

# KDIGO vodič o očuvanju zdravlja bubrega i prevenciji hronične bolesti bubrega

## 3. Nefrološki forum - Vodiči i preporuke u fokusu

Višnja Ležaić

Akademija medicinskih nauka SLD

Beograd, 16.maj 2024.

# Uvod

- Od hronične bolesti bubrega (HBB) boluje oko 850 miliona populacije širom sveta
- HBB su deseti uzrok smrti globalno
  - Između 5 i 10 miliona smrti godišnje je u vezi sa HBB
  - Treba dodati 1,2 miliona smrti zbog kardiovaskularnih uzroka koja se pripisuju HBB

Sprečavanje i napredovanje HBB predstavlja problem od sve većeg globalnog značaja kojeg treba rešavati

# Uvod

KDOQI 2002:

Značaj identifikovanja i određivanje stadijuma HBB prema procenjenoj (e)JGF

KDIGO Konferencija o kontroverzama u HBB (2009) i vodič HBB (2012):

-Nova klasifikacija HBB: etiologija, e JGF i kategorije albuminurije

-Brza progresija HBB definisana kao smanjenje JGF za  $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{godisnje}$

2008. Preporuke za dijagnostikovanje i lečenje bolesnika sa HBB (posle ROBB studije)

2010. Preporuke za prevenciju i lečenje hronične bolesti bubrega

2013. Vodič za dijagnostikovanje i lečenje hronične bolesti bubrega\*

Tokom 10 narednih godina:

-Novi načini dijagnostikovanja i definisanja prognoze HBB,

-Koncept precizne medicine,

-Novi lekovi koji utiču na progresiju HBB i kardiovaskularne komplikacije,

-Ostali klinički ishodi (na pr. simptomi bolesnika)

Am J Kidney Dis 2002, Kidney Int 2011, 2012, 2023

Monografije naučnih skupova AMNSLD 2009, 2010, Ministarstvo zdravlja R. Srbije, 2013



**KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE  
FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT  
OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

1. Evaluacija HBB
2. Procena rizika za HBB
3. Usporavanje progresije i lečenje komplikacija HBB
4. Upravljanje lekovima u HBB
5. Optimalni modeli nege
6. Preporuke za istraživanje

Unutar svake **preporuke**, jačina preporuke je naznačena kao nivo 1 ili nivo 2, a sigurnost **potkrepljujućih dokaza** je prikazana kao A, B, C ili D

**Praktične tačke (Practice point)** su izjave zasnovane na konsenzusu koje predstavljaju mišljenje Radne grupe i ne ocjenjuju se. Izdaju se kada kliničko pitanje nije imalo sistematski pregled

## Definicija HBB

- Poremećaji u strukturi ili funkciji bubrega
- Prisutni minimum 3 meseca
- Sa uticajem na zdravlje pojedinca

## Markeri HBB i kategorizacija HBB:

- Smanjenje procenjene (e) JGF (EPI JGF 2021):  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Povećanje albuminurije:  $> 3 \text{ mg/mmol kreatinina}$
- Uporno traženje uzroka HBB

