

Poremećaji koagulacije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Skalnik, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:306269>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonio Skalnik

Poremećaji koagulacije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za anesteziologiju i reanimatologiju i intenzivnu medicinu kirurških struka Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Eleonore Goluže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis kratica:

AAGL – antiagregacijski lijek

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. Angiotensin-converting enzyme)

ACR – omjer kreatinina i albumina (engl. Albumin-Creatinine Ratio)

ADP – adenzin-difosfat

AER – brzina izlučivanja albumina (engl. Albumin Excretion Rate)

AF – atrijska fibrilacija

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora (engl. Angiotensin-receptor blockers)

ASK – acetilsalicilna kiselina

AT – antitrombin

ATP - adenzin-trifosfat

BNT – bubrežna nadomjesna terapija

cAMP – ciklički adenzin-monofosfat

CAPD – kontinuirana ambulantna peritonejska dijaliza

CT - vrijeme zatvaranja (engl. closure time)

DDAVP - dezmopresin (engl. 1-deamino-8-d-arginine vasopressin)

DN – dijabetička nefropatija

DOAC – direktni oralni antikoagulansi (engl. direct oral anticoagulents)

DTI - izravni inhibitori trombina (engl. direct thrombin inhibitors)

EPO - eritropoetin

GF – glomerularna filtracija

GFR – brzina glomerularne filtracije (engl. Glomerular Filtration Rate)

HCII – heparinski kofaktor II (engl. Heparin Cofactor II)

Hgb – hemoglobin

HLK – hipertofija lijeve klijetke

Htc – hematokrit

i.v. – intravenski

INR - internacionalni normalizirajući omjer (engl. International Normalized Ratio)

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO – Organizacija s ciljem poboljšanja liječenja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (engl. Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

KKS – kompletna krvna slika

MPV - srednji volumen trombocita (engl. Mean Platelet Volume)

NO – dušikov oksid

NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

OA – oralni antikoagulansi

PAI – inhibitor aktivacije plazminogena

PGI₂ – prostaciklin

PTH – paratiroidni hormon

PV – protrombinsko vrijeme

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

RH – Republika Hrvatska

SŽS – središnji živčani sustav

TAFI - trombinom aktivirani inhibitor fibrinolize (engl. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

TAT – trombin-antitrombin kompleks

TF - tkivni čimbenik (engl. Tissue Factor)

TFPI – inhibitor puta tkivnog faktora (engl. Tissue Factor Pathway Inhibitor)

TPA – tkivni aktivator plazminogena

Trc – trombociti

TXA – traneksamična kiselina

TxA2 – tromboksan A2

UPA – urokinazni aktivator plazminogena

VK – vrijeme krvarenja

VKA – antagonisti vitamina K

vWF – von Willebrandov čimbenik (engl. von Willebrand Factor)

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
UVOD.....	1
KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST (KBB).....	1
EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI	4
PATOGENEZA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI	6
KLINIČKA SLIKA	6
KOMPLIKACIJE.....	7
<i>Anemija.....</i>	<i>7</i>
<i>Koštano – mineralna bolest bubrega.....</i>	<i>8</i>
<i>Poremećaji kardiovaskularnog sustava.....</i>	<i>8</i>
OSNOVNI PRINCIPI LIJEČENJA KBB-A.....	9
HEMOSTAZA- FIZIOLOŠKI MEHANIZMI.....	11
PRIMARNA HEMOSTAZA	11
SEKUNDARNA HEMOSTAZA	12
FIZIOLOŠKI INHIBITORI SUSTAVA ZGRUŠAVANJA	15
FIBRINOLIZA	15
POREMEĆAJI KOAGULACIJE KOD BOLESNIKA S KBB-OM.....	16
KRVARENJE	16
<i>Poremećaj primarne hemostaze.....</i>	<i>16</i>
<i>Utjecaj anemije na trombocitnu disfunkciju</i>	<i>18</i>
<i>Ostali čimbenici koji mogu potencirati krvarenje u bolesnika s KBB-om.....</i>	<i>18</i>
OSNOVNI PRINCIPI LIJEČENJE KRVARENJA KOD BOLESNIKA S KBB-OM.....	19
<i>Hemodijaliza (HD)</i>	<i>20</i>
<i>Rekombinantni humani EPO</i>	<i>21</i>
<i>Dezmopresin</i>	<i>21</i>
<i>Krioprecipitat</i>	<i>22</i>
<i>Estrogeni</i>	<i>23</i>
<i>Traneksemična kiselina.....</i>	<i>23</i>
POVEĆANA SKLONOST ZGRUŠAVANJU	23

<i>Poremećaj fibrinolitičke aktivnosti.....</i>	<i>25</i>
OSNOVNA NAČELA PRIMJENE ORALNE ANTIKOAGULACIJSKE/ANTIAGREGACIJSKE	
TERAPIJE U BOLESNIKA S KBB-OM.....	26
<i>Antikoagulacijska terapija u bolesnika s KBB-om.....</i>	<i>26</i>
<i>Antiagregacijska terapija u bolesnika s KBB-om</i>	<i>30</i>
ZAKLJUČAK	31
ZAHVALE.....	32
POPIS LITERATURE:	34
ŽIVOTOPIS	44

Sažetak

Poremećaji koagulacije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Antonio Skalnik

Kronična bubrežna bolest jedan je od najčešćih uzroka mortaliteta i morbiditeta u današnjem svijetu. Zbog porasta prevalencije rizičnih čimbenika poput dijabetesa, arterijske hipertenzije, pretilosti procjenjuje se da danas preko 800 milijuna ljudi boluje od kronične bubrežne bolesti. To je progresivno stanje u kojem bubrezi postepeno gube svoju funkciju. Osim slabljenjem bubrežne funkcije, kronična bubrežna bolest može se očitovati brojnim sistemskim učincima poput anemije, koštano-mineralne bolesti bubrega, kardiovaskularnim poremećajima i poremećajima koagulacije. Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti pokazuju kompleksne promjene u faktorima koagulacije i fibrinolize, što može dovesti do komplikacija poput tromboze, embolije ili pak pojačane sklonosti krvarenju. Povećana aktivacija trombocita, visoke razine fibrinogena i promjene u koagulacijskim faktorima neki su od mehanizama koji pridonose povećanoj koagulabilnosti kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti. S druge strane, poremećaji u broju i funkciji trombocita te smanjenje koagulacijskih faktora mogu rezultirati povećanom sklonosti krvarenju. Pacijenti često zahtijevaju antikoagulacijsku terapiju, posebno ako imaju atrijsku fibrilaciju ili duboku vensku trombozu. Međutim, primjena antikoagulacijskih lijekova može dodatno povećati rizik od krvarenja kod ovih pacijenata. Stoga je važno pažljivo procijeniti korist i rizik antikoagulacijske terapije kod svakog pacijenta.

Ključne riječi: kronična bubrežna bolest, hemostaza, poremećaji koagulacije

Summary

Coagulation disorders in patients with chronic kidney disease

Antonio Skalnik

Chronic kidney disease is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Due to the increasing prevalence of risk factors such as diabetes, arterial hypertension, and obesity, it is estimated that over 800 million people are affected by it today. Chronic kidney disease is a progressive condition characterized by the gradual loss of kidney function. In addition to the impairment of renal function, chronic kidney disease can manifest with various systemic effects such as anemia, renal bone disease, cardiovascular disorders, and coagulation disorders. Patients with chronic kidney disease exhibit complex changes in coagulation and fibrinolysis factors, which can lead to complications such as thrombosis, embolism, or increased bleeding tendency. Increased platelet activation, high levels of fibrinogen, and alterations in coagulation factors are some of the mechanisms contributing to increased coagulability in patients. On the other hand, platelet count and function abnormalities, as well as reduced coagulation factors, can result in an increased bleeding tendency. Patients often require anticoagulation therapy, especially if they have atrial fibrillation or deep vein thrombosis. However, the use of anticoagulant medications can further increase the risk of bleeding in these patients. Therefore, careful assessment of the benefit-risk balance of anticoagulation therapy is crucial for each patient.

Keywords: chronic kidney disease, hemostasis, coagulation disorders

Uvod

Kronična bubrežna bolest (KBB) je klinički sindrom karakteriziran smanjenom funkcijom bubrega tijekom duljeg vremenskog razdoblja(1). Osim utjecaja na bubrege, KBB može imati i značajne posljedice na druge organe i sustave u tijelu, uključujući i koagulacijski sustav (2). Poremećaji hemostaze su česta pojava kod pacijenata s KBB te mogu rezultirati komplikacijama poput tromboze, embolije i povećane sklonosti krvarenju. Hemostatski sustav u organizmu uključuje složeni sustav čimbenika i mehanizama koji osiguravaju normalno stvaranje i razgradnju ugrušaka krvi (3). U KBB-u dolazi do disfunkcije ovog sustava, što može dovesti do poremećaja ravnoteže između koagulacije i fibrinolize. Bolesnici s KBB-om mogu imati povećanu sklonost krvarenju zbog poremećaja u broju te primarno funkciji trombocita, kao i smanjenju koagulacijskih čimbenika (2). Također pacijenti s KBB-om često pokazuju povećanu sklonost stvaranju krvnih ugrušaka kao posljedica aktivacije trombocita (Trc), povišene razine fibrinogena i promjene u aktivaciji koagulacijskih čimbenika (4). Poremećaji hemostaze kod pacijenata s KBB-om su kompleksni te njihovi mehanizmi i kliničke posljedice još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni.

