciferol).
- ❖ Pacijenti sa HZB (stadij 5) koji imaju vrijednosti iPTH u plazmi > 300 pg/ml moraju uzimati kalцитriol ili jedan od njegovih analoga (dokserkalciferol, alfa-kalcidol ili parikalцитol), da bi se smanjio visoki koštani promet i liječio poremećaj mineralizacije kosti.

### *Osteomalacija*

- ❖ Da bi se u dijaliznih bolesnika prevenirala osteomalacija nastala usljed aluminijske toksičnosti, potrebno je održavati koncentraciju aluminijske u dijalizatu na < 10µg/L, i zabraniti uzimanje bilo kakvih preparata koji sadrže aluminij (uključujući i sukralfat).
- ❖ Preopterećenje aluminijem se liječi davanjem desferriksamina (DFO) .
- ❖ Osteomalaciju nastalu zbog manjka vitamina D2 ili D3 ili nedostatka fosfata, treba liječiti dodavanjem vitamina D2 ili D3, odnosno dodavanjem fosfata.
  - ✓ Ukoliko se ne postigne odgovor dodavanjem ergokalciferola ili holekalciferola, potrebno je liječenje nastaviti aktivnim vitaminom D (posebno u stadiju 5 HZB)
  - ✓ Fosfate treba dodavati sve dok se ne normaliziraju njihove vrijednosti u serumu.

### *Adinamska koštana bolest*

- ❖ Adinamska koštana bolest (u stadiju 5) se dokazuje biopsijom kosti ili na osnovu vrijednosti iPTH <100 pg/ml. I ovaj oblik koštane bolesti se mora liječiti, s namjerom da se povećaju snižene vrijednosti iPTH u plazmi, odnosno da se poveća sniženi koštani promet.
  - ✓ To se može postići smanjenjem doze vezivača fosfata i vitamina D, odnosno prekidanjem te terapije.

### **8.15. Paratireoidektomija u pacijenata sa HZB**

- Preporučuje se uraditi paratireoidektomiju u pacijenata sa teškim hiperparatireoidizmom (vrijednosti iPTH u serumu trajno > 800 pg/ml ) udruženim sa hiperkalcemijom i/ili hiperfosfatemijom, i koji ne reaguju na medikamentoznu terapiju.
- Subtotalna paratireoidektomija ili totalna paratireoidektomija sa autotransplantacijom paratireoidnog tkiva su efikasne hirurške metode u liječenju teškog hiperparatireoidizma.
- U pacijenata kojima je urađena paratireoidektomija treba pratiti sljedeće:
  - Jonski kalcij u serumu treba određivati svakih 4 do 6 sati u prva 2-3 dana nakon operacije, potom dva puta dnevno dok se vrijednosti ne stabiliziraju.
  - Ukoliko vrijednosti joniziranog kalcija u krvi opadnu ispod 0,9 mmol/L (što odgovara vrijednostima korigiranog ukupnog kalcija od 1,80 mmol/L), potrebno je započeti sa davanjem infuzije kalcijeva glukonata (1-2 mg elementarnog kalcija /kg TT/ na sat) sve dok se ne postignu normalne vrijednosti jonskog kalcija (1,15-1,36 mmol/L). *Jedna ampula od 10,0 ml 10% kalcijevog glukonata sadrži 90 mg elementarnog kalcija.*

- ❖ Kada se vrijednosti joniziranog kalcija u serumu stabiliziraju, infuziju sa kalcijem treba postepeno isključivati.
  - ❖ Čim je moguć peroralni unos, pacijent treba uzimati 3x dnevno 1-2 g kalcijeva karbonata, kao i do 2µg kalcitriola dnevno. Terapiju treba prilagođavati prema vrijednostima joniziranog kalcija u serumu.
  - ❖ Ako je pacijent uzimao vezivače fosfata prije operacije, iste treba prekinuti ili smanjiti, ovisno o vrijednostima fosfora nakon operacije.
- Ukoliko je indicirana reoperacija paratireoidnih žlijezda, obavezno se prije zahvata mora uraditi dijagnostika paratireoidnih žlijezda (scintigrafija sa 99 Tc-sestamibijem, ultrazvuk, CT ili MRI).

### 8.16. Metabolička acidoza

- U stadijima 3,4 i 5 HZB moraju se mjeriti serumske vrijednosti ukupnog CO<sub>2</sub>.
- ❖ Učestalost mjerenja ovisi o stadiju HZB.

**Tabela 6.** Učestalost mjerenja ukupnog CO<sub>2</sub> u serumu

Stadij HZB	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Učestalost mjerenja
3	30-59	Najmanje 1x godišnje
4	15-29	Najmanje tromjesečno
5	< 15	Najmanje tromjesečno
	Dijaliza	Najmanje 1x mjesečno

Vrijednosti ukupnog CO<sub>2</sub> trebaju se održavati na nivou od 22 mmol/L. Da bi se postigao taj cilj, mogu se u terapiji dodati alkalne soli (npr. natrijev hidrogenkarbonat).



### 8.17. Koštana bolest kod pacijenata sa transplantiranim bubregom

- Nakon transplantacije (Tx) bubrega pratiti vrijednosti kalcija, fosfora, ukupnog CO<sub>2</sub> i iPTH u krvi.
- ❖ Učestalost mjerenja ovih parametara je data u Tabeli 7.

**Tabela 7.** Učestalost mjerenja Ca, P, ukupnog CO<sub>2</sub> i iPTH nakon transplantacije bubrega

Parametar	Prva 3 mjeseca nakon Tx	Od 3 mj-1 godine nakon Tx
kalcij	svako 2 sedmice	mjesečno
fosfor	svako 2 sedmice	mjesečno
PTH	mjesečno	Tromjesečno
Ukupni CO <sub>2</sub>	Svako 2 sedmice	Mjesečno

Nakon isteka godine dana nakon transplantacije Ca, P, ukupni CO<sub>2</sub> i iPTH treba određivati prema preporukama, ovisno o stadiju bubrežne funkcije.

- Serumske vrijednosti fosfora se moraju određivati svakodnevno tokom prvih sedam dana nakon transplantacije. Ukoliko su vrijednosti < 0,81 mmol/L potrebno je davati pripravke fosfata.
- Da bi se minimizirao gubitak koštane mase i nekroza kostiju u imunosupresiji treba koristiti najmanju učinkovitu dozu glukokortikoida.
- Da bi se utvrdilo prisustvo ili razvoj osteoporozе pacijenata sa transplantiranim bubregom treba uraditi denzitometriju kostiju DEXA metodom.
- ❖ Denzitometriju treba uraditi u vrijeme transplantacije, te 1 i 2 godine nakon transplantacije.

- ❖ Ukoliko je t-skor dobijen denzitometrijom kosti jednak ili manji od -2 u vrijeme transplantacije ili na sljedećim kontrolama, treba razmotriti davanje amino-bifosfonata parenteralnim putem.
- Liječenje koštanih i mineralnih poremećaja kod transplantiranih pacijenata ovisi o stupnju bubrežne funkcije.

## 9. LITERATURA

1. Locatelli F, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 [Suppl 2 ]: 1-47.
2. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anaemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1153-1161.
3. Valderrabano F, Hörl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. Pre-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 89-100.
4. Stenvinkel P, Barany P. Anaemia, rHu EPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 5]: 32-37.
5. Eckardt KU. Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2-8.
6. Mc Mahon LP. Advances in anaemia management: current evidence. *Nephrology* 2002; 7: 257-261.
7. Tessitore N, Solero GP, Lippi G et al. The role of iron status markers in prediction response to intravenous iron in hemodialysis patients on maintenance eritropoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1416-1423.
8. Kessler M, Canaud B, Pedrini L, Tattersall J, Marten ter Wee P, Vanholder R, Wanner C. European best practice guidelines for hemodialysis (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2002. 17 (Suppl 7):7-109.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1-S201).
10. Cannata-Andia J, Passlick-Deetjen J, Ritz E. Management of renal patient: Experts recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): 1-57.

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ  
ZA HEMODIJALIZU

**Autori:**

Doc. dr. sc. Halima Resić  
Prim. dr. sc. Ibrahim Osmić  
Dr. Emir Avdić  
Prim. dr. Enver Efendić  
Dr. Džana Cvijetić – Helać  
Dr. Melka Avdagić  
Dr. Vahidin Šahović

**Recenzenti:**

Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević  
Prof. dr. sc. Mehmed Gribajčević  
Doc. dr. sc. Senija Rašić  
Mr. ph. Edina Stević

**Lektor:**

Biljana Jandrić

**Izdavač:**

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo  
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

**za izdavača:**

Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević

**Štampa:**

**B!Cdruk**  
DIZAJN, IZDAVAŠTVO I GRAFIČKA PROIZVODNJA

**za štampariju:**

graf. ing. Muhamed Hrlović

**Tiraž:** 1 000 primjeraka

CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Nacionalna i univerzitetska biblioteka  
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

CIP: 616.61-78(036)(082)

Vodič za hemodijalizu / Halima Resić...{et.al} -  
Sarajevo: Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo:  
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj  
Kliničkog centra Univerziteta, 2005.  
- 57 str.;19 cm.  
Bibliografija: str. 56-57

ISBN 9958-631-29-6

1. Resić, Halima  
COBISS.BH-ID 14192902