Klasifikacija HBB: Cause-Glomerular filtration rate-Albuminuria= CGA

| Overall  | Urine albumin to creatinine ratio, mg/g  |       |        |      | Urine albumin to creatinine ratio, mg/g                                   |       |        |      |
|--|--|-------|--------|------|---|-------|--------|------|
|  | <10  | 10-29 | 30-299 | ≥300 | <10   | 10-29 | 30-299 | ≥300 |
| eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> using creatinine and cystatin C | All-cause mortality: 11 cohorts<br>692 802 participants; 97 006 events                   |       |        |      | Myocardial infarction: 10 cohorts<br>649 365 participants; 17 926 events  |       |        |      |
| ≥105   | 1.0  | 1.3   | 1.6    | 2.5  | 0.9   | 1.2   | 1.4    | 2.8  |
| 90-104   | Reference  | 1.3   | 1.5    | 2.0  | Reference   | 1.2   | 1.4    | 1.8  |
| 60-89  | 1.2  | 1.5   | 1.9    | 2.5  | 1.2   | 1.4   | 1.5    | 1.9  |
| 45-59  | 1.7  | 2.2   | 2.5    | 3.3  | 1.6   | 1.9   | 2.3    | 3.3  |
| 30-44  | 2.3  | 2.6   | 3.4    | 4.4  | 2.1   | 2.6   | 3.1    | 3.3  |
| <30  | 3.6  | 4.0   | 5.5    | 7.1  | 5.1   | 3.0   | 4.9    | 5.0  |
| eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> using creatinine and cystatin C | Cardiovascular mortality: 11 cohorts<br>692 322 participants; 25 322 events              |       |        |      | Stroke: 9 cohorts<br>662 605 participants; 16 909 events                  |       |        |      |
| ≥105   | 1.0  | 1.4   | 1.8    | 4.1  | 1.0   | 1.2   | 1.6    | 2.5  |
| 90-104   | Reference  | 1.5   | 1.6    | 2.9  | Reference   | 1.2   | 1.5    | 2.3  |
| 60-89  | 1.2  | 1.7   | 2.3    | 3.4  | 1.2   | 1.4   | 1.8    | 2.5  |
| 45-59  | 1.9  | 2.7   | 3.2    | 4.6  | 1.6   | 1.7   | 2.1    | 2.7  |
| 30-44  | 2.5  | 3.5   | 4.5    | 5.9  | 1.7   | 2.0   | 2.3    | 2.6  |
| <30  | 5.8  | 5.0   | 6.1    | 8.7  | 1.9   | 2.3   | 2.8    | 4.4  |
| eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> using creatinine and cystatin C | Kidney failure with replacement therapy:<br>5 cohorts, 630 370 participants; 4306 events |       |        |      | Heart failure: 9 cohorts<br>641 298 participants; 27 406 events           |       |        |      |
| ≥105   | 0.6  | 0.8   | 2.3    | 10   | 0.9   | 1.2   | 1.7    | 3.7  |
| 90-104   | Reference  | 1.5   | 4.5    | 11   | Reference   | 1.3   | 1.4    | 2.5  |
| 60-89  | 1.9  | 3.7   | 8.3    | 31   | 1.2   | 1.6   | 1.9    | 3.0  |
| 45-59  | 5.8  | 13    | 25     | 73   | 1.5   | 2.2   | 3.0    | 4.1  |
| 30-44  | 20   | 23    | 78     | 191  | 2.5   | 2.9   | 4.1    | 5.7  |
| <30  | 111  | 261   | 343    | 580  | 5.3   | 4.8   | 6.5    | 7.7  |
| eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> using creatinine and cystatin C | Acute kidney injury: 5 cohorts<br>630 370 participants; 24062 events                     |       |        |      | Atrial fibrillation: 5 cohorts<br>607 102 participants; 37 278 events     |       |        |      |
| ≥105   | 0.8  | 1.0   | 1.4    | 3.5  | 0.9   | 1.0   | 1.1    | 1.9  |
| 90-104   | Reference  | 1.3   | 1.7    | 2.8  | Reference   | 1.2   | 1.4    | 2.2  |
| 60-89  | 1.6  | 2.5   | 2.9    | 5.3  | 1.1   | 1.3   | 1.5    | 2.0  |
| 45-59  | 3.9  | 4.7   | 5.5    | 7.5  | 1.3   | 1.6   | 1.8    | 2.2  |
| 30-44  | 5.8  | 7.0   | 8.4    | 10   | 1.6   | 2.0   | 2.2    | 2.5  |
| <30  | 11   | 12    | 12     | 21   | 2.0   | 2.0   | 2.7    | 4.4  |
| eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> using creatinine and cystatin C | Hospitalization: 3 cohorts<br>630 489 participants; 464 894 events                       |       |        |      | Peripheral artery disease: 6 cohorts<br>642 624 participants; 3943 events |       |        |      |
| ≥105   | 1.0  | 1.1   | 1.1    | 1.6  | 0.9   | 1.9   | 1.8    | 2.9  |
| 90-104   | Reference  | 1.1   | 1.3    | 1.4  | Reference   | 1.5   | 2.0    | 3.2  |
| 60-89  | 1.1  | 1.2   | 1.3    | 1.6  | 1.3   | 1.8   | 2.1    | 3.9  |
| 45-59  | 1.3  | 1.4   | 1.5    | 1.7  | 2.5   | 3.7   | 3.3    | 4.0  |
| 30-44  | 1.5  | 1.5   | 1.6    | 2.1  | 4.0   | 3.7   | 4.5    | 6.9  |
| <30  | 1.8  | 2.0   | 2.1    | 3.0  | 7.8   | 4.5   | 9.0    | 12   |

## Retrospektivna analiza 114 kohorti: RR i AR

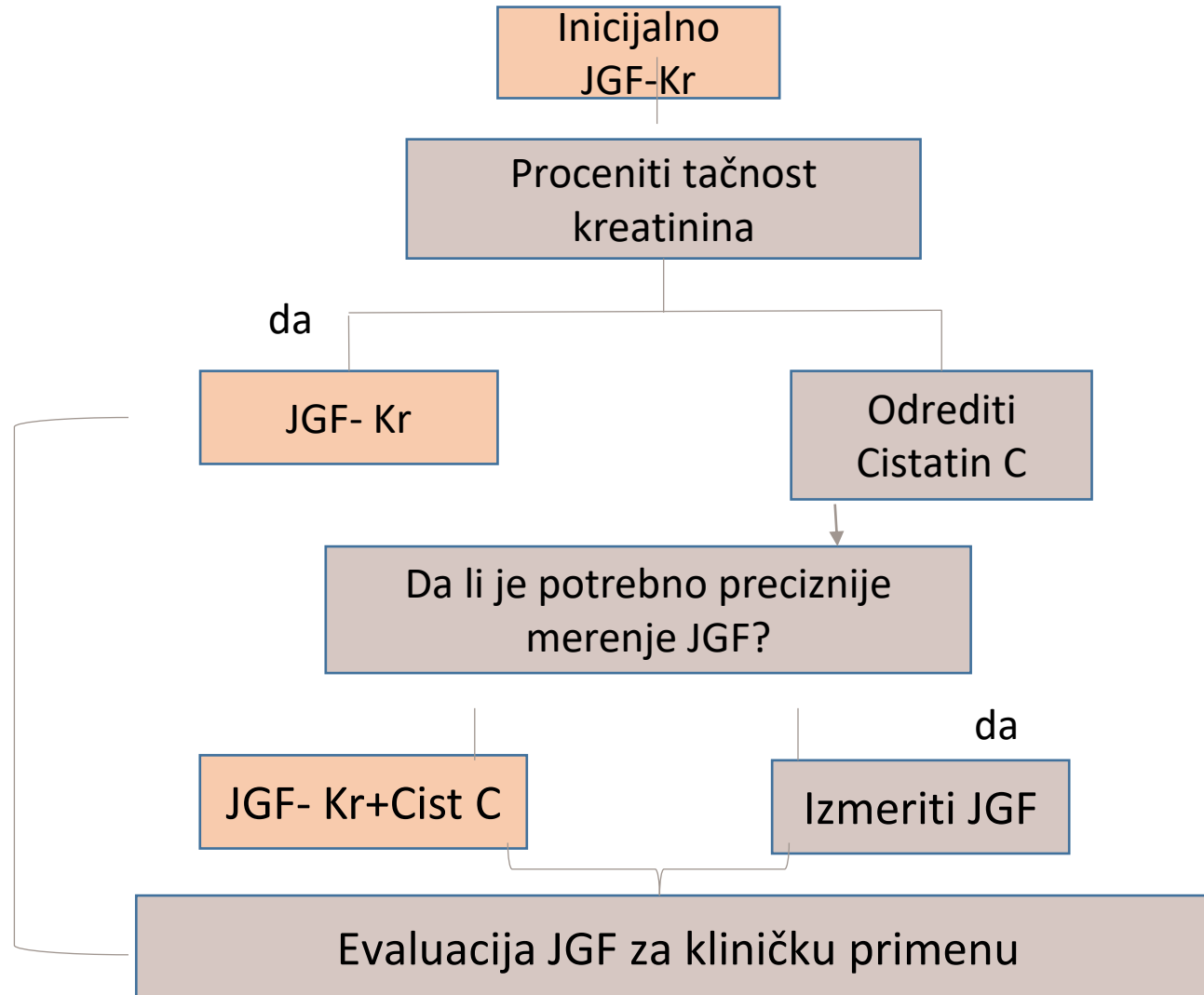
### Ishodi:

Mortalitet i KV mortalitet,  
KV bolesti: infarkt, srčana insuficijencija,  
atrijalna fibrilacija,  
bolest perifernih arterija  
HBB G5d, AKI  
Hospitalizacije

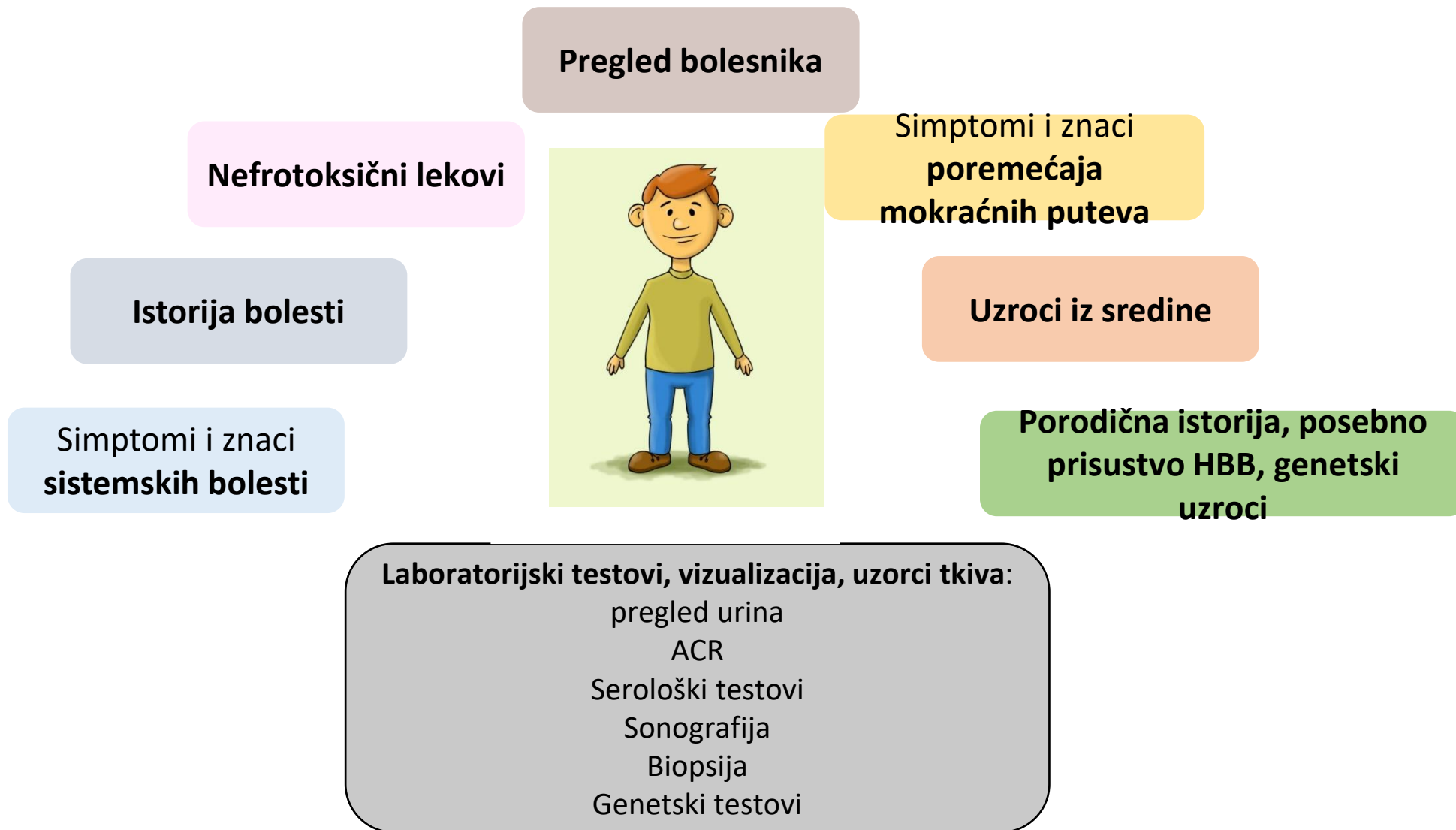
Zaključak: niža JGF i viša albuminurija, gori ishodi

## Procena jačine GF:

Kod odraslih sa rizikom od HBB, preporučuje se korišćenje eJGF na bazi kreatinina (eGFRcr). Ako je dostupan cistatin C, JGF bi trebalo da bude procenjena na osnovu kombinacije kreatinina i cistatina C (eGFRcr-cis) (1B).

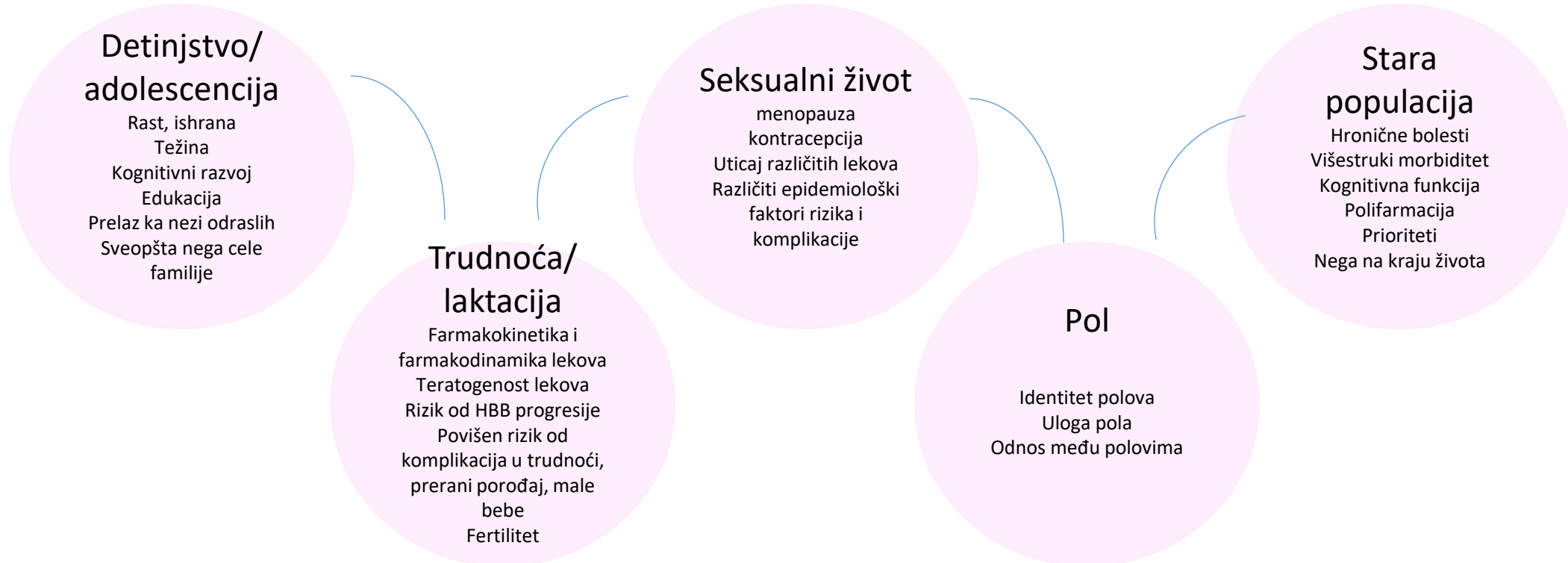


# Uporno traženje uzroka HBB





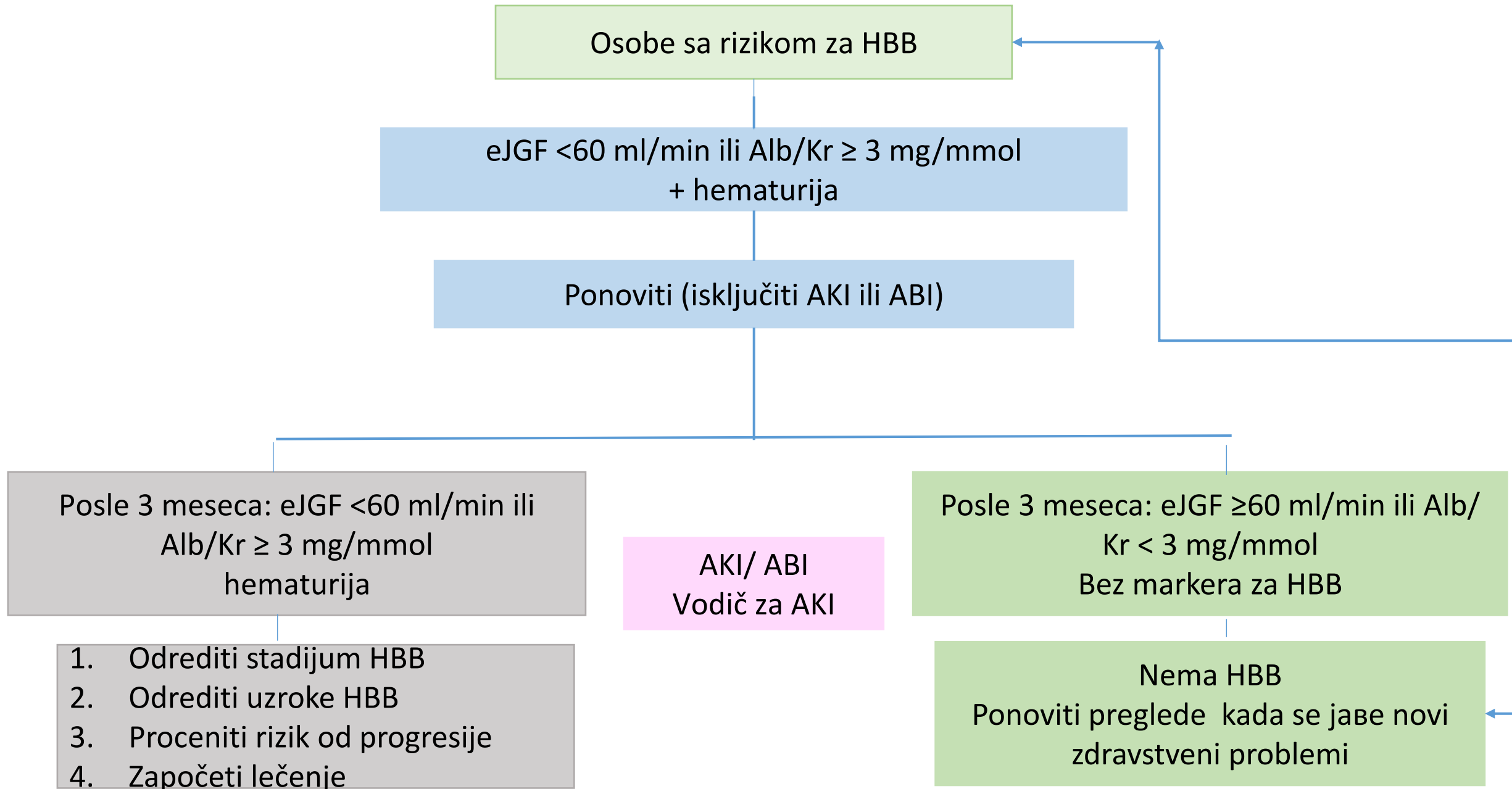
# Traženje uzroka i/ili faktora rizika HBB u zavisno od godina starosti



# Rizici za HBB

| Metabolički   | Породични, унутрашњи/<br>спољашњи фактори   | Sredina  |
|---|---|--|
| T1 DM/ T2 DM, steatozna jetra,<br>preterana gojaznost<br>Predijabetes, gestacioni dijabetes<br>Poremećaji in utero sa posledicama<br>po dete u kasnijem životu<br>(metabolički, genetski)<br>Giht, artritis | HBB u porodici<br>Hipertenzija, preeklampsija,<br>KVB (srčana slabost, ishemijska<br>bolest),<br>Jednostrana nefrektomija i<br>albuminurija,<br>KALKUT, rizik od opstruktivne<br>nefropatije<br>Etničke manjine | Toksini, NSAID, hemoterapija<br>Riziki od AKI u jedinicama<br>intenzivnog lečenja<br>Rad u ekstremnim vremenskim<br>uslovima |

Razlikovati akutno oštećenje od hronične bolesti bubrega



# Usporavanje progresije HBB i kontrola pratećih komplikacija

## Životne navike

- Dijetetski režim
- Fizička aktivnost
- Prestanak pušenja
- Kontrola telesne težine

Provera  
rizika 3-6  
meseci

## Prva linija za skoro sve bolesnike

- SGLT2 i
- Kontrola krvnog pritiska (sistolni < 120 mmHg), RASi
- Statini

## Ciljana terapija za lečenje komplikacija

- Kontrola glikemije (uvođenje GLP1 RA)
- Uvođenje nsMRA kod dijabetičara ili prema indikacijama za primenu
- Krvni pritisak: blokatori kalcijumskih kanala (dihidropiridin), diuretici--+sMRA za rezistantnu hipertenziju (GF $\geq$  45 ml/min)
- Ishemijska bolest srca: antitrombocitni lekovi, Ezetimib
- Lečenje anemije

# Dijeta zdrava i raznovrsna

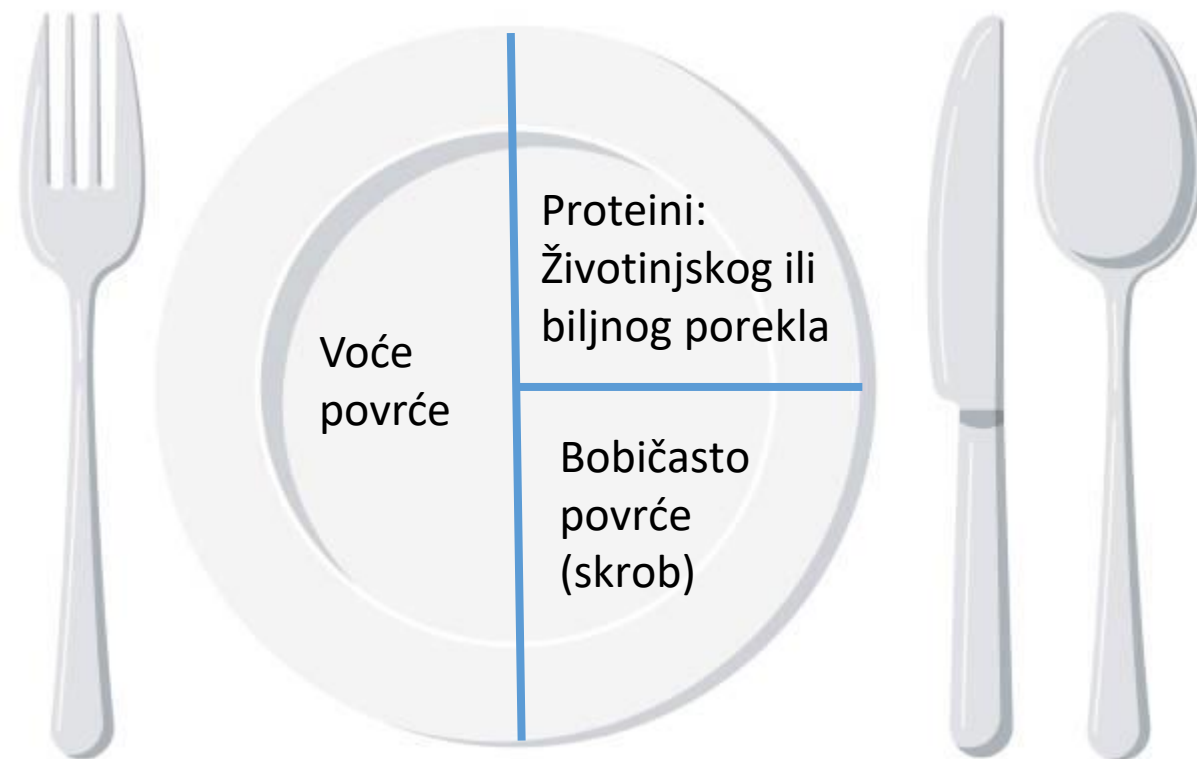
Poseban oprez zbog: Acidoze,  
Hiperkalijemije  
Hiperfosfatemije

Smanjiti rizik od trošenja energije sa unosom proteina

- Za planiranje ishrane savetovati se sa obučanim dijetetičari ili edukovati osobe sa HBB o prilagođavanju ishrane u pogledu natrijuma, unosa fosfora, kalijuma i proteina, prilagođen njihovim individualnim potrebama, i ozbiljnosti HBB i drugih komorbidnih stanja.

## Unos proteina

- održavanje unosa proteina od 0,8 g/kg telesne težine/dan kod odraslih sa HBB G3–G5 (2C).
- Izbegavati visok unos proteina (>1,3 g/kg telesne težine/d) kod odraslih sa HBB sa rizikom od progresije.



Razmotriti prepisivanje, pod strogim nadzorom, ishranu sa veoma niskim sadržajem proteina (0,3-0,4 g/kg telesne težine/d) sa dodatkom esencijalnih aminokiselina ili analoga ketokiselina (do 0,6 g/kg telesne težine/d).  
Neprepisivati dijete sa niskim ili veoma niskim sadržajem proteina metabolički nestabilnim osobama sa HBB.

# Fizička aktivnost

- Ohrabriti osobe sa HBB da se bave fizičkom aktivnošću kompatibilnom sa kardiovaskularnim zdravljem, tolerancija i nivo slabosti;
- umereni intenzitet fizičke aktivnosti u kumulativnom trajanju od najmanje 150 minuta nedeljno, ili do nivoa koji je kompatibilan sa njihovom kardiovaskularnom i fizičkom tolerancijom (1D)
- Postići optimalni indeks telesne mase (BMI)
- Prestanak pušenja

# Kontrola krvnog pritiska

- Odrasli sa visokim krvnim pritiskom i HBB treba da imaju ciljni sistolni krvni pritisak od <120 mm Hg, kada se toleriše (2B).
- Takođe, razmotriti manje intenzivnu terapiju za snižavanje krvnog pritiska kod osoba sa slabošću, visokim rizikom od padova i preloma, veoma ograničenim životnim vekom ili simptomatskom posturalnom hipotenzijom.



# RASi i SGLT 2i usporavaju napredovanje HBB

- Preporuke savetuju da se započinjanje inhibitorima renin-angiotenzin sistema (RASi) (ACEi i ARB) za osobe sa HBB i povećanom albuminurijom (G1–G4, A2 - A3) bez ili sa dijabetesom (1B, 2C) ali i izbegavanje bilo koje kombinacije terapije ACEi, ARB i direktnog inhibitora renina (DRI) kod osoba sa HBB, sa ili bez dijabetesa (1B).
  - Takođe, preporučuje se lečenje SGLT2i kod bolesnika sa T2D, HBB i eJGF  $>20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1A).
  - Kod odraslih osoba koje imaju HBB preporučuje se primena SGLT2i kada eJGF  $<20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sa urinom ACR  $>200$  mg/g ( $>20$  mg/mmol), ili srčanom insuficijencijom, bez obzira na nivo albuminurije.
  - SGLT2i se preporučuju i za lečenje odraslih sa eJGF 20 do 45 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> sa ACR urina  $<200$  mg/g ( $<20$  mg/mmol) (2B).
- Predlažu se nesteroidni antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) sa dokazanim pozitivnim dejstvom na bubrege ili kardiovaskularni sistem za odrasle sa T2D, eJGF  $>25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, normalnim kalijumom u serumu i albuminurijom ( $>3$  mg/mmol) uprkos primene maksimalno tolerantne doze inhibitora RAS (2A).

RASi (ACEi / ARB)

Pratiti kreatinin (2-4 nedelje od početka ili promene doze)

Normalan Kalijum

Povišen Kalijum

Kreatinin >30%

Porast kreatinina < 30%

Kontrola lekova  
Dijeta sa manjim unosom kalijuma  
Diuretik, Soda bikarbona  
Izmenjivačke smole

Proveriti uzroke,  
Izbegavati dehidrataciju,  
Diuretike  
Posumnjati na stenozu  
arterije bubrega

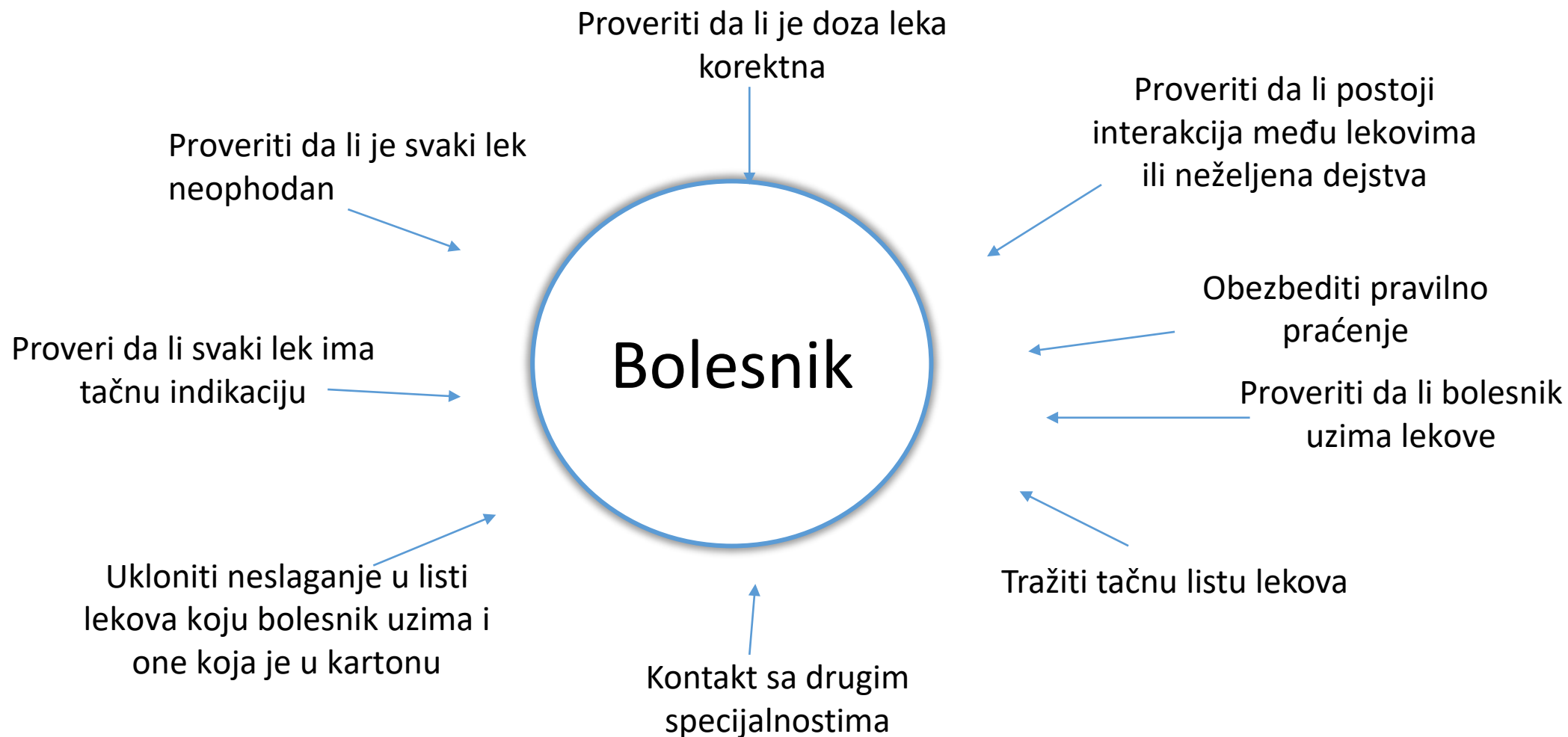
Povećati dozu RASi ili nastaviti  
sa maksimalnom dozom koja  
se podnosi

Smanjiti dozu ili isključiti RASi

# Pristup bolesnicima sa kardiovaskularnim bolestima i primena kontrastnih sredstava

- Savetuje se procena rizika u odnosu na korist kod primena snimanja a imajući u vidu prisustvo HBB. Takodje, proceniti rizik od AOB kod ljudi sa HBB koji primaju intraarterijski kontrast za srčane procedure.
- Intravenska primena radiokontrastnih medija može se rukovoditi konsenzusom radioloških društava (mehran skor) kod osoba sa AOB ili JGF  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (HBB G3a–G5) u elektivnom ispitivanju.
- Za osobe sa JGF  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (CKD G4–G5), American College of Radiology grupe II i III indikovana su kontrastna sredstva na bazi gadolinijuma.

# Obaviti detaljan pregled terapije



# Korekcija doze leka prema JGF

- Za većinu ljudi, jednačine JGF na bazi kreatinina u serumu su prikladne za doziranje lekova.
- Tamo gde je potrebna veća tačnost za donošenje odluka u vezi sa lekom (npr. doziranje zbog uskog terapijskog ili toksičnog opsega), toksičnost leka ili kliničke situacije u kojima procene JGF-Kr mogu biti nepouzidane, upotreba jednačina koje kombinuju i kreatinin i cistatin C, ili izmerena GFR može biti naznačena.

# Predviđanje rizika za progresiju HBB

- JGF i albuminurija treba da se prate najmanje 1x godišnje
- Ukoliko bolesnik ima rizik od napredovanja HBB, češće procenjivati albuminuriju i JGF jer to može uticati na terapijske odluke.
- Promena eJGF za >20% zahteva dodatnu procenu.
- Kod osoba sa HBB koji započinju hemodinamski aktivnu terapiju, smanjenje JGF za >30% na naknadnom testiranju zahteva procenu i evtl reviziju terapije.
- Takodje, udvostručenje albuminurija na sledećem testu zahteva dodatnu procenu i ispitivanje.

# Rizik od progresije rada bubrega kod bolesnika sa HBB G3a do G5 tokom 2 do 5 godina:

<https://www.mdcalc.com/calc/10045/kidney-failure-risk-calculator>

starost, pol, JGF, albumin/ kreatinin u urinu, albumini, bikarbonati, kalcijum, fosfat

<https://www.kidneyfailurerisk.co.uk/>

starost, pol, JGF, albumin/ kreatinin u urinu

Vrlo nizak rizik <1%

Nizak rizik 1-5%

Srednji/ visok rizik > 5%

Tangri N, et al. *JAMA*. 2011;305(15):1553-9.

Tangri, et al. *JAMA* 315.2(2016):164-174. supplement

# Modeli lečenja

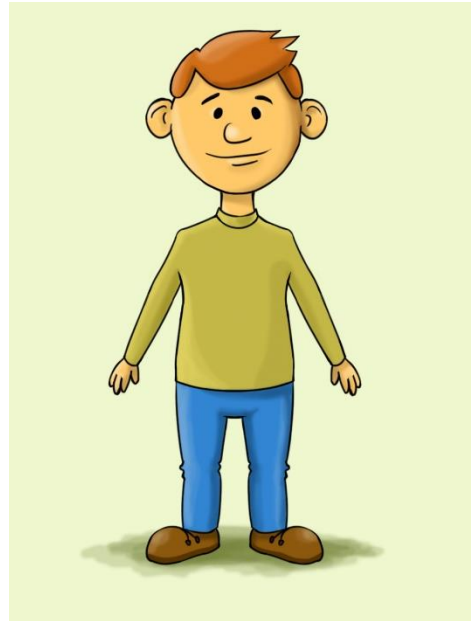
| Rizik za prograsiju | Odgovorni                                       | Kontrola / aktivnost   |
|---------------------|---|--|
| < 3-5%/ 5 godina    | Primarna zaštita<br>HBB G1-G2                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Smanjenje KV rizika</li><li>• Identifikacija osoba sa rizikom za HBB</li></ul> |
| 3-5%/ 5 godina      | Nefrolozi, multidisciplinarni tim<br>HBB G2- G3 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Obuka za samokontrolu</li><li>• Prevencija i lečenje komplikacija</li></ul>    |
| ≥ 10%/ 2 godina     | Tim za RRT/<br>Konzervativan tretman<br>HBB G4  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Diskusija o vrsti RRT</li><li>• Edukacija</li></ul>                            |
| ≥ 40%/ 2 godina     | Tim za RRT<br>HBB G5                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Priprema za RRT</li></ul>  |



# Umesto zaključka

## Edukacija

- Bolesnika i porodice
- O bolesti, dijete, životnim navikama i lekovima



## Usmeravanje

- Trijaža bolesti
- Tranzicija
- Sistem zdravstvenog osiguranja

## Kontrola

- Simptoma
- Analize krvi i urina
- Druga ispitivanja

## Lečenje

- Promena životnih navika
- Lekovi
- Podrška

Praksa će pokazati koliko su preporuke korisne, a biće osnova za usavršavanje narednog vodiča