Kronična bubrežna bolest (KBB)

KBB je klinički sindrom obilježen progresivnim i trajnim oštećenjem svih bubrežnih funkcija – ekskrecijske, metaboličke i endokrine. Da bi se postavila dijagnoza KBB-a potreban je laboratorijski ili patohistološki dokaz bubrežnog oštećenja ili smanjenja brzine glomerularna filtracije (GFR; engl. glomerular filtration rate) ispod 60 ml/min/1.73m² u trajanju od minimalno 3 mjeseca. KBB je dugotrajna kronična bolest te zahtjeva drugačiji terapijski pristup od akutnih bubrežnih bolesti (1). Kriteriji za KBB prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Kriteriji za KBB

Trajanje	Dulje od 3 mjeseca
Znakovi oštećenja bubrega	Albuminurija (AER >30 mg/24 sata; ACR >30 mg/g ili >3 mg/mmol) Patološki sediment urina Abnormalnosti elektrolita zbog tubularnog oštećenja Histološke abnormalnosti bubrega Strukturne abnormalnosti bubrega Anamneza transplantacije bubrega
Smanjen GFR	< 60 mL/min/1.73m ²

Izvor. Prilagođeno prema KDIGO iz 2013 (1). *AER* – brzina izlučivanja albumina (eng. *Albumin Excretion Rate*), *ACR* – omjer kreatinina i albumina (eng. *Albumin-Creatinine Ratio*), *GFR* – brzina glomerularne filtracije (eng. *Glomerular Filtration Rate*)

KDIGO (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) klasifikacija iz 2012. godine preporuča klasifikaciju KBB-a prema uzroku, GRF-u i stupnju albuminurije (1). U bolesnika s KBB-om GFR je dobar marker cjelokupne bubrežne aktivnosti i ekskretorne funkcije bubrega. Vrijednosti GFR-a slijede pad bubrežne funkcije. Klasifikacija KBB-a u 5 stadija (G1-G5) ovisno o vrijednostima GFR-a prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Klasifikacija KBB-a prema GFR-u

Stupanj GFR-a	GFR (mL/min/1.73m²)	Bubrežna funkcija
I. stupanj (G1)	> 90	Normalna
II. stupanj (G2)	60-89	Normalna do blago snižena
III.a stupanj (G3a)	45-59	Blago do umjereno snižena
III.b stupanj (G3b)	30-44	Umjereno do značajno snižena
IV. stupanj (G4)	15-29	Značajno snižena
V. stupanj (G5)	< 15	Zatajenje bubrega

Izvor. Prilagođeno prema KDIGO iz 2013 (1). *GFR* – brzina glomerularne filtracije (eng. *Glomerular Filtration Rate*)

Osim GFR-a, albuminurija se također koristi kao indikator bubrežnog oštećenja. Kod zdravih ljudi albumini se mogu naći u niskim koncentracijama u urinu dok je njihov

trostruki porast od normalne vrijednosti pokazatelj KBB-a. S obzirom da albuminurija može nastati prije smanjenja GFR-a ona predstavlja jedan od ranih indikatora glomerularnih bolesti što je karakteristično za hipertoničnu nefrosklerozu i dijabetičku glomerulosklerozu (5). Tablica 3 prikazuje klasifikaciju KBB-a u 3 kategorije temeljem dnevnog izlučivanja albumina u urinu (AER; engl. Albumin Excretion Rate) i odnosa albumina/kreatinina u uzorku jednokratne mokraće (ACR; engl. Albumin-Creatinine Ratio)

Tablica 3. Klasifikacija KBB-a prema stupnju albuminurije izražene preko AER-a i ACR-a

Kategorija	AER (mg/24 sata)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	Stupanj albuminurije
A1	<30	<3	<30	Normalan do blago povišen
A2	30-300	3-30	30-300	Umjereno povišen
A3	>300	>30	>300	Značajno povišen

Izvor. Prilagođeno prema KDIGO iz 2013 (1). *AER* – brzina izlučivanja albumina (eng. *Albumin Excretion Rate*), *ACR* – omjer kreatinina i albumina (eng. *Albumin-Creatinine Ratio*)

Pomoću GFR-a i stupnja AER-a može se procijeniti stupanj rizika za daljnju progresiju KBB-a što je prikazano na slici 1. U ovu procjenu ne ulazi etiologija KBB-a koja se dodatno treba uzeti obzir pri procjeni rizik (1).

Stupnjevi albuminurije izraženi ACR-om		
A1	A2	A3

				Normalan ili blago povišen	Umjereno povišen	Značajno povišen
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/mol 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Stupnjevi GFR (mL/min/1,73m ²)	G1	Normalna ili povišena	>90			
	G2	Blago snižena	60-89			
	G3a	Blago do umjereno snižena	45-59			
	G3b	Umjereno do značajno snižena	30-44			
	G4	Značajno snižena	15-29			
	G5	Zatajenje bubrega	<15			

Slika 1. Procjena rizika za progresiju KBB-a ovisno o stupnju albuminurije i GFR-u
Izvor. Prilagođeno prema KDIGO iz 2013 (1). ACR – omjer kreatinina i albumina (eng. Albumin-Creatinine Ratio), GFR – brzina glomerularne filtracije (eng. Glomerular Filtration Rate)

*zeleno - nizak rizik, žuto – umjereno povećan rizik, narančasto – visok rizik, crveno – vrlo visok rizik

Epidemiologija i etiologija kronične bubrežne bolesti

KBB je jedan od vodećih uzroka smrti i pobola u 21. stoljeću. Prevalencija i smrtnost od KBB-a je u daljnjem porastu iako je smrtnost kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti u padu (6). Prema procjeni iz 2017. godine oko 840 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od KBB-a što se djelomično može objasniti porastom čimbenika rizika poput pretilosti i šećerne bolesti (7). Prema podacima meta – analize provedene 2022. godine, globalna prevalencija KBB-a iznosila je 13,4 %, od čega 3,5 % otpada na prvi stadij (G1), 3,9 % na drugi stadij (G2), 7,6 % na treći stadij (stadiji G3a i G3b nisu bili zasebno mjereni), 0,4% na četvrti stadij (G4) te 0,1 % na završni-peti stadij bolest (G5) (8). Isto istraživanje pokazalo je razliku u prevalenciji ovisno o geografskoj

regiji odnosno stupnju razvijenosti zemlje pri čemu je prevalencija KBB iznosila 8,6 % u muškaraca i 9,6 % kod žena u visoko razvijenim zemljama te 10,6 % kod muškaraca i 12,5 % kod žena u zemljama srednjeg i niskog prihoda.

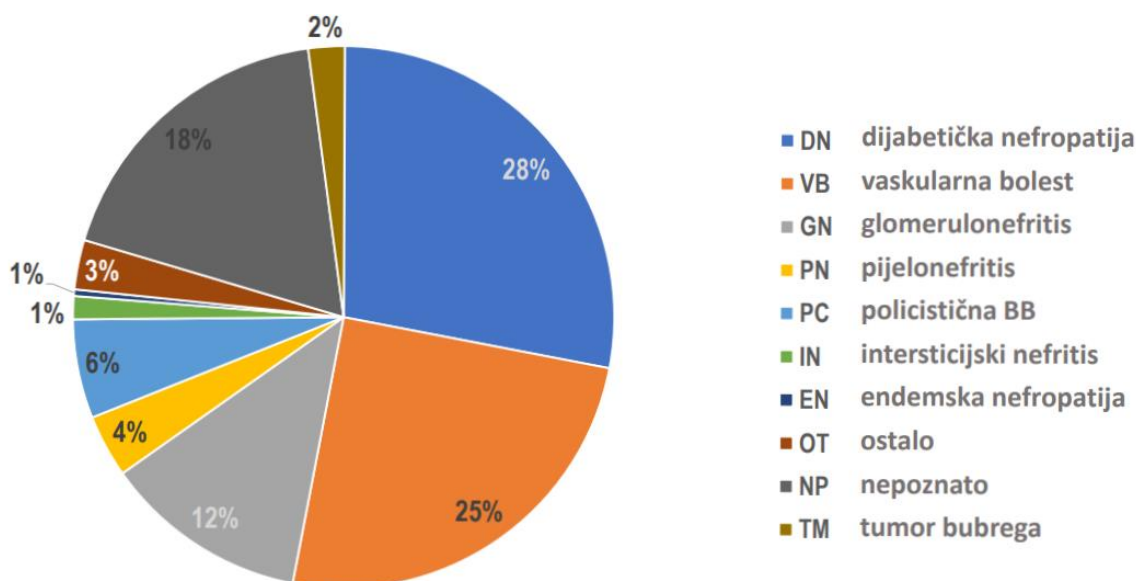
S obzirom na globalnu prevalenciju od 13,4 % bolesnika s KBB-om pretpostavka je da u Republici Hrvatskoj (RH) oko 500 000 ljudi ima KBB. Samo se jedna studija bavila prevalencijom KBB-a u RH u ruralnom području endemske nefropatije u okolici Slavenskog Broda (9). Studija je provedena između 2005. i 2010. godine te je uključivala 2161 stanovnika iz 9 endemskih sela i 3 ne-endemska sela. Rezultati studije pokazali su prevalencija KBB-a od 9,1% u ne-endemskim do 16.6% u endemskim područjima.

U Republici Hrvatskoj (RH) godišnje oko 600 novih bolesnika treba dijalizu ili transplantaciju bubrega. Također oko 4 000 bolesnika je podvrgnuto bubrežnoj nadomjesnoj terapiji (BNT), što su podaci Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije (10).

Uzroci KBB-a su mnogobrojni. Dva vodeća uzroka KBB-a su šećerna bolest i arterijska hipertenzija. Vodeći uzrok završne faze bubrežne bolesti je dijabetička nefropatija (DN) te na nju otpada više od 50 % slučajeva KBB-a u zapadnoeuropskim zemljama i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Njena procijenjena stopa incidencije iznosi 158 /1 000 000 stanovnika (11). U najvećem broju slučajeva radi se o tipu 2 dijabetesa s prosječnom dobi oko 60 godina kad se postavi dijagnoza KBB-a. DN razvit će oko 40 % oboljelih dijabetičara.

Drugi najčešći uzrok KBB-a su vaskularne bolesti bubrega od čega 80 % čini hipertenzivna nefroskleroza. U RH 20 % terminalnih bubrežnih zatajenja uzrokovano je vaskularnim bolestima od čega najveći udio otpada na hipertenzivnu nefrosklerozu (12). U manjoj mjeri su zastupljene mikroateroembolijska bubrežna bolest, vaskulitisi i ishemijska nefropatija uslijed stenoze renalnih arterija.

Glomerulonefritisi, nefropatije, pijelonefritisi, hemolitičko-uremijski sindrom i policistična bolest bubrega su bolesti koje rjeđe uzrokuju KBB (13). Na slici broj 2. prikazani su najčešći uzroci nadomještanja bubrežne funkcije (14).



Slika 2. Osnovna bubrežna bolest novih bolesnika na dijalizi. Preuzeto sa Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije (14).

Patogeneza kronične bubrežne bolesti

KBB javlja se kao posljedica 2 mehanizma: inicijalnog okidača i mehanizma održavanja. Inicijalni okidač može biti strukturni poremećaj bubrega (razvojni poremećaj bubrega ili ozljeda bubrežnog parenhima), infekcija, imuno-posredovano ili toksično oštećenje bubrega. Funkciju propalih nefrona preuzimaju neoštećeni aktivni nefroni koji funkcionalno i anatomski hipertrofiraju što odgovara hipotezi o intaktnom nefronu (15). Daljnje pogoršanje bubrežne funkcije nastupa zbog popuštanja mehanizama adaptacije koji dovode do disfunkcije podocita i deformacije glomerula. Kompenzatornim mehanizmima hiperfiltracije inicijalno doprinosi povišenje aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) te kasnije nastanku prekomjerne hipertrofije i skleroze (16).

Klinička slika

Klinički simptomi KBB-a pojavljuju se tek kad GFR padne ispod 30 mL/min/1.73m² te je stoga bolest dugo vremena asimptomatska. U 1. i 2. stadiju bolesnici obično nemaju simptome, odnosno ako oni postoje vezani su uz inicijalnu bolest koja je dovela do KBB-a. U 3. i 4. stadiju KBB-a očituje se kliničkim slikom i laboratorijskim poremećajima

renalnih parametara. Zadržavanje dušičnih tvari u krvi odnosno azotemija može se prezentirati mnogobrojnim simptomima. Oni uključuju: opću slabost, malaksalost, iritabilnost, anoreksiju, mučninu, nikturiju, anemiju, hipertenziju, poremećaje menstrualnog ciklusa, smanjenje libida. Također mogu se očitovati i početni poremećaji metabolizma kalcija i fosfata te elektrolitski i acidobazni disbalans. Daljnjim napredovanjem bolesti i slabljenjem bubrežne funkcije kod većine bolesnika dolazi do retencije tekućine te progresivnog pogoršanja elektrolitskog i acidobaznog statusa, pogoršanja stupnja anemije i hipertenzije. Javlja se uremija, nakupljanje uremičkih toksina, što ima utjecaj na gotovo sve organske sustave u tijelu i razvoj vanbubrežnih komplikacija. Uremički toksini pridonose upali i imunološkoj disfunkciji, vaskularnim poremećajima, disfunkciji trombocita i povećanom riziku krvarenja, disbiozi crijevne flore uključujući translokaciju bakterija, poremećaju metabolizma lijekova i progresiji KBB-a (17).

Komplikacije

Anemija

Kod bolesnika s KBB-om tipično se javlja normocitna, normokromna i hipoproliferativna anemija čija prevalencija raste s padom GFR-a. Bubrež je glavni izvor eritropoetina (EPO) koji stimulira proizvodnju crvenih krvnih stanica u koštanoj srži i sudjeluje u homeostazi hemoglobina. Koncentracija EPO kod bolesnika s KBB-om su 10 do 100 puta niže nego u bolesnika sa istim stupnjem anemije koji nemaju KBB. (17).

Dodatni uzorci nastanka anemije u KBB-u su uremijom inducirani inhibitori eritropoeze koji skraćuju život crvenih krvnih stanica te također nedostatak željeza zbog viška hepcidina koji ometa apsorpciju željeza putem probavnog sustava ili funkcionalni nedostatak željeza uslijed retikuloendotelne blokade željeza (18).

Anemija u KBB-u povezana je sa lošijim ishodom što uključuje povećanu incidenciju kardiovaskularnih incidenata, višu stopu hospitalizacija, oštećenje kognitivnih funkcija i višu stopu smrtnosti (19). Željezo, rekombinantni eritropoetin i njegovi sintetski derivati a osobito njihova kombinacija imaju dobru učinkovitost u liječenju anemije kod

bolesnika s KBB-om te također smanjuju potrebu za transfuzijama krvnih pripravaka (20).

Koštano – mineralna bolest bubrega

Bubrezi s urednom funkcijom održavaju koncentracijske vrijednosti serumskog kalcija i fosfora unutar uskog intervala regulirajući crijevnu apsorpciju pretvaranjem vitamina D u kalцитriol i tubularnim izlučivanjem u negativnoj povratnoj sprezi sa paratiroidnim hormonom (PTH) (21). Smanjenjem GFR-a smanjuje se i fosfoureza čime se povećava razina fosfata u krvi. Zbog smanjenja bubrežne mase dolazi i do smanjenja pretvorbe neaktivnog u aktivni oblik vitamina D. Posljedično manjak vitamina D i povećanje razine fosfata u krvi dovodi do smanjenja reapsorpcije kalcija što dovodi do povećanog lučenja PTH i hiperplazije paratiroidnih žlijezda. Bubrežna osteodistrofija je bolest kostiju uzrokovana kombinacijom povećane razine PTH, manjkom vitamina D, sniženom koncentracijom kalcija i metaboličke acidoze koja za posljedicu može imati nastanak patoloških fraktura i metastatskih kalcifikacija (22).

Kod nastanka hiperfosfatemije potrebno je ograničiti unos fosfata, a ukoliko to nije dovoljna mjera u terapiju treba uvesti kalcijeve/nekalcijeve vezača fosfata. U bolesnika s vrijednostima PTH koje su 4 do 5 puta veće od normalnih potrebno je primijeniti kalцитriol ili parikalцитriol, a dozu treba titrirati prema vrijednostima kalcija (23). Paratireoidektomija se primjenjuje kod rezistentnih slučajeva na prethodne terapijske mjere (24).

Poremećaji kardiovaskularnog sustava

Hipertenzija je jedna od najčešćih komplikacija kardiovaskularnog sustava kod bolesnika s KBB-om. Obično se razvija već u početnoj fazi bolesti te je povezana s ubrzanim gubitkom bubrežne funkcije kao i nastankom hipertrofije lijeve klijetke (HLK). HLK i dilatativna kardiomiopatija spadaju među najznačajnije čimbenike rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u bolesnika s KBB-om. Oni primarno nastaju kao posljedica hipertenzije i opterećenja ekstracelularnom tekućinom. Uz to anemija i arteriovenska fistula za hemodijalizu mogu povećati minutni srčani volumen i posljedično dovesti do srčanog zatajenja usred velikog srčanog volumena (25,26).

U bolesnika s GFR-om manjim od 60 mL/min/1.73m² mortalitet od kardiovaskularnih bolesti je za 57 % viši nego u zdravih osoba, a s mikroalbuminurijom penje se na 63 %. Također rizik od nesmrtonosnog srčanog udara je 33 % viši ako je GFR manji od 60 mL/min/1.73m² u odnosu na zdrave osobe, a raste na 48 % ukoliko je prisutna i mikroalbuminurija. S padom GFR-a i porastom stupnja AER-a raste rizik od srčanog udara i smrti od kardiovaskularnog incidenta (27). Meta-analiza iz 2015. godine pokazala je gotovo linearnu ovisnost GFR-a i rizika za moždani udar prema kojoj rizik raste za 7 % sa svakim padom GFR-a za 10 mL/min/1.73m² te 10 % za svakih 25 mg/mmol porasta ACR-a (28).

Osnovni principi liječenja KBB-a

Kod svih bolesnika s KBB-om kad god je moguće treba liječiti osnovni uzrok bolesti. To se prvenstveno odnosi na regulaciju glikemije u dijabetesu i krvnog tlaka u hipertoničara čime se usporava napredovanje bolesti.

Osim nužnih pridržavanja nefarmakoloških odnosno higijensko-dijetetskih mjera liječenja u bolesnika sa šećernom bolesti potrebno je uvesti farmakoterapiju ovisno da li se radi o tipu I ili II šećerne bolesti. Danas su dostupni raznovrsni lijekovi koji se mogu koristiti zasebno ili u kombinaciji. Za većinu bolesnika dobra regulacija glikemije podrazumijeva vrijednost HbA1c < 7,0 %, vrijednost glukoze pred obrok u rasponu 4,4-7,2 mmol/L i vrijednost glukoze dva sata nakon jela maksimalno 10 mmol/L (29).

Liječenje hipertenzije uključuje nefarmakološke mjere i farmakološku terapiju. Od nefarmakoloških metoda najvažnija je kontrola unosa soli i tekućine, pogotovo u višim stadijima KBB.

U farmakološkoj terapiji u prvu liniju liječenja spadaju inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE; engl. angiotensin-converting enzyme) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB; engl. angiotensin-receptor blockers). Ovi lijekovi imaju renoprotektivni učinak neovisno o njihovom antihipertenzivnom djelovanju. ACE inhibitori i ARB mogu smanjiti proteinuriju čime se usporava progresija KBB-a. Uz to, smanjuju i rizik od kardiovaskularnih komplikacija. Kao druga linija upotrebljavaju se blokatori kalcijevih kanala i diuretici te kao treća linija beta-blokatori i antagonisti

aldosterona. Kod rezistentnih hipertenzija koriste se i izravni vazodilatatori, alfa-blokatori i simpatolitici s izravnim djelovanjem na središnji živčani sustav (SŽS) (30).

Veliki broj bolesnika s KBB-om u medikamentoznoj terapiji radi regulacije hiperlipidemije uzima najčešće statine.

Ovisno o stadiju KBB-a bolesnici se trebaju pridržavati preporuka za unos nutritijenata i elektrolita. U tablici 5 prikazane su preporučene dnevne vrijednosti unosa najvažnijih prehrambenih tvari (31).

Tablica 4. Preporučene dnevne vrijednosti unosa najvažnijih prehrambenih tvari (31)

Nutritijent	Preporučeni dnevni unos	Napomena
Proteini	0.8 g/kg	Kod bolesnika na hemodijalizi >1.2 g/kg.
Voda	Do 2 L	Kod bolesnika na hemodijalizi koliko izmokre + 500mL.
Energetski unos	30 do 35 kcal/kg	
Natrij	80 do 100 mmol	
Kalij	<1 mmol	Ako je iznad normalnih vrijednosti.
Fosfati	800 do 1000 mg	Uz vezače fosfora ako je fosfor povišen.

S obzirom da se mnogi lijekovi izlučuju putem bubreg kod bolesnika s KBB-om potrebna je korekcija doze ovisno o primijenjenom lijeku i stadiju KBB-a. Lijekove koji sadrže magnezij ili fosfor trebalo bi izbjegavati, kao i druge lijekove koji potencijalno mogu djelovati nefrotoksično poput nesteroidnih protuupalnih lijekova ili aminoglikozida.

U završnom stadiju bubrežne bolesti, kad GFR dosegne razinu od 5 do 10 mL/min/1.73m² potrebno je započeti BNT. Nadomještanje funkcije bubrega moguće je učiniti pomoću hemodijalize, peritonealne dijalize ili transplantacijom bubrega (32).

Hemostaza- fiziološki mehanizmi

Hemostaza je fiziološki kontrolirani proces u organizmu koji nastaje kao odgovor na ozljedu vaskulature što rezultira stvaranjem krvnog ugruška s ciljem ograničavanja i zaustavljanja krvarenja (3). Hemostatski sustav možemo podijeliti na dva osnovna sustava koji uključuju sustav zgrušavanja (primarni i sekundarni) i fibrinolitički sustav.

Osnovne komponente hemostaze su trombociti, endotel krvnih žila, čimbenici plazmatske faze zgrušavanja s fiziološkim inhibitorima zgrušavanja te aktivatori i inhibitori fibrinolitičkog sustava. Adekvatan hemostatski učinak osim što mora biti brz i učinkovit, da bi se spriječilo pretjerano krvarenje, on mora biti i strogo kontroliran. Pretjerani trombogeni odgovor blokira se ograničavanjem hemostaze samo na mjestu ozljede.

Primarna i sekundarna hemostaza te proces fibrinolize čine tri međusobno povezana procesa hemostatskog sustava.

Reakcijom između cirkulirajućih Trc-a i subendotela krvne žile nastaje trombocitni čep što je funkcija primarne hemostaze (33). Sekundarna hemostaza započinje aktivacijom komponenti plazmatske faze zgrušavanja s posljedičnim stvaranjem stabilnog trombocitno-fibrinskog ugruška. Fibrinolitički sustav ograničava stvaranje ugruška samo na mjestu ozljede uz naknadno postupno razgrađivanje nastalog fibrinskog ugruška nakon zaustavljanja krvarenja. To je proces koji se aktivira istodobno s aktivacijom koagulacije (3).

Unutar hemostatskog sustava mora postojati dinamička ravnoteža između interakcije Trc-a, stijenke krvne žile te svih komponenti koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava (34). Bilo koji čimbenik koji dovodi do neravnoteže u procesu hemostaze tj. međudjelovanja prokoagulantnih i antikoagulantnih mehanizama može dovesti do krvarenja ili tromboze s druge strane.

Primarna hemostaza

Ozljeda krvne žile inicijalno izaziva vazokonstrikciju čime se smanjuje promjer krvne žile i krvni protok te posljedično krvarenje. Trombocitni ugrušak nastaje aktivacijom i

agregacijom Trc-a nakon njihove adhezije na endotel krvne žile nakon vaskularne ozljede (35).

Mnogobrojni čimbenici ključni za cjelokupni proces hemostaze sintetiziraju se u vaskularnim endotelnim stanicama. Hemostatski mehanizmi aktiviraju se uslijed kontakta krvi s tkivnim elementima i vanjskim slojevima krvne žile (36).

Trc nastaju iz megakariocita te u krvi cirkuliraju inaktivni (37). Adhezija Trc-a na oštećeni endotel krvne žile nastaje kao rezultat vezanja subendotelnih proteina (von Willebrandov čimbenik (vWF), kolagen, fibronektin) na površinske receptore Trc-a te posljedično izaziva njihovu aktivaciju pokretanjem unutarstaničnih signalnih puteva.

Na površini Trc-a nalaze se brojni receptori koji su odgovorni za njihovo vezivanje na mjesto oštećenog endotela. Najznačajniji receptori pripadaju grupi glikoproteinskih receptora (GP) unutar koje je jedan od najvažnijih posrednika adhezije Trc-a glikoproteinski transmembranski kompleks Ib/IX/V (GP Ib/IX/V).

Endotelne stanice i megakariociti izlučuju vWF koji omogućuje vezanje subendotela sa GP Ib/IX/V Trc receptorima (38). Na površini Trc-a nalaze se također receptori GPIIb/IIIa za fibrinogen te receptori GP Ia/IIa i GP VI za kolagen.

Degranulacija sadržaja iz trombocitnih granula nastaje kao rezultat aktivacije Trc-a. Tim procesima u izvanstanični prostor se oslobađa vWF, fibrinogen, ADP, serotonin i druge tvari. Adenozin-difosfat (ADP), adrenalin i tromboksan (TXA₂) koji se oslobađaju iz Trc-a posljedično vode njihovoj agregaciji i daljnjoj aktivaciji.

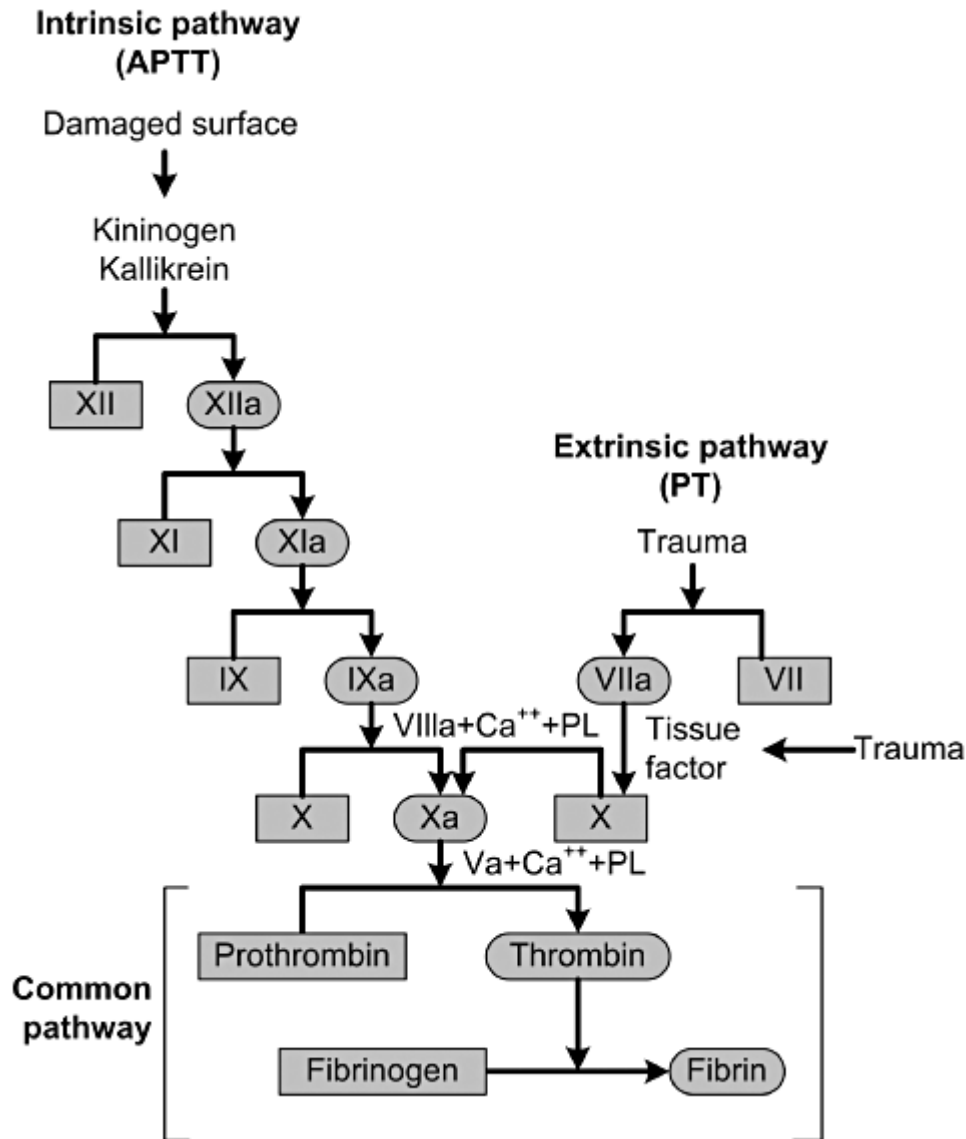
Agregacija i daljnja aktivacija Trc-a događa se pod utjecajem ADP-a, adrenalina i TXA₂ oslobođenih iz Trc-a. Važnu ulogu u agregaciji Trc-a ima fibrin koji omogućava njegovo umrežavanje. (3,39).

Sekundarna hemostaza

Niz reakcija kod kojih dolazi do aktivacije čimbenika zgrušavanja s posljedičnim stvaranjem trombocitno-fibrinskoga ugruška predstavlja sekundarnu hemostazu. Većina čimbenika zgrušavanja sintetizira se u jetri te cirkulira u krvi u neaktivnom obliku te se tijekom zgrušavanja prevode u aktivne (40).

Prema tradicionalnom „kaskadnom“ modelu koagulacije zgrušavanje se može pokrenuti na dva načina: unutarnjim i vanjskim putem zgrušavanja. Unutarnji put

zgrušavanja započinje čimbenicima koji se nalaze u intravaskularnom prostoru za razliku od vanjskog koji uključuje čimbenike koji se nalaze ekstravaskularno uključujući i tkivni faktor. Prema ovom modelu jednom aktiviran proces zgrušavanja bilo kojim od dva puta posljedično dovodi do amplifikacije kaskade što predstavlja uzastopnu aktivaciju nizvodnih čimbenika zgrušavanja.

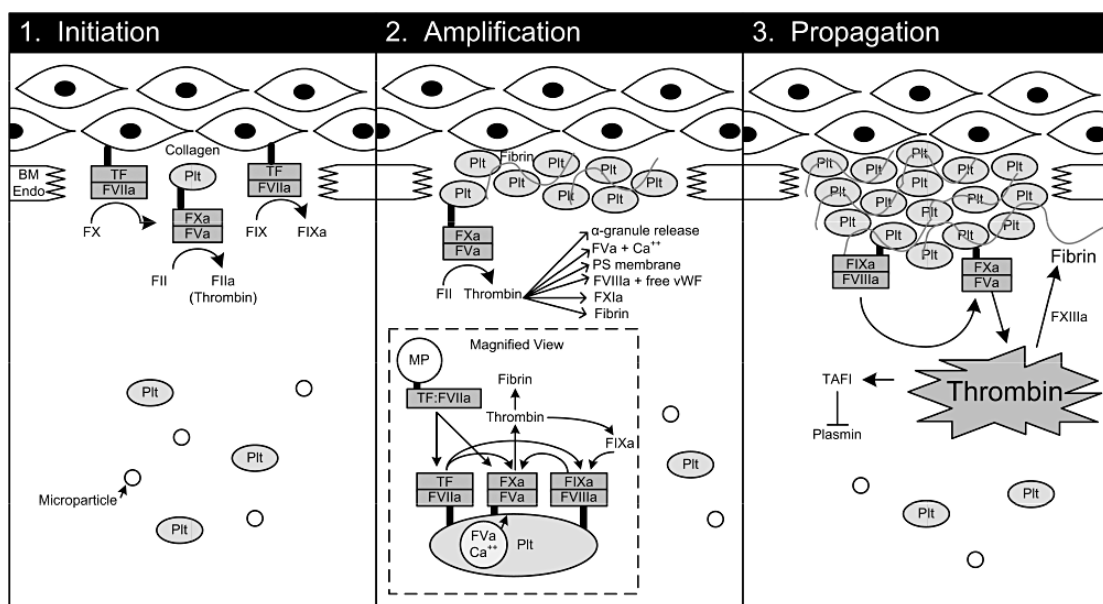


Slika 3 Prikaz tradicionalnog „kaskadnog“ modela koagulacije. Ovaj model prikazuje unutarnji put zgrušavanja (eng. Intrinsic pathway), vanjski put zgrušavanja (eng. Extrinsic pathway) i aktivaciju faktora X, nakon čega se odvija zajednički put zgrušavanja (eng. Common pathway). Također prikazuje laboratorijske testove kojima se testira pojedini put zgrušavanja, protrobinsko vrijeme (PV; eng. Prothrombin Time (PT)) za vanjski put i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV; eng. Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)) za unutarnji put zgrušavanja. Preuzeto iz (41).

Oba puta vode ka aktivaciji čimbenika X nakon čega se odvija zajednički put zgrušavanja koji dovodi pretvorbe protrombina u trombin. Fibrinski monomeri nastaju odcjepivanjem fibrinopeptida iz molekule fibrinogena procesom koji katalizira trombin. Netopljive fibrinske niti nastaju povezivanjem fibrinskih monomera te na kraju aktivirani faktor XIII stabilizira ugrušak. (40).

Klasični model koagulacijske kaskade zanemaruje ulogu Trc-a u procesu koagulacije te nije vjerna slika onoga što se dešava *in vivo*. On je značajan u tumačenju rezultata koagulacijskih testova (42).

Danas većina autora smatra da suvremeni model predložen 2001. godine bolje prikazuje mehanizme koagulacije. On se sastoji se od nekoliko povezanih faza koje slijede jedna iza druge te uključuje fazu inicijacije, amplifikacije i propagacije (43). U ovom modelu naglašava se uloga staničnih površina u regulaciji procesa koagulacije.



Slika 4 Suvremeni model koagulacijske kaskade. Ovaj model pruža bolji prikaz koagulacije *in vivo*, uključuje fazu inicijacije (eng. *Initiation*), amplifikacije (eng. *Amplification*) i propagacije (eng. *Propagation*). Preuzeto iz (41).

Faza inicijacije započinje kada u cirkulaciju uđe tkivni čimbenik (TF) nakon vaskularne ozljede. Aktivni kompleks TF-FVIIa pokreće niz reakcija u slijedu što u konačnici dovodi do pretvorbe protrombina (FII) u trombin. Iza inicijacijske faze na površini Trc-a slijedi amplifikacija i propagacija (35).

Fiziološki inhibitori sustava zgrušavanja

Ograničavanje aktivnost koagulacijskog sustava te njegova spontana aktivacija osigurava se inhibitorima zgrušavanja koji cirkuliraju zajedno s čimbenicima zgrušavanja u inaktivnom obliku. Svi inhibitori zgrušavanja reagiraju samo s aktiviranim čimbenicima zgrušavanja.

Glavni fiziološki inhibitori zgrušavanja uključuju antitrombin (AT), inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI) protein C i protein S. Ostali fiziološki inhibitori zgrušavanja su α 2-makroglobulin, heparinski kofaktor II (HCII; engl. heparin cofactor II,), α 1-antitripsin i inhibitor C1 esteraze (35).

Fibrinoliza

Fibrinolitički sustav ima zadaću spriječiti širenje ugruška van mjesta ozljede tj. ograničiti njegovo stvaranje samo na ozlijeđenom mjestu. Također on naknadno razgrađuje nastali fibrinski ugrušak nakon uspješne hemostaze.

Plazmin je ključni enzim fibrinolize kojim se razgrađuje polimerizirani fibrinski ugrušak, a nastaje aktivacijom plazminogena. Razgradnjom polimeriziranog fibrinskog ugruška nastaju razgradni produkti fibrinogena i fibrina različite veličine.

D-dimeri su krajnji razgradni produkti fibrina. Oni predstavljaju specifične markere koji ukazuju na razgradnju fibrinskog ugruška ukoliko se nađu u krvi (44).

U aktivatore plazminogena spadaju tkivni aktivator plazminogena (TPA) i urokinazni aktivator plazminogena (UPA). U vaskularnom sustavu primarni aktivator je TPA dok je u ekstravaskularnom UPA.

Pored aktivatora fibrinolize u cirkulaciji se nalaze i inhibitori fibrinolize. Za normalno djelovanje fibrinolitičkog sustava bitna je ravnoteža između fizioloških aktivatora i inhibitora fibrinolize. Inhibiciju stvorenog plazmina izaziva α 2- antiplazmin (α 2-AT) dok je za inhibiciju TPA i UPA odgovoran inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PAI-1). Inhibicija pretvorbe plazminogena u plazmin vrši se putem trombinom aktiviranog inhibitora fibrinolize (TAFI) (35).

Poremećaji koagulacije kod bolesnika s KBB-om

KBB dovodi do nakupljanja metaboličkih otpadnih tvari koje mijenjaju normalne homeostatske mehanizme što se može manifestirati širokim spektrom patofizioloških poremećaja u što spadaju i poremećaji hemostaze. KBB osobito viši stadiji predstavlja rizik za nastanak bilo kojeg od dva suprotna hemostatska poremećaja tj. krvarenja i tromboembolijskih događaja (2,45).

Krvarenje

Povećana sklonost krvarenju u bolesnika s KBB-om je multifaktorijalna čija patofiziološki mehanizmi nisu svi do kraja razjašnjeni (2,45,46). Krvarenje je već dugo vremena poznata komplikacija uremije što je posebice bilo izraženo prije uvođenja BNT-a i korištenja rekombinantnog humanog EPO. Masivna krvarenja obično su se javljale nakon traume ili invazivnih postupaka. U prošlosti prije uvođenja BNT-a primarno hemodijalize (HD) masivno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta bilo je glavni uzrok smrti kod bolesnika sa uremijom (46).

U današnje vrijeme kod dobro kontroliranih bolesnika sa KBB-om na BNT-u kliničke manifestacije krvarenja obično su blage te se prezentiraju u obliku ekhimoza, purpure, epistakse ili gingivalnog krvarenja. Teška krvarenja poput cerebralnih hemoragija ili hematoperikarda su rijetka te se javljaju kod uremičnih bolesnika u kojih nije započeta BNT. Također krvarenje je često prediktor povećanog rizika od smrtnog ishoda i komplikacija.

Poremećaj primarne hemostaze

Istraživanja su pokazala da se krvarenje u uremičnih bolesnika javlja unatoč normalnoj ili blago povišenoj razini koagulacijskih čimbenika što sugerira da su poremećaji Trc-a primarni uzrok sklonosti krvarenju odnosno poremećaj primarne hemostaze. Prema većini istraživanja trombocitna disfunkcija kao vodeći uzrok krvarenja nastaje zbog unutarnjeg defekta Trc-a što uzrokuje poremećaj interakcije subendotela krvne žile i Trc-a (2). Kao rezultat toga, adhezija i agregacija Trc-a su otežani.

Trombocitna disfunkcija je obično prisutna uz urednu vrijednost Trc-a. Iako bolesnici u završnom stadiju KBB-a imaju tendenciju smanjenja vrijednost Trc-a i što su duže ovisni o BNT-u (47). Trombocitopenija kod bolesnika s KBB-om najčešće nastaje kao posljedica aktivacije komplementa zbog interakcije krvi s membranama (48). Iako svi patofiziološki mehanizmi nisu u potpunosti poznati istraživanja navode više čimbenika koji dovode do trombocitne disfunkcije.

Bolesnici s KBB-om reteniraju oko 92 poznata uremička toksina, a ureja nije jedini čimbenik koji djeluje kao trombocitni toksin (2). Dodatno u to spada još kreatinin, guanidinosukcinoična kiselina, fenol, fenolna kiselina, metilguanidin i drugi čija akumulacija interferira s mnogobrojnim biološkim mehanizmima što u konačnici vodi među ostalima i do poremećaja agregacije Trc-a (2). Trc zdravih osoba izloženi uremičkoj plazmi razvijaju poremećenu adhezivnu funkciju. Taj se poremećaj djelomično popravlja nakon započinjanja BNT-a čime se djelomice objašnjava učinak uremičkih toksina na nastanak trombocitne disfunkcije. Trc su intrinzično promijenjeni u uremiji. Zbog njihovog stečenog poremećaja u skladištenju sadržaj serotonina, ADP-a i adenozin-trifosfata (ATP) je smanjen u granulama uremičkih trombocita te je njihovo otpuštanje smanjeno nakon aktivacije Trc-a (47). Izlučivanje medijatora iz Trc-a može biti poremećeno uslijed njihove opetovane aktivacije tijekom HD-a. Također, poremećaja motiliteta i sekretorne funkcije Trc-a može nastati uslijed poremećaja trombocitnog citoskeleta (2,48).

Iako broj receptora Trc-a koji igraju ključnu ulogu u adheziji za stijenku krvne žile i agregaciji, poput receptora GPIb i GPIIb-IIIa, nije značajno smanjen u uremiji njihova interakcija sa stijenkom krvne žile može biti promijenjena. Poremećena interakcija između Trc-a i subendotela krvnih žila može nastati uslijed funkcionalnog poremećaja vWF-a bilo zbog njegovog smanjenog afiniteta vezivanja za GPIb/IX ili smanjene ekspresije GPIb/IX receptora (49). U bolesnika s KBB-om ciklički AMP (cAMP) koji djeluje kao trombocitni inhibitor mijenjajući mobilizaciju kalcija znatno je povišen (49). Sinteza TXA₂ u Trc-u je smanjena u odgovoru na ADP, kolagen, trombin, arahidonsku kiselinu. Funkcija endotela krvne žile kao jednog od čimbenika primarne hemostaze također je promijenjena u uremiji. Razina prostaciklin (PGI₂) i dušičnog oksida (NO) je povećana u uremiji što vodi disfunkciji Trc-a. (2).

PGI₂ je prostaglandin vazodilatatornih sposobnosti te inhibitor trombocitne funkcije koji modulira proizvodnju cAMP-a s posljedičnim povećanjem razine što vodi

poremećenoj mobilizaciji kalcija te smanjenoj razini TXA2 i ADP-a (50). NO je proizvod endotelnih stanica i trombocita te djeluje kao snažan inhibitor trombocitne agregacije, a prekursori za njegovu sintezu mogu biti uremični toksini. Povećana razina NO posljedično također smanjuje razinu TXA2 i ADP-a (51). Također, sugerira se uloga hiperparatireoidizma koji može utjecati na funkciju Trc-a povišenjem koncentracija intracelularnog kalcija (47).

Utjecaj anemije na trombocitnu disfunkciju

Anemija u bolesnika s KBB-om doprinosi uremičkoj disfunkciji Trc-a na nekoliko načina. Kod približne vrijednosti hematokrita (Hct) od 30% cirkulirajući eritrociti potiskuju trombocite radialno, dalje od središta prema stijenci krvne žile (2). U slučaju vaskularne ozljede Trc su bliže stijenci krvne žile čime se olakšava njihovo prianjanje i aktivacija. U KBB-u kod značajne razine anemije i nižih vrijednosti Hct-a trombociti cirkuliraju raspršeno udaljeni od stijenke krvne žile čime je otežano njihovo vezivanje na mjestu ozlijeđenog endotela. U anemiji je smanjena sinteza ADP-a i TXA2 što smanjuje agregaciju Trc-a (49). S obzirom da hemoglobin (Hgb) ima visok afinitet za NO u anemiji je njegova razina povišena kao posljedica manje dostupnog Hgb-a za njegovo vezivanje što posljedično inhibira agregaciju Trc-a.

Liječenje EPO-om osim korekcije anemije djeluje i izravno na funkciju Trc-a povećavajući broj GPIIb/IIIa trombocitnih receptora te trombinom induciranu fosforilaciju trombocitnih proteina (52).

Ostali čimbenici koji mogu potencirati krvarenje u bolesnika s KBB-om

Postupak HD-a iako djelomično korigira trombocitnu disfunkciju te posljedično smanjuje sklonost krvarenje ono također može pridonijeti krvarenju što je posljedica učestale aktivacije Trc-a te njihove degranulacije i gubitka GP receptora zbog izlaganja krvi hemodijaliznim membranama i cijevima (2).

Također medikamenti koji se akumuliraju u završnom stadiju KBB-a mogu potencirati trombocitnu disfunkciju. Najznačajniji od njih su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

(NSAIL) koji inhibiraju trombocitnu ciklooksigenazu, acetilsalicilna kiselina čiji učinak može biti znatno izraženiji u ovih bolesnika te beta-laktamski antibiotici koji mijenjaju funkciju trombocitne membrane interferirajući s ADP receptorima (48).

Osim trombocitne disfunkcije istraživanja ukazuju da smanjena razina koagulacijskih čimbenika II, VII, IX i X u bolesnika s KBB-om može biti odgovorna za nastanak krvarenja, no prema većini autora to nema veliki značaj (53).

Osnovni principi liječenje krvarenja kod bolesnika s KBB-om

U akutnoj epizodi krvarenja kod bolesnika s KBB-om osim identifikacije uzroka krvarenja potrebno je procijeniti količinu izgubljene krvi, hemodinamski stabilizirati pacijenta te nadomjestiti krvne pripravke ovisno o kliničkoj slici, laboratorijskim parametrima i važećim preporukama.

Transfuziju koncentrata Trc-a treba izbjegavati u uremičnih pacijenata zbog njenog minimalnog učinka jer vrlo brzo transfundirani Trc razviju disfunkciju, a s druge strane može rezultirati aloimunizacijom (54). Ona ima indikaciju samo u slučaju nekontroliranih masivnih krvarenje kada koncentraciju Trc-a treba održavati iznad $50 \times 10^9 / L$.

Dijagnoza uremičkog krvarenja primarno se bazira na kliničkoj slici te određenim laboratorijskim testovima. Osim ukupnog broja Hgb-a, Hct-a, Trc-a te srednjeg volumena trombocita (MPV) koji se dobiju u sklopu kompletne krvne slike (KKS) može se napraviti i test mjerenja vremena krvarenja (VK). To je jednostavan i brz test za procjenu krvarenja ali ima ograničenu vrijednost unatoč njegovoj nekada širokoj uporabi kod bolesnika s KBB-om te se danas rijetko koristi. Normalno VK iznosi od 1-7 minuta. Nivo azotemije ne korelira sa jačinom krvarenja kao niti sa VK-om. Blaga trombocitopenija česta je kod ovih pacijenata iako Trc rijetko padaju ispod 80×10^3 stanica/mm³, a apsolutna vrijednost broja Trc-a ne ukazuje na jačinu niti rizik od krvarenja kod ovih pacijenata (49).

Danas su uporabi precizniji testovi poput agregacije Trc-a uz primjenu različitih agonista agregacije (ADP, kolagen, epinefrin, arahidonska kiseline i ristocetin) koji omogućuju diferencijalnu dijagnozu pojedinih nasljednih trombocitopatija.

U novije testove spada analizator funkcije Trc-a (PFA; engl. platelet function analyzer) koji omogućava brzu procjenu funkcije Trc-a na malim uzorcima pune krvi. On radi na principu in-vitro simulacije procesa adhezije i agregacije Trc-a. PFA-100 sustav detektira vrijeme od početka testa do trenutka nastanka tromba te se taj vremenski interval označava kao vrijeme zatvaranja (CT, eng. closure time) što predstavlja indikator funkcije Trc-a u analiziranom uzorku pune krvi. Ovaj test ima kliničku primjenu u praćenju antiagregacijske terapije (55).

Drugi laboratorijski testovi hemostaze poput protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) obično su u granicama normalnih vrijednosti (49). Testovi stvaranja trombina mogu pomoći u procjeni hipokoagulabilnih i hiperkoagulabilnih stanja, ali do sada postoje samo ograničene studije na pacijentima s KBB-om (56).

Liječenje uremičnog krvarenja djeluje na različite čimbenike koji imaju ulogu u trombocitnoj disfunkciji. Intervencija može imati akutni (6 sati) ili odgođeni (unutar nekoliko tjedana) učinak što treba uzeti u obzir kod pristupa liječenju. Kao rezultata multifaktorijalne prirode prevencija i liječenje može obuhvatiti jedan od modalitet liječenja ili njihovu kombinaciju. To uključuje HD, EPO, krioprecipitat, dezmozpresin i konjugirani estrogen. EPO osim za prevenciju koristi se i u terapiji uremičkog krvarenja (49). Stupanj intervencije kod uremičke disfunkcije ovisi o jačini krvarenja te o tome da li se radi o akutnoj epizodi ili kroničnoj sklonosti krvarenju.

Hemodijaliza (HD)

HD postupci sprječavaju mnoge komplikacije povezane s KBB-om mada točan utjecaj HD-a na prevenciju i liječenje uremičnog krvarenja još uvijek je nepoznat. U svim istraživanjima HD-a u prevenciji i liječenju uremičnog krvarenja ona ima nesiguran/neizvjestan učinak na Trc i koagulaciju. Trombocitna funkcija može se i popraviti i pogoršati nakon HD-a što otežava interpretaciju njene učinkovitosti kod uremičnog krvarenja.

Mali broj studija pokazao je potpuni prestanak krvarenja u svih pacijenata koji su krvarili prije HD-a. Učestale HD mogu poboljšati agregaciju Trc-a i VK-a kod nekih pacijenata što doprinosi prestanku krvarenja. Prema današnjim preporukama HD ima benefit u

akutnom uremičnom krvarenju te se preporuča kao jedna od prvih linija u njenom zbrinjavanju (49). Istraživanja su pokazala da 25 % pacijenata nakon HD-a ima smanjenje CT-a u PFA testu (57). Veza između doze dijalize i poboljšanja funkcije trombocita nije u potpunosti jasna (58).

Rekombinantni humani EPO

Liječenje anemije rekombinantnim humanim EPO najvjerojatnije je najučinkovitiji tretman uremične disfunkcije trombocita. Studije su pokazale da tretman epoetin alfa u dozi od 40 U/kg i.v. rezultira porastom funkcije trombocita kako se povisuje razina Hgb-a. Slični rezultati su dobiveni i upotrebom sintetskih derivata EPO. Poboljšana funkcija Trc-a nakon tretmana EPO-om najvjerojatnije je povezana sa promjenama u protoku krvi, pri čemu se Trc približavaju zidovima krvnih žila. Međutim, moguće je i da sam tretman EPO-om direktno utječe na funkciju trombocita. Ovaj efekt pripisan je povećanju cirkulirajućih mladih formi Trc-a, s poboljšanim funkcionalnim karakteristikama. Drugi potencijalni direktni povoljni efekti uključuju poboljšanu mobilizaciju intracelularnog kalcija u Trc-u, povećanu ekspresiju GPIb i popravljanje signalne transdukcije Trc-a. (59).

Prema preporukama, hemodinamski stabilan uremičar sa akutnim krvarenjem treba dobiti EPO ukoliko je bazalni Hct < 30%, a zalihe željeza normalne. Primjena EPO ima učinak na uremičko krvarenje najranije 7 dana od početka terapije, te njena rana primjena u hemodinamski stabilnog pacijenta s Hct-om < 30% i urednom razinom željeza ima korist. Prema preporukama hemodinamski nestabilni, aktivno krvareći pacijenti nemaju koristan učinak od primjene EPO zbog njegovog kasnog početka djelovanja u akutnoj fazi (49).

Dezmopresin

Jedan od najčešće primjenjivanih lijekova kod akutnog krvarenja u uremičnih pacijenata je dezmopresin (DDAVP; engl. 1-deamino-8-d-arginine vasopressin). On se primarno koristi u liječenju dijabetesa insipidusa, blagog oblika von Willebrand-ove bolesti i krvarenja povezanih s hemofilijom A (49).

To je sintetski oblik antidiuretskog hormona čiji mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat, ali se pretpostavlja da hemostatski učinak djelom nastaje kao posljedica povećanja razine čimbenika VIII zbog njegovog otpuštanja iz mjesta pohrane i minimaliziranjem učinka disfunkcionalnog vWF (60).

U istraživanju Mannucci-a i suradnika velike vWF–faktor-VIII multimerne bile su prisutne u plazmi nakon infuzije DDAVP-a što može smanjiti VK. Infuzija dezmopresina poboljšava funkciju Trc-a in vitro i povećava plazmatske koncentracije vWF-a i faktora VIII. Doze DDAVP-a za uremičko krvarenje su oko 10 puta veće nego doze koje se koriste za dijabetes insipidus. One se kreću u rasponu od 0,3 µg/kg do 0,4 µg/kg primjenjene intravenski ili subkutano kao jednokratna injekcija. Značajna prednost DDAVP-a je brzi nastup djelovanja u slučaju akutnog krvarenja uzrokovanog uremičnom disfunkcijom. Kratko trajanje učinka DDAVP-a može imati nekada prednost, međutim treba imati na umu da se VK vraća na bazalnu vrijednost unutar 24 sata nakon primjene DDAVP-a što u svakodnevnoj kliničkoj praksi znači povećani rizik od ponovnog krvarenja (49).

Nedostatak DDAVP-a je mogući nastanak tahifilaksije nakon već jedne doze, crvenilo lica i rijetki tromboembolijski incidenti. Nastanak tahifilaksije uzrokovanom je iscrpljivanjem endotelne zalihe vWF (61).

Krioprecipitat

Krioprecipitat je krvni derivat bogat čimbenicima VII, vWF i fibrinogenom koji se često koristi u akutnim epizodama krvarenja različite etiologije. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti jasan, ali se pretpostavlja da povećava udio funkcionalnih čimbenika koagulacije. Njegova primjena je opravdana u uremičnih pacijenata s visokim rizikom od krvarenja ili masivnim aktivnim krvarenjem. Krioprecipitat bi trebao imati učinak na VK unutar prvih 4-12 sati kod većine pacijenata.

Prednost je brzi početak djelovanja (prosječno oko 1 sat) dok nedostaci uključuju visoki rizik od infektivnih komplikacija (hepatitis, HIV) i mogućih alergijskih reakcija te ograničena dostupnost. Rijetke, ali teške komplikacije uključuju anafilaktičku reakciju, plućni edem i intravaskularnu hemolizu (49).

Estrogeni

Iako se najčešće koriste kao hormonska nadomjesna terapija estrogeni se primjenjuju i u terapiji uremičnog krvarenja. Oni poboljšavaju funkciju Trc-a čiji mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat. Pretpostavlja se da je povezan s inhibicijom proizvodnje endotelnog NO smanjenjem proizvodnje njegovog prekursora l-arginina. Ovo potencijalno vodi povećanoj proizvodnji TxA₂ i ADP-a koji su ključni čimbenici za formiranje trombocitnog čepa. Vjerojatno i sposobnost ovih hormona da smanjuju razinu ATIII i proteina S te povećaju koncentraciju čimbenika VII doprinosi njihovom učinku u akutnom uremičnom krvarenju (49).

Podaci iz literature ukazuju na njihovu sigurnu primjenu i učinkovitost i kod žena i kod muškarca u ovoj indikaciji. Doza konjugiranog estrogena potrebna da se izazove učinak kod uremičnog krvarenja je 0,6 mg/kg primjenjena i.v. kroz 30-40 minuta u periodu od 5 uzastopnih dana. Vrijeme početka djelovanja je oko 6 sati s maksimalnim učinkom oko 5-7 dana s trajanjem djelovanja od oko 14-21 dan (62). Istraživanja su pokazala njihovu učinkovitost kod pacijenata sa gastrointestinalnim krvarenjem, jednom od najčešćih komplikacija uremične trombocitne disfunkcije (49). Transdermalni estrogeni u niskim dozama ($\leq 50 \mu\text{g}/\text{dan}$) preporučuju se za dugotrajnu terapiju kako bi se postigla ravnoteža između hemostatske koristi i trombotičkih rizika te se preferira u odnosu na peroralne pripravke estrogena (63).

Traneksamična kiselina

Povremeno kod akutnog uremičnog krvarenja primjenjuje se traneksamična kiselina (TXA) kao inhibitor fibrinolize. Neka istraživanja su pokazala da kratkotrajno (6 dana) i dugotrajno (3 mjeseca) terapija s TXA poboljšava funkciju Trc-a. TXA također može biti korisna u liječenju akutnih epizoda krvarenja gornjeg gastrointestinalnog trakta (64).

Povećana sklonost zgrušavanju

Iako je krvarenje klinički češća manifestacija poremećaja hemostaze kod bolesnika s uznapredovalim KBB-om oni imaju i povećanu sklonost zgrušavanju. Sklonost protrombotskom stanju prezentira se progresivnim razvojem aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti uz pojavu neželjenih kardijalnih incidenata i trombozom vaskularnih pristupa (65). Danas kod bolesnika s KBB-om trombotičke komplikacije predstavljaju veći problem nego masivna krvarenja čija se incidencija u odnosu na prošlost značajno smanjila (2). Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok morbiditeta i mortaliteta uremičnih pacijenata, a incidencija ateroskleroze i njenih trombotičkih komplikacija u bolesnika s KBB-om znatno je viša u odnosu na opću populaciju (2).

Studija koja je objedinila tri europske i dvije američke populacijske kohorte, pokazala je da je učestalost simptomatske venske tromboembolije umjereno povećana u blagom do umjerenom KBB-u (na temelju procijenjenog GFR-a i albuminurije) (4). Točna učestalost plućne embolije kod KBB-a i zatajenja bubrega nije poznata, ali stope smrtnosti od plućne embolije su značajno više kod pacijenata na HD-u nego u općoj populaciji.

Hiperkoagulabilno odnosno prokoagulantno stanje kod bolesnika s KBB-om najčešće je posljedica poremećaja sekundarne hemostaze koje nastaje kao disbalans između koncentracije čimbenika zgrušavanja i njihovih inhibitora. Također može nastati i kao posljedica aktivacije Trc-a te poremećaja fibrinolitičke aktivnosti.

Istraživanja ukazuju na različite promjene u plazmatskoj razini koagulacijskih čimbenika i prirodnih antikoagulansa kod bolesnika u završnom stadiju KBB-a. Također vrsta BNT-a dodatno utječe na stupanj koagulacijskog poremećaja. Većina autora smatra da je hiperkoagulabilno stanje kod bolesnika na HD povezano s hiperfibrinogemijom, povećanjem aktivnosti čimbenika VII, povećanjem koncentracije čimbenika VIII i vWF, smanjenjem koncentracije AT, smanjenjem aktivnosti proteina C i S, kao i smanjenjem aktivnosti čimbenika II, IX, X i XII (unatoč njihovoj normalnoj ili povišenoj vrijednosti) (2,66).

S druge strane istraživanja su pokazala nešto drugačiji koagulacijski profil bolesnika na kontinuiranoj ambulantnog peritonejskoj dijalizi (CAPD) u odnosu na bolesnike na HD-u. Kod njih se uočava povećanje aktivnosti čimbenika II, VII, VIII, IX, X, XII, visoka koncentracija proteina S, uredna vrijednost AT-a i proteina C te hiperfibrinogemija (67).

Neovisno o vrsti BNT-a u većine bolesnika s KBB-om nađene su više vrijednosti biljega aktivacije koagulacije – protrombinskih fragmenata 1+2 i trombin-antitrombinskog kompleksa (TAT). Aktivacija koagulacijskog puta TF-om ima značajnu ulogu u patofiziologiji mnogobrojnih bolesti poput tromboze, ateroskleroze, ishemijsko-reperfuzijske ozljede (2). Povećanje čimbenika VII koji sudjeluje u inicijaciji TF-ovisnog puta koagulacije prepoznato je kao rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti (68). Jedan od uzroka tromboze kod bolesnika sa KBB-om može biti i aktivacija Trc-a. HD osobito u svom završnom dijelu povezana je s povećanom agregacijom Trc-a što može dovesti do trombotičkog incidenta. Ovo se objašnjava translokacijom tvari koja ima izrazita trombofilična svojstva (fosfatidilserina) s unutarne na vanjsku membranu trombocita (48).

Tijekom HD-a može doći to aktivacije komplementa s povećanom ekspresijom TF-a na perifernim neutrofilima i povećanom proizvodnjom faktora stimulacije kolonija granulocita, što rezultira hiperkoagulabilnim stanjem. Povećani protrombotski markeri i aktivacija Trc-a primijećeni su nakon dijalize s određenom varijabilnošću ovisno o vrsti membrana koje se koriste. Tromboelastografija je pokazala sporije formiranje i sporiju razgradnju ugrušaka u bolesnika s KBB-om, pri čemu povećane vrijednosti plazmatskog fibrinogena mogu igrati ključnu ulogu (69).

Indolski uremični spojevi su povezani s prokoagulabilnim fenotipom uremije u životinjskih modela i u bolesnika s KBB-om. Također, oksidirani plazmatski albumin putem aktivacije Trc-a posredovane CD-63 receptorom može inducirati prokoagulabilno stanje (70).

Poremećaj fibrinolitičke aktivnosti

Osim poremećaja sekundarne hemostaze određeni broj istraživanja pokazao je i poremećaj fibrinolitičke aktivnosti u bolesnika s KBB-om (71,72). Ravnoteža između tPA i PAI-I određuje cjelokupnu fibrinolitičku aktivnost. TAFI- Inhibitor trombinom aktivirane fibrinolize povezuje dva različita sustava: koagulaciju i fibrinolizu, čiji aktivni oblik usporava razgradnju ugruška (2).

Završni stadij KBB-a može se povezati i sa hipo i hiprefibrinolizom. Podaci iz literature ukazuju da bolesnici sa KBB-om mogu biti u stanju hiperfibrinolize zbog povećanja tPA i smanjenja PAI-I, a pretpostavljeni mehanizam za to stanje je aktivacija koagulacijskog

sustava koja posljedično dovodi do sekundarne aktivacija fibrinolize (73). Ipak veliki broj istraživanja ukazuje na smanjenje fibrinolitičke aktivnosti u ovih bolesnika, a razlika u stupnju aktivnosti povezuje se s vrstom BNT-a (2). Bolesnici na CAPD-u u odnosu na bolesnike na HD-u imaju značajniji stupanj smanjenja fibrinolitičke aktivnosti prema većini autora (74).

Osnovna načela primjene oralne antikoagulacijske/antiagregacijske terapije u bolesnika s KBB-om

Bolesnici s KBB-om osobito u završnim stadijima bolesti relativno često imaju indikaciju za primjenu antikoagulacijske/antiagregacijske terapije. S obzirom na kompleksne patofiziološke mehanizme i istovremenu paradoksalnu sklonost tromboembolijskim i hemoragijskim događajima primjena ove terapije predstavlja poseban izazov u ovoj populaciji bolesnika. Odabir vrste lijeka i njegove doze u bolesnika s KBB-om osobito završnim stadijima bolesti mora imati veću korist u sprječavanju kardiovaskularnih incidenata u odnosu na rizik od nastanka krvarenja.

Antikoagulacijska terapija u bolesnika s KBB-om

Antikoagulacijska terapija indicirana je u prevenciji/liječenju tromboembolijskih stanja (uključujući vensku i arterijsku trombozu) kod fibrilacije atrijske (FA) i prisustvu mehaničkih srčanih zalistaka (75).

Oralni antikoagulansi (OA) dijele se na dvije skupine: oralni antikoagulansi iz skupine antagonista vitamina K (VKA) te direktne oralne antikoagulanse (DOAK; engl. direct oral anticoagulants). (76) VKA su po kemijskom sastavu kumarini, a glavni predstavnik skupine je varfarin. DOAK se u literaturi još nazivaju i novi oralni antikoagulansi (NOAC; engl. new oral anticoagulants). DOAK su noviji lijekovi čiji se mehanizam djelovanja zasniva na inhibiciji određenog aktiviranog čimbenika zgrušavanja u cirkulaciji. Prema mjestu djelovanja dijele se u dvije skupine: izravne inhibitore trombina (DTI) i izravne inhibitore aktiviranog faktora X (FXa). Dabigatran spada u DTI dok rivaroksaban, apiksaban i edoksaban spadaju u inhibitore FXa (76).

Zbog nedovoljnog broja podataka iz randomiziranih kliničkih ispitivanja o primjeni OA (primarno DOAK-a) sigurnost njihove primjene odnosno omjer rizika i koristi u

bolesnika sa završnim stadijem KBB-a nije moguće utvrditi. Iz velikog broja istraživanja o primjeni OA uglavnom se isključuju bolesnici s KBB-om (primarno u završnom stadiju). Ovo se osobito odnosi na bolesnike s FA na kroničnoj HD.

U bolesnika s KBB-om i $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ pristup odabiru OA je sličan općoj populaciji bolesnika. Uvođenje OA u bolesnika s GFR-om između 15 i 29 ml/min/1.73m^2 treba se bazirati na procjeni rizika od krvarenja. Najveće dvojbe su oko bolesnika s $GFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ kod kojih se odluka o uvođenju OA također temelji na procjeni rizika i koristi s obzirom na njihov visoki rizik od mogućih komplikacija (77). Kod njih postoji značajan rizik velikih ili rekurentnih krvarenja osobito u bolesnika s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom.

FA je česta bolest u ljudi s KBB-om (78). FA i KBB imaju visoku prevalenciju u općoj populaciji koja raste s dobi te se vrlo često zajedno pojavljuju kod bolesnika starijih dobnih skupina. Ona se javlja u 1 od 5 bolesnika s KBB-om, a kod bolesnika na HD u 1 od 3 bolesnika. Sa opadanjem bubrežne funkcije raste prevalencija FA (79). Tromboembolijske komplikacije najteže su komplikacije FA, a gotovo 90 % slučajeva otpada na ishemijski moždani infarkt. Uz ostale indikacije ovo ukazuju na relativno čestu potrebu za OA kod bolesnika sa KBB-om. Kod uvođenja OA u bolesnika s KBB-om i FA treba napraviti procjenu rizika od krvarenja i rizika od tromboembolijskih incidenata. Danas su preporučena dva sustava vrjednovanja navedenih rizika a to su CHA_2DS_2-VASc i HAS-BLED sustav.

CHA_2DS_2-VASc (od engl. Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74, Sex category) sustav bodovanja služi za određivanje rizika od tromboembolijskih događaja. Ovim sustavom boduju se glavni i manji rizični čimbenici. U glavne čimbenike rizika spadaju: prethodno preboljena tranzitorna ishemijska ataka (TIA), dob ≥ 75 godina a u manje rizične čimbenike srčano zatajenje, hipertenzija, šećerna bolest, ženski spol, dob 65- 75 godina i aterosklerotska vaskularna bolest. CHA_2DS_2-VASc indeks procjenjuje rizik od nastanka moždanog udara unutar godinu dana. Antikoagulantna terapija je indicirana kod bolesnika s CHA_2DS_2-VASc indeksom 2 ili više (80).

Rizik od krvarenja procjenjuje se pomoću HAS-BLED (od engl. Hypertension,

Abnormal liver and renal function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Drugs or alcohol) sustava. On procjenjuje rizik od teških krvarenja u bolesnika s FA na antikoagulantnoj terapiji unutar godine dana. Pad Hgb-a > 2g/dL, transfuzija dvije ili više jedinice krvi, simptomatsko krvarenje te krvarenje koje dovodi do smrtnog ishoda prema definiciji smatraju se teškim krvarenjima (81). Bolesnici s HAS-BLED indeksom > 3 smatraju se visokorizičnima za pojavu teških krvarenja (82).

Varfarin je prvi odobreni te do danas najčešće korišteni OA koji se može koristiti kod svih bolesnika s KBB-om neovisno o stupnju renalne insuficijencije. Početak antikoagulacijskog učinka varfarina nastupa 3-5 dana nakon njegovog uvođenja, a primjenjuje se samo peroralnim putem. Terapija varfarinom zahtjeva često praćenje standardnih laboratorijsko koagulacijskih testova, a doza se prilagođava temeljem internacionalnog normalizirajućeg omjera (INR; engl. *international normalized ratio*) (76).

Nedostaci varfarina su mala terapijska širina, visoka individualna varijabilnost, potencijalna interakcija s lijekovima i hranom, potreba za čestim kontrolama koagulacijskih parametara. U bolesnika s KBB-om postoji visoki rizik od hipersaturacije varfarinom zbog njihovog nepredvidivog odgovora na terapiju ovim OA (83). Zbog visokog rizika od krvarenja te duljeg vremena potrebnog za korekciju INR-a bolesnici s višim stadijem KBB-a trebaju manje doze varfarina da bi održali INR u terapijskom intervalu.

Klinička istraživanja pokazala povećan rizik od krvarenja u bolesnika s KBB-om na terapiji varfarinom koji je najveći unutar prvih 30 – 90 dana od njegovog uvođenja premda smjernice za liječenje venske tromboembolije (VTE) i FA ne daju preporuku za prilagodbu njegove doze u ovoj populaciji bolesnika (77). Bolesnici na HD-u s FA koji u terapiji imaju varfarin imaju viši rizik za hemoragijski moždani udar u odnosu na bolesnike bez OA pokazala je meta analiza iz 2020 godine (84).

Postoji preporuka za smanjenje doze varfarina ovisno o vrijednosti GFR-a pa prema istoj dozi varfarina treba smanjiti za 10 % kod GFR-a između 30 – 59 mL/min/1.73m² te za 19 % kod GFR-a < 30 mL/min/1.73m². Na taj način se može postići optimalni INR te smanjuje rizik od velikih krvarenja (85).

DOAK lijekovi su relativno noviji na tržištu. Njihova prednost je predvidljiva farmakokinetika/farmakodinamika, fiksne doze, brzi nastup djelovanja. Nasuprot varfarinu kod njih nije potrebno rutinsko praćenje koagulacijski parametara jer oni nisu prikladni za procjenu njihovog učinka. Ipak u svakodnevnoj kliničkoj praksi mora se uzeti u obzir da DOAK mogu utjecaj na rezultate koagulacijskih pretraga (86).

Danas prema važećim smjernicama DOAK su prvi lijek izbora za bolesnike s FA zbog svoje učinkovitosti, sigurnosnog profila i manje interakcija s drugim lijekovima. DOAK se u znatnoj mjeri izlučuju putem bubrega te je to razlog zašto je većina istraživanja koja su se bavila primjenom DOAK-a isključivala bolesnike s višim stadijima KBB-a.

U bolesnika s KBB-om ovisno o stadiju bolesti potrebno je prilagoditi dozu DOAK-a temeljem preporuke proizvođača te dostupnih kliničkih ispitivanja (87). Bolesnicima s KBB-om kojima je uvedena terapija DOAK-om potrebno je redovito pratiti bubrežnu funkciju (najmanje jedanput godišnje) kako bi se na vrijeme otkrile promjene u bubrežnoj funkciji i u skladu s tim po potrebi prilagodila doza. Njihova primjena koja nije u skladu s preporučenim dozama povezuje se s lošijom ishodom.

Ne može se donijeti zaključak o njihovoj sigurnoj primjeni kod bolesnika sa teškom renalnom insuficijencijom odnosno završnom stadiju bubrežne bolesti na BNT-u. Prema većini istraživanja još uvijek se smatra da je varfarin bolji izbor OA za ovu populaciju bolesnika (88). Dok se ne dobije dovoljan broj podataka o sigurnosti i učinkovitosti DOAK-a u završnom stadiju KBB-a varfarin je prvi izbor kako u bolesnika na BNT-u tako i u onih koji nisu na BNT-u.

Prema Europskoj agencije za lijekove niti jedan od DOAK-a za sada nije odobren u terminalnom stadiju KBB-a ($GFR < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$). Američke uprava za lijekove (FDA, od eng. Food and Drug Administration) odobrila je samo primjenu apiksabana u bolesnika s terminalnim stadijem KBB-a ($GFR < 15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) ovisnih ili neovisnih o HD-u. Ukoliko se u bolesnika sa KBB-om stadijem 4 ili 5 prepisuje DOAK onda prema većini autora treba izabrati apiksaban (77).

Novija istraživanja ukazuju na povezanost između varfarina i akutne bubrežne ozljede u obliku nefropatije (89). Ovaj povećani rizik vaskularnih kalcifikacije i nastanak akutne

varfarinske nefropatije u bolesnika s KBB-om na terapiji varfarinom moglo bi značiti da bi DOAK mogao biti sigurniji terapijski izbor za sve bolesnike s KBB-om.

Antiagregacijska terapija u bolesnika s KBB-om

Glavne indikacije za primjenu antiagregacijskih lijekova (AAGL) su prevencija kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. U kardiovaskularnoj prevenciji koriste se kod primarne i sekundarne prevencija infarkta miokarda, sprječavanju restenoza nakon perkutane koronarne intervencije (kombinacija ASK-a i klopidogrela), umjetnih srčanih zalistaka, perifernih arteriopatija (dvojbeni učinak), aorto-koronarnih premosnica, venskog tromboembolizma. U prevenciji cerebrovaskularnih bolesti indicirani su kod tranzitorne ishemijske atake i apoplektičkog inzulta (napose u žena) (90).

Bolesnici s KBB-m osobito u završnom stadiju relativno često imaju indikaciju za primjenu ovih lijekova.

AAGL s obzirom na mjesto djelovanja regulacije funkcije Trc-a dijele se u nekoliko skupina. One uključuje: inhibitore sinteze prostaglandina tromboksan A₂ (acetilsalicilna kiselina), inhibitori ADP P₂Y₁₂ receptora (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor), inhibitori GP IIb/IIIa receptora (abciksimab, tirofiban, eptifibatid) (91). Najčešće korišteni oralni AAGL su acetilsalicilna kiselina (ASK) i klopidogrel.

ASK-a osim analgetskog, protuupalnog i antipiretskog djelovanja u nižim dozama ima i antiagregacijska svojstva. ASK-a je snažni ireverzibilni inhibitor enzima trombocitne ciklooksigenaze (COX1) što dovodi do inhibicije otpuštanja TXA₂ koja ima vazokonstriktorsko i snažno agregacijsko djelovanje te ujedno blokira i sintezu PGI₂ u endotelnim stanicama. Učinak ASK-e traje 7-10 dana, tj. koliko i vijek trombocita s obzirom da je blokiranje enzima ireverzibilno. Antitrombotski učinak može se postići već primjenom niske doze ASK-e kroz duži period. Doza od 50 - 375 mg ASK-e na dan smatra se najučinkovitijom antitrombotskom dozom (92).

Klopidogrel spada u tienopiridinsku skupinu AAGL-a, a svoj učinak postiže sprječavanjem vezanja ADP-a na trombocitne receptore P₂Y₁ i P₂Y₁₂ čime izostaje aktivacija GP IIb/IIIa kompleksa te agregacija Trc-a (92). Učinak klopidogrela je također ireverzibilan, a Trc obnavljaju svoju funkciju za 7-10 dana od posljednje doze klopidogrela. Unutar dva sata od oralne primjene lijeka postiže se antiagregacijsko

djelovanje s maksimalnim efektom nakon 8 sati (92). Doza zasićenja od 300 mg dovest će do maksimalnog učinka za 4-6 sati, a uz 600 mg za 2 sata. Klopido­gre­rel se u nastavku liječenja preventivno daje jednom dnevno u dozi od 75 mg. Klopido­gre­rel sinergistički djeluje s ASK-om na inhibiciju Trc-a, a učinak je znatno veći nego kod monoterapije.

Iako bolesnici s KBB-om imaju značajan riziku za tromboembolijske incidente uvođenje AAGL-a povezano je s većim rizikom od hemoragijskih komplikacija u ovoj populaciji bolesnika u odnosu na osobe s normalnom bubrežnom funkcijom. Rizik od krvarenja korelira o izboru i broju uvedenih AAGL-a. Prema meta-analizi iz 2008. uporaba jednog AAGL u bolesnika s KBB-om ne povećava rizik od krvarenja osim ASK-e gdje su rezultati studija različiti (93). Kod ASK-e rizik od krvarenja povezan je s primijenjenom dozom (94).

Dvojna AAGL terapija (ASK+ klopido­gre­rel) kod perkutane koronarne intervencije i akutnog koronarnog sindroma postao je standard nakon studije CURE iz 2004 godine (95). S obzirom na visoku incidenciju koronarne bolesti srca u populaciji bolesnika s KBB-om vrlo često je indicirana dvojna antiagregacijska terapija.

Također bolesnici s KBB-om u završnom stadiju bolesti radi provođenja HD postupka zahtijevaju pristup krvožilnom sustavu putem arterio-venske fistule (AVF) ili centralnog venskog katetera (CVK). Visoka incidencija zatajenja vaskularnih pristupa uslijed njihove okluzije je značajan komorbiditet u bolesnika na HD-u. Smanjenje rizika od ove komplikacije pokušava se isto uvođenjem dvojne antiagregacijske terapije (najčešće ASK+ klopido­gre­rel). Istraživanja su pokazala da takva kombinacija povećava rizik od nastanka velikih krvarenja u bolesnika s KBB-om (96). Procjenjuje se da je taj rizik 2-5 puta veći u odnosu na populaciju s normalnom bubrežnom funkcijom (97).

Zadnja meta-analiza koja se bavila antiagregacijskom terapijom u bolesnