

# Фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се лече хемодијализом

## Risk factors for the development of cardiovascular diseases in patients undergoing hemodialysis

Марко Илић

Општа болница Ћуприја, Служба нефрологије и ендемске нефропатије са одсеком хемодијализе, Ћуприја

ПРИМЉЕН 21.10.2019.  
ПРИХВАЋЕН 20.10.2020.

Marko Ilic

General Hospital Cuprija, Department of Nephrology and Endemic Nephropathy with Hemodialysis Service, Cuprija, Serbia

RECEIVED 21.10.2019.  
ACCEPTED 20.10.2020.

### АПСТРАКТ

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок смрти код болесника који се лече хемодијализом. Код ових болесника присутни су различити традиционални и нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести. У традиционалне факторе ризика спадају артеријска хипертензија, хиперлипидемија, шећерна болест, гојазност, пушење цигарета и смањена физичка активност. У нетрадиционалне факторе ризика спадају микроинфламација, хиперхомоцистеинемија, оксидативни стрес, малнутриција, секундарни хиперпаратиреоидизам, анемија, ретенција натријума и воде и повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу. У овом прегледном раду детаљније су описани узроци настанка, начини дијагностиковања и лечења за три традиционална фактора ризика а то су артеријска хипертензија, шећерна болест и хиперлипидемија као и за анемију, хиперхомоцистеинемију, секундарни хиперпаратиреоидизам и повећан проток кроз васкуларни приступ који припадају нетрадиционалним факторима ризика.

Кључне речи: бубрежна дијализа; кардиоваскуларне болести; фактори ризика.

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in hemodialysis patients. These patients present various traditional and nontraditional risk factors for the development of cardiovascular disease. Traditional risk factors include arterial hypertension, hyperlipidemia, diabetes, obesity, cigarette smoking, and decreased physical activity. Non-traditional risk factors include microinflammation, hyperhomocysteinemia, oxidative stress, malnutrition, secondary hyperparathyroidism, anemia, sodium and water retention and increased blood flow through the vascular access for hemodialysis. This review article describes in more detail the causes, methods of diagnosis and treatment for three traditional risk factors, such as arterial hypertension, diabetes and hyperlipidemia, as well as anemia, hyperhomocysteinemia, secondary hyperparathyroidism and increased flow through the vascular access which represent non-traditional risk factors.

Key words: renal dialysis; cardiovascular diseases; risk factors.

### КОРЕСПОНДЕНЦИЈА / CORRESPONDENCE

Др Марко Илић, Општа болница Ћуприја, Мидрага Новаковића 78, 35230 Ћуприја, Тел. 063449342, E-mail: drmarkosilic@gmail.com  
Marko Ilic, MD, General hospital Cuprija, Miodraga Novakovića 78, 35230 Cuprija, Serbia, Phone +381 63449342, E-mail: drmarkosilic@gmail.com

## УВОД

Кардиоваскуларне болести су најчешћи узрок морбидитета и морталитета код болесника који се редовно лече хемодијализом (ХД). Стопа кардиоваскуларног морталитета код ових болесника износи око 9 % годишње и узрокована је постојањем различитих фактора ризика код болесника који се налазе у завршном стадијуму бубрежне слабости (ЕСРД) а лече се овом методом замене бубрежне функције (РРТ). Код ових болесника присутни су различити традиционални и нетрадиционални фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести. У традиционалне факторе ризика спадају артеријска хипертензија, хиперлипидемија, шећерна болест, гојазност, пушење цигарета и смањена физичка активност. У нетрадиционалне факторе ризика спадају микроинфламација, хиперхомоцистеинемија, повећана концентрација асиметричног диметиларгинина, оксидативни стрес, малнутриција, секундарни хиперпаратиреоидизам, анемија, ретенција натријума и воде и повећан проток крви кроз васкуларни приступ за хемодијализу. Истовремено присуство ЕСРД, лечење ХД и различитих фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести у овој популацији болесника је одговорно за висок морталитет и морбидитет ради чега је веома важно правовремено откривање и лечење фактора ризика.<sup>1,2</sup>

## АРТЕРИЈСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА

Артеријска хипертензија представља значајан традиционални фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се редовно лече ХД. Присутна је код 90 % болесника који се лече овом методом замене РРТ. Настаје због поремећаја хомеостазе натријума и воде, појачане активности симпатичког нервног система, повећане активности ренин-ангиотензин-алдостерон система (РААС), повећаног интердијализног приноса у телесној маси, скраћивања трајања дијализне сеансе и вантелесног уклањања антихипертензивних лекова ХД.

Главне клиничке последице артеријске хипертензије су развој хипертрофије леве коморе срца, срчане слабости, коронарне болести, настанак аритмија и нагле срчане смрти. Као посебан облик болести код ових болесника се издваја интрадијализна хипертензија која се дефинише као повећање средњег артеријског притиска  $\geq 15\text{mmHg}$  током сеансе ХД. Главни патофизиолошки механизми развоја интрадијализне хипертензије су: повећање запремине ванћелијске

течности и вазоконстрикција због повећане васкуларне резистенције током сеансе ХД. Стандардна прописација ХД укључује употребу дијализата са концентрацијом натријума која је релативно већа у односу на плазму болесника што за циљ има мањи губитак натријума и благ степен хипернатремије након ХД. При прописацији ХД потребно је индивидуално прилагођавати натријум у дијализату тако да његова концентрација буде од 135-140 mmol/l.

Лечење интрадијализне хипертензије подразумева процену суве телесне тежине, индивидуализацију концентрација натријума и калцијума у дијализату током ХД. Антихипертензивни лекови се употребљавају након адекватне контроле суве телесне тежине и рестрикције уноса натријума. Лекови прве линије за лечење артеријске хипертензије код болесника који се лече редовно хемодијализом су инхибитори конвертазе ангиотензина 1 (АЦЕи), блокатори рецептора за ангиотензин 2 (АРБ) и бета блокатори. У лечењу интрадијализне хипертензије се препоручује ординирање лекова за регулисање хипертензије који се одстрањују до 30% преко дијализне мембране а то су фосиноприл, квинаприл, рамиприл, лосартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, карведилол, бисопролол, амлодипин, дилтиазем, нифедипин, празосин и клонидин.<sup>3,4</sup>

## ХИПЕРЛИПИДЕМИЈА

Поремећај метаболизма липида представља значајан фактор ризика за развој коронарне болести код пацијената који се редовно лече ХД, а посебно код оних болесника који имају протеинурију нефротског ранга. Због повећаног губитка протеина мокраћом настаје хипоалбуминемија због чега се смањује онкотски притисак плазме, а повећава се стварање липопротеина и апопротеина у јетри. Падом концентрације албумина испод 20 g/l смањује се активност липопопротеинске липазе (ЛПЛ) и лецитин-холестерол-ацилтрансферазе (ЛХАТ). Истовремено долази и до губитака одређених аполипопротеина (Апо Ц2 који је активатор липопротеинске липазе). Код ових болесника, редовно лечење ХД може довести до поремећаја метаболизма липида или утицати на промену већ постојећег. Главне одлике поремећаја метаболизма липида код болесника на ХД су повећана концентрација триглицерида (Тгл), липопротеина веома мале густине (ВЛДЛ), липопротеина интермедијарне густине (ИДЛ), оксидативно измењених честица липопротеина мале густине (окс ЛДЛ), липопротеина (а), изо облика липопротеина (а) мање молекулске масе

и аполиipoproteина Ц3 (Апо Ц3) док су концентрације укупног и ЛДЛ холестерола у оквиру нормалних вредности а уз снижени ХДЛ холестерол.

Повећан оксидативни стрес код ових болесника повећава концентрацију окс ЛДЛ који заједно са изо обликом апопротеина (а) мале молекулске масе има значајну улогу у развоју атеросклерозе и руптури атеросклеротског плака. Употреба дијализатора са савременим биокомпатибилним високопропусним мембранама значајно смањује концентрацију триглицерида, ВЛДЛ, окс ЛДЛ, укупног холестерола и липопротеина а повећава ХДЛ. Употреба нефракционисаног хепарина доводи до ослобађања ЛПЛ везане за хепаран сулфат на ендотелним ћелијама а самим тим и до смањења њене концентрације и капацитета липолизе. За разлику од њих, хепарини мале молекулске масе позитивно утичу и смањују поремећај метаболизма липида код болесника на ХД. Хиперлипидемија истовремено представља и независан фактор ризика за развој кардиоваскуларних компликација и предиктор је кардиоваскуларног морталитета који се мора посматрати заједно са инфламацијом и малнутрицијом. У присуству инфламације и малнутриције повезаност између концентрације холестерола у серуму и стопе морталитета је обрнута.

Висока преваленција поремећаја метаболизма липида захтева и одговарајући протокол лечења. Први корак јесте хигијенско-дијететски режим са 35 Kcal/kg на дан а од тога 15 % протеина, 55 % угљених хидрата и < 30 % масти и < 200 mg холестерола. Код болесника са укупним Хол > 6,2 mmol/l и ЛДЛ > 4,14 mmol/l и Тгл < 5,65 mmol/l лекови избора су статини од којих су аторвастатин и флувастатин лекови прве линије. Циљни ниво ЛДЛ у примарној превенцији треба да буде < 3,36 mmol/l а у секундарној < 2,59 mmol/l. Циљни ниво Тгл у примарној превенцији треба да буде < 2,26 mmol/l а ХДЛ > 1,16 mmol/l (код мушкараца) и > 1,42 mmol/l (код жена). Ниво Липопротеина (а) код болесника на дијализи треба да буде < 0,3 g/l. Повећани ниво триглицерида, смањен ниво ХДЛ и неХДЛ > 3,36 mmol/l указују на повећан коронарни ризик те је потребно лечење и без повећаног ЛДЛ холестерола. Уколико се статинима не могу постићи циљне вредности холестерола, у терапију се уводи и езетимиб. Препарати фибрата се углавном метаболишу преко бубрега те њихова употреба није индикована када је клиренс ендогеног креатинина < 15 ml/min. У терапијској опцији за лечење изоловане хипертриглицеридемије су омега-3 полунезасићене масне киселине у дози од 3-4 g дневно и ниацин.<sup>5-8</sup>

## ШЕЋЕРНА БОЛЕСТ

Дијабетесна болест бубрега један је од водећих узрока ЕСРД у свету. Дефинише се као оштећење бубрега код болесника који болују од шећерне болести типа 1 и типа 2. Иницијални стадијум поремећаја бубрежне функције је хиперфилтрација бубрега која се дефинише као јачина гломерулске филтрације (ЈФ) > 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Хиперфилтрација бубрега је типична карактеристика шећерне болести и сматра се да она настаје због повећане ресорпције глукозе и натријума преко специфичног рецептора SGLT-2 (енгл. Sodium Glucose Transporter-2) у епителним ћелијама проксималних тубула. У условима хроничне хипергликемије повећана ресорпција натријума и глукозе преко овог транспортера узрокује поремећај тубулско-гломерулског повратног механизма а то за последицу има смањен тонус аферентних артериола и повећану перфузију бубрега. Гломерулска хиперфилтрација представља специфичан циљ ренопротективне терапијске интервенције. Болесници са хиперфилтрацијом имају повећан ризик за развој микроалбуминурије која и дефинише стадијум инципијентне дијабетесне болести бубрега.

Микроалбуминурија се дефинише као перзистентно излучивање албумина у мокраћи у количини од 30-300 mg за 24 часа или 20-200 µg у минути или као однос албумина и креатинина ( у узорку прве јутарње мокраће) од 30-300 mg/g. Микроалбуминурија се појављује пре других мерљивих промена у бубрежној функцији и показатељ је болести малих крвних судова бубрега. Повећана концентрација глукозе у крви има за последицу развој гломерулосклерозе, оживљавање тубулоинтерстицијума и прогресивно опадање ЈФ. Од момента када се код болесника са шећерном болешћу појаве микроалбуминурија или протеинурија, ЈФ просечно опада за 10-12 ml/min годишње. Хипергликемија, артеријска хипертензија, хиперлипидемија, албуминурија и протеинурија су најважнији независни фактори ризика за прогресију инципијенте дијабетесне болести бубрега. Осим наведених, у факторе ризика за прогресију ове болести спадају и анемија, гојазност, пушење, смањена физичка активност, пол, раса и старост.

Лечење болесника са почетном дијабетесном болешћу бубрега подразумева најпре уклањање фактора ризика за развој и прогресију болести и интензивну метаболичку контролу гликемије и артеријског крвног притиска. Терапијска употреба препарата инсулина и оралних антихипергликемијских лекова смањује ризик за развој и прогресију ове болести, а ниво гликолизираног хемоглобина HbA1C код болесника

који се редовно лече ХД треба да износи 7-8,5 %. Блокада РААС лековима из групе АЦЕи као и АРБ има веома значајну улогу у успоравању прогресије хроничне бубрежне слабости код болесника са дијабетесном нефропатијом као и код болесника који не болују од шећерне болести а имају протеинурију > 0,5-1 g/24h без обзира на крвни притисак и пре појаве бубрежне слабости. Албуминурија > 300 mg/24h и протеинурија > 500 mg/24h у склопу манифестне дијабетесне болести бубрега представљају и независан фактор ризика за прогресију хроничне бубрежне слабости али су истовремено и показатељ ефикасности блокаде РААС постизањем комплетне ремисије протеинурије < 0,5 g/24h или парцијалне ремисије протеинурије < 2,5 g/24h. Код болесника који болују од шећерне болести повишен крвни притисак убрзава опадање бубрежне функције а смањење артеријског притиска је праћено смањењем албуминурије и успоравање прогресије болести. Циљни крвни притисак код болесника са дијабетесном болешћу бубрега треба да буде < 130/80 mmHg, а код болесника са протеинуријом > 1g/24h треба да буде максимално ≤ 125/75 mmHg.

Последњих година су се из групе оралних антихипергликемијских лекова издвојили блокатори SGLT-2 транспортера за које је доказано да смањују гломерулску хиперфилтрацију и испољавају нефропротективно дејство тј. успоравају прогресију дијабетесне болести бубрега. Блокирањем SGLT-2 транспортера у проксималним тубулима повећава се доток натријума до макуле дензе (macula densa), активира се повратни тубулско-гломерулски механизам, повећава се вазоконстрикција аферентне артериоле, смањује се хидростатски притисак у капиларима гломерула а то за последицу има смањење ЈГФ. Осим што имају значајну улогу у оптималној контроли гликемије и нефропротективном деловању, у клиничким студијама EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и CANVAS-RENAL које су спроведене 2015. и 2017. године је доказан и кардиопротективни механизам блокаде SGLT-2 транспортера код болесника са доказаном срчаном слабешћу који се лече од шећерне болести типа 2. Резултати студије DAPA-HF објављени 2019. године су први показали да блокатори SGLT-2 транспортера изазивају исте протективне бенефите код пацијената без обзира на то да ли болују од шећерне болести или не те је почетком маја 2020. године Администрација за лекове и храну из Сједињених Америчких Држава одобрила коришћење лека дапаглифозин за лечење одраслих болесника који имају срчану слабост са редукованом ејекционом фракцијом, без обзира на то да ли болују или не од шећерне болести типа 2.<sup>9-14</sup>

## АНЕМИЈА

Анемија је веома честа компликација код болесника са хроничним болестима бубрега и јавља се када клиренс ендогеног креатинина падне испод 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Дефинише се као концентрација хемоглобина (ХГБ) мања од 110 g/l а присутна је у преко 90 % болесника који се редовно лече ХД. Код болесника са хроничним болестима бубрега првенствено је узрокована недостатком еритропоетина. Анемија преко хипоксије и оксидативног стреса доводи до ожиљавања тубулоинтерстицијума, прогресивног губитка интерстицијумских капилара, појачаног стварања ванћелијског матрикса, исхемије, оштећења и разарања тубула, смањење броја нефрона и прогресивног опадања ЈГФ. Хемодинамска адаптација доводи до оптерећења леве коморе волуменом. Повећан је дијастолни стрес зида леве коморе што доводи до постављања нових саркомера у низу (серијски) и повећања унутрашњег дијаметра леве коморе. Дилатација доводи до повећања стреса на зид коморе и паралелно постављање нових саркомера, задебљања зида и ексцентричне хипертрофије леве коморе. Уколико се анемија коригује у преддијализном периоду, спречава се ремоделовање леве коморе.

Корекција анемије и постизање нивоа ХГБ > 110 g/l праћена је регресијом хипертрофије леве коморе у току шест месеци од започињања терапије еритропетином. Скрининг за откривање анемије обухвата одређивање концентрације ХГБ, хематокрита, еритроцитних индекса, апсолутног броја ретикулоцита, сатурације трансферина гвожђем, феритин и ЦРП. Са применом еритропоетина треба започети када је концентрација ХГБ < 110 g/l. Циљне вредности за ХГБ износе 110-120 g/l а за хематокрит 33-36 %. Неодговарајући одговор на еритропоетин се дефинише као повећање ХГБ < 1,0 g месечно или као немогућност постизања циљног ХГБ применом рекомбинантног Хуманог Еритропоетина (рХуЕПО) у дози од > 300 IU/kg недељно у току 4-6 недеља. Код болесника који се лече хемодијализом ниво феритина треба да буде од 200-500 µg/l а сатурација трансферина од 20-40 %. Број ретикулоцита се може користити за процену неодговарајућег одговора на рХуЕПО. Повећан број ретикулоцита указује на губитак крви или хемолизу а смањен на неефективну еритропоезу. Примена рХуЕПО може бити праћена стварањем аутоантитела и настанком аплазије еритроцитних прекурсора у костној сржи (ПРЦА). ПРЦА представља најтежу компликацију примене рХуЕПО а клинички се испољава као тешка, прогресивна, изолована анемија са изненадним почетком. Опадање концентрације хемоглобина приближно 0,1 g/dl дневно

указује на могући развој PRCA. Дијагноза ПРЦА се доказује одсуством прекурсора еритроцита у костној сржи и откривањем анти ЕПО антитела.<sup>15-17</sup>

## ХИПЕРХОМОЦИСТЕИНЕМИЈА

Хомоцистеин настаје метаболизмом есенцијалне масне киселине метионина који се деметилацијом претвара у Ц-аденозилметионин. Када Ц-аденозилметионин изгуби метил групу претвара се у хомоцистеин. Хиперхомоцистеинија се дефинише као концентрација укупног хомоцистеина у плазми > 15 μmol/l. Хомоцистеин се метаболише процесима реметилицје и транссулфурације. Реметилицја има два пута од којих први користи 5-метатетрахидрофолат (5-МТХФ) који је метаболички активни облик фолата као даваоца метил групе уз присуство кофактора витамина Б12. Други пут користи бетаин као даваоца метил групе и није зависан од фолата. У процесу транссулфурације хомоцистеин се претвара у цистеин уз неопходно присуство витамина Б6 као кофактора. Недостатак фолне киселине, витамина Б6 и Б12 доприносе повећању концентрације укупног хомоцистеина у плазми.

Код болесника са хроничном болешћу бубрега концентрација хомоцистеина се повећава када ЈГФ падне испод 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Хиперхомоцистеинија настаје као последица смањене активности ензима кључних у метаболизму хомоцистеина а то су редуктаза 5-МТХФ, синтетаза метионина и бета синтетеза цистатиона. Смањене активности ових ензима су последица смањених концентрација витамина Б6, Б12 и фолне киселине који служе као кофактори поменутих ензимима. Повећана концентрација хомоцистеина блокира активност ензима диетил-диамино-хидролазе (ДДХА) у ендотелним ћелијама који разграђује асиметрични диметиларгинин (АДМА) до цитрулина и диметиламина. АДМА је најзначајнији ендогени блокатор синтезе азотног оксида (НО) чије смањено стварање има кључну улогу у започињању атеросклерозе.

Код здравих особа нормална концентрација АДМА износи < 1 μmol/l а код болесника на хемодијализи < 2,2 μmol/l док у концентрацијама од 3-15 μmol/l блокира синтезу НО и започиње процес атеросклерозе. Код болесника на хемодијализи повећана концентрација АДМА настаје због смањене ензимске активности ДДХА. Атеросклероза повећава васкуларну резистенцију што узрокује развој артеријске хипертензије и оптерећење леве коморе притиском те настаје ремоделовање леве коморе. Болесници са концентричном хипертрофијом

леве коморе имају значајно већу концентрацију АДМА у плазми те АДМА представља независан фактор ризика за хипертрофију леве коморе. Настанак концентричне хипертрофије ЛК ремети субендокардну коронарну перфузију због чега је хиперхомоцистеинија и независан фактор ризика за развој исхемијске болести срца. У лечењу хиперхомоцистеиније код болесника на ХД дневно треба применити 5-15 mg фолне киселине, 1000 μg витамина Б12 и 50 mg витамина Б6.<sup>18-21</sup>

## СЕКУНДАРНИ ХИПЕРПАРАТИРЕОИДИЗАМ

Поремећај метаболизма калцијума и фосфата настаје када ЈГФ падне испод 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Смањује се филтрација а повећава се екскреција фосфата. Када ЈГФ падне испод 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> губе се адаптациони тубулски механизам за фосфат те се смањује фракциона екскреција фосфата због чега настаје хиперфосфатемија која стимулише паратиреоидне жлезде да повећано стварају и луче паратхормон (ПТХ) а све то за последицу има развој секундарног хиперпаратиреоидизма (СХП). Даљим опадањем ЈГФ смањује се и стварање активног метаболита витамина Д – калцитриола. Узроци смањене концентрације калцитриола - 1,25(ОХ)<sub>2</sub>Д<sub>3</sub> у хроничним болестима бубрега могу бити последица смањене активности 1-алфа хидроксилазе, нутритивног дефицита витамина Д, губитка калцидиола - 25(ОХ)Д<sub>3</sub> преко бубрега због протеинурије, смањене фотоконверзије 7-дехидрохолестерола у кожи због уремије. Смањена концентрација калцитриола настаје и због повишене концентрације Фибробластног фактора раста 23 (ФГФ-23) у серуму.

ФГФ-23 је пептидни хормон који се секретује из остеоцита и остеобласта као одговор на орални унос фосфора или на повећање концентрације калцитриола у серуму. Један је од кључних молекула који је укључен у регулацију хомеостазе фосфора. Основно дејство му је повећање уринарне екскреције фосфата и супресија активације витамина Д у бубрезима. ФГФ-23 своје деловање остварује везивањем за трансмембрански фосфотирозин-киназа рецептор за чију потпуну активацију је неопходно присуство Клотхо (Klotho) солубилног корецептора чије присуство повећава афинитет за ФГФ-23. Концентрација ФГФ-23 почиње да расте у серуму болесника још у другом стадијуму хроничне болести бубрега док се концентрација солубилног корецептора Клотхо смањује. Доказано је да ФГФ-23 има директан утицај на срце доводећи до хипертрофије миокарда а повећана концентрација ФГФ-23 у серуму повезана је са већом стопом морталитета код болесника у ЕСРД. СХП доприноси

развоју васкуларних, валвуларних калцификација и кардиоваскуларних компликација.

Калцификација артерија може захватити интиму и/или медију и повезана је са повећаним депоновањем калцијума у атеросклеротске плакове, повећањем крутости артерија и развојем исхемијске болести срца. Калцификација валвула за последицу има настанак митралне и/или аортне стенозе. Фактори ризика за развој васкуларних калцификација код болесника у ЕСРД могу бити: променљиви (концентрација калцијума и фосфора у серуму, производ солубилитета, везачи фосфора који садрже калцијум, СХП, употреба витамина Д, поремећај метаболизма липида, инфламација, хипертензија, оксидативни стрес, хиперхомоцистеинемија, завршни производи гликације) и непроменљиви (дужина лечења, пол и године старости). Специфичан облик васкуларне калцификације повезан са дијализом је калцифилакса која представља дифузну калцификацију медије малих и средњих артерија и артериола са пролиферацијом интима, тромбозом и улцерацијом коже и периферном гангреном. Резултат је повећаног производа солубилитета али и активног остеогеног процеса и присутна је у око 4 % болесника на ХД а удружена је са СХП, хиперкалцемијом, хиперфосфатемијом, малнутрицијом и хиперкоагулабилношћу.

Код болесника на ХД постојање васкуларних калцификација за последицу има ремоделовање миокарда и настанак концентричне хипертрофије леве коморе. Болесници који се лече овом методом РРТ имају високу преваленцију коронарних калцификација. Код ових болесника производ солубилитета већи од 5,2 је повезан са калцификацијом коронарних артерија. Митрална и аортна валвула су главна места за развој калцификација код ових болесника а доплер ехокардиографија је метода избора за дијагностиковање и процену хемодинамске значајности валвуларних поремећаја. Присуство васкуларних и валвуларних калцификација је значајан предиктор кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета код болесника у ЕСРД.

Лечење СХП започиње дијететским уносом фосфата у циљу спречавања прогресије хроничне слабости бубрега а према препорукама да би се спречила малнутриција минимални унос протеина треба да буде око 1,2 g/kg дневно што одговара уносу фосфата од 800-1000 mg. Везачи фосфора су лекови који приликом ингестије у дигестивном тракту стварају нерастворљива једињења фосфата што онемогућава њихову апсорпцију те се елиминишу путем столице.

Алуминијум хидроксид (дневна доза износи до 1200 mg) је један од представника ове групе лекова чије дуготрајно коришћење може бити повезано са накупљањем алуминијума и развојем токсичности те се код болесника на хемодијализи који користе овај лек мониторинг концентрације алуминијума ради на свака три месеца. Калцијум карбонат (дневна доза износи 3-6 g) је најчешће коришћени везач фосфора чију употребу ограничава хиперкалцемија, а најчешће због истовремене употребе са витамином Д и дијализним раствором са високом концентрацијом калцијума). Калцијум ацетат (дневна доза износи 3-6 g) је алтернатива за калцијум карбонат. Садржи мање елементарног калцијума, боље се подноси и боље регулише хиперфосфатемију и производ солубилитета.

Севеламер хидрохлорид (дневна доза износи 1,2-4,8 g) представља неалуминијумски и некалцијумски везач фосфора који се добро подноси и у значајној мери одстрањује фосфате из дигестивног тракта уз смањење и ЛДЛ холестерола. Његова употреба је повезана са хипокалцемијом и захтева употребу калцијума у дози од 1 g дневно. Добро поправља контролу интактног ПТХ и спречава хиперплазију паратироида и епизоде хиперкалцемије. Лантанум карбонат (дневна доза износи 1,5-3 g) је такође неалуминијумски и некалцијумски везач фосфора. Има висок афинитет за фосфор и готово да се не ресорбије из дигестивног тракта. Доказано је да смањује испољавање информационе рибонуклеинске киселине за ПТХ тј. да смањује стварање ПТХ.

Активни метаболити витамина Д3 (калцитриол и алфа калцидиол) имају значајну улогу у лечењу СХП. Такође је доказано да аналози витамина Д блокирају РААС, успоравају прогресију хроничне бубрежне слабости и умањују хипертрофију леве коморе. Њихова примена може бити праћена и компликацијама у виду повећане концентрације калцијума и/или фосфата у серуму (повећани ризик од мекоткивних, васкуларних и валвуларних калцификација), развоја адинамичне болести костију због претеране супресије ослобађања ПТХ и развоја резистенције на активне метаболите витамина Д која је доказана код 30 % болесника. Употреба нових метаболита витамина Д као што је парикалцитол и доксеркалциферол смањују концентрацију интактног ПТХ код приближно 60 % болесника након 3-4 месеци употребе док се учесталост појаве хиперкалцемије и/или хиперфосфатемије знатно мање испољава у односу на лечење применом калцитриола.

Калцимитетици (чији су представници цинакалцет, етелкалцетид и евокалцет) представљају групу лекова који се такође користе у лечењу СХП. Везују

се за рецепторе осетљиве на калцијум на ћелијама паратиреоидних жлезда и регулишу секрецију ПТХ. Последица активације ових рецептора је смањена секреција ПТХ. Истовремено смањују концентрацију калцијума, фосфата и производ солубилитета а у односу на конвенционалну терапију доприносе бољој контроли СХП. Од наведених лекова је једино цинакалцет доступан у Републици Србији. Доза цинакалцета се титрира на сваке две недеље и креће се од 30-180 mg дневно.

Лечење СХП треба да омогући постизање жељених вредности параметара метаболизма калцијума и фосфата са циљним вредностима интактнoг ПТХ од 150-300 pg/ml; концентрације калцијума у серуму од 2,1-2,37 mmol/l; концентрације фосфора у серуму од 1,13-1,78 mmol/l уз производ солубилитета < 4,5. Код болесника који се лече овом методом РРТ а код којих је присутна хиперкалцемија, употреба раствора за дијализу са концентрацијом калцијума < 1,4 mmol/l доприноси бољој контроли болести. Модалитет дијализе такође утиче на клиренс фосфата. Конвенционална хемодијализа приближно одстриани 900 mg фосфата по третману у односу на конвенционалну хемодијализацију која одстриани од 1030-1700 mg фосфата по третману. Већа учесталост дијализе и укупно дуже трајање дијализе у току недеље, значајно доприноси бољем одстрањивању фосфата из организма.<sup>22-29</sup>

## ПОВЕЋАН ПРОТОК КРВИ КРОЗ ВАСКУЛАРНИ ПРИСТУП

Нативна артерио-венска фистула (АВФ) је анастомоза између радијалне артерије и цефаличне вене. Код болесника који се лече од хроничне бубрежне слабости АВФ треба креирати када је ЈГФ  $\leq 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> а лечење овом методом РРТ треба започети када је ЈГФ  $\leq 10$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Под дејством артеријског протока крви долази до дилатације и задебљања зида венског дела АВФ (матурација или сазревање фистуле). Сазревање нативне фистуле треба да траје најмање један месец а идеално 3-4 месеца пре прве пункције. Повећан проток крви кроз АВФ представља фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести. Нормална брзина протока кроз АВФ износи 100-350 cm/s, а нормалан проток крви (Qav) износи од 500-1000 ml/min. Већи проток кроз АВФ повезан је већом енд-дијастолним дијаметром леве коморе и са повећаним енд-дијастолним волуменом леве коморе. Qav већи од 1000 ml/min оптерећује леву комору волуменом и подстиче адаптивне процесе за ремоделовање леве коморе по типу ексцентричне хипертрофије.

Високопроточна АВФ се дефинише као Qav > 1000 ml/min или као АВФ са протоком већим од 20 % минутног волумена срца (MVS). Високопроточна АВФ је озбиља али не тако честа компликација која се јавља код 1-8 % болесника на ХД. Компликација високопроточне АВФ је настанак феномена дисталне крађе (смањен проток крви кроз дистални сегмент артерије са појавом бледила, цијанозе, хладноће прстију, болова, поремећаја моторике до појаве улцерација и гангрене фаланги) и срчане слабости са великим минутним волуменом која се клинички испољава симптомима и знацима системске конгестије (застој венске крви у присуству повећаног минутног волумена срца). Код болесника на ХД, за процену ризика од декомпензације постојеће срчане слабости користи се однос протока крви кроз АВФ и минутног волумена срца (Qav/MVS) и ако је овај однос  $\geq 30$  % указује на повећан ризик од развоја срчане слабости са великим минутним волуменом. Ако је овај однос > 30 % онда је индикована хируршка реконструкција или израда новог васкуларног приступа.<sup>30-31</sup>

## ЗАКЉУЧАК

Фактори ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника који се лече овом методом РРТ могу постојати појединачно али је најчешће истовремено присутно више њих који многоструко повећавају ризик за настанак ових поремећаја. У лечењу артеријске хипертензије код ових болесника веома је важно да се поред адекватног дијететског режима и ординирања лекова посебно води рачуна о контроли суве телесне тежине и индивидуализацији проскрипције ХД. Хиперлипидемија има значајну улогу у патогенези кардиоваскуларних компликација а преваленција болести коронарних артерија код ових болесника износи 40 %.

Висока преваленција артеросклерозе захтева рано откривање овог фактора ризика и примену одговарајуће терапије. Обзиром да дијабетесна болест бубрега представља један од водећих здравствених проблема у свету, рано дијагностиковање њеног инципијентног стадијума, адекватна гликорегулација и метаболичка контрола хиперлипидемије, лечење анемије, повишеног крвног притиска и блокада РААС спречавају прогресију дијабетесне болести бубрега и развој ЕСРД. Клиничка стратегија лечења анемије код болесника са хроничном болести бубрега има за циљ успоравање прогресије бубрежне слабости и спречавање развоја кардиоваскуларних компликација. Хиперхомоцистеинемија је значајан фактор ризика за развој кардиоваскуларних компликација. Адекватним лечењем се смањује концентрација укупног хомоцистеина у плазми за 25-30 % у периоду од једног до два месеца од момента започињања терапије. СХП представља веома чест поремећај значајан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести код болесника у ЕСРД.

Пре започињања лечењем ХД неопходно је код сваког болесника проценити присуство васкуларних и валвуларних калцификација а ради издвајања оних код којих постоји ризик за прогресију калцификација коронарних артерија као и срчаних валвула а ради примене адекватног начина лечења. Стални васкуларни приступ у виду АВФ представља један од предуслова успешног лечења ових болесника. Планирање преемптивне израде васкуларног приступа омогућава добру функцију АВФ и адекватну ХД. Рано откривање свих фактора ризика и правовремено започињање лечењем има за циљ смањење кардиоваскуларног морбидитета и морталитета и побољшање квалитета живота код болесника који се редовно лече овом методом РРТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Petrovic D, Stojimirović B. Cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients – epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65: 893-900.
2. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: An evidence – based review. *Hemodialysis Int* 2007; 11: 1-14.
3. Denker MG, Cohen DL. Antihypertensive medications in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2015; 28: 330-6.
4. Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and treatment of intradialytic hypertension. *Blood Purif* 2016; 41: 188-93.
5. Vaziri ND, Moradi H. Mechanism of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodialysis Int* 2006; 10: 1-7.
6. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Poremećaj metabolizma lipida u hroničnoj slabosti bubrega: dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2009; 43: 21-7.
7. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4 Suppl 3): 1-91.
8. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
9. Staton RC. Clinical challenges in diagnosis and management of diabetic kidney disease. *Am J Kid Dis* 2014; 63(2Suppl 2): 3-21.
10. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032-45.
11. Trevisan R, Dodesini AR. The hyperfiltering kidney in diabetes. *Nefron* 2017; 136: 277-80.
12. Toto RD. SGLT-2 inhibition. A potential new treatment for diabetic kidney disease? *Nefron* 2017; 137: 64-7.
13. Kaplan A, Abidi E, El-Yazbi A, Eid A, Booz WG, Zouein AF. Direct cardiovascular impact of SGLT2 inhibitors: mechanisms and effects. *Heart Failure Review* 2018; 23: 419-37.
14. McMurray JV, Solomon DS, Inzucchi ES, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.



15. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(Suppl 5): 2-32.
16. Cavill I. Iron and erithropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 5): 19-23.
17. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1): 182-238.
18. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2181-9.
19. Petrovic D, Stojimirović B. Homocistein – faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. U: Radenković S, ur. *Kardionefrologija* 2. Niš: GIP "PUNTA", 2005: 31-6.
20. Zocalli C, Bode-Boger SM, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113-7.
21. Boger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824-33.
22. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatireoidizam-faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; 63: 674-80.
23. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-15.
24. Juppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int* 2011; 79(Suppl 121): S24-S27.
25. Cannata-Andia JB, Carrera F. The pathophysiology of secondary hyperparathyroidism and the consequences of uncontrolled mineral metabolism in chronic kidney disease: the role of COSMOS. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1(Suppl 1): 29-35.
26. Goodman WG. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17(3): 209-16.
27. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): 1-201.
28. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): 2-8.
29. De Francisco ALM, Carrera F. A new paradigm for treatment of secondary hyperparathyroidism. *NDT Plus* 2008; 1(Suppl 1): 24-8.
30. Petrović D, Stojimirović B. Protok krvi kroz vaskularni pristup za hemodijalizu – faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2007; 60: 183-6.
31. Mac Rae JM, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? *Semin Dial* 2006; 19: 349-52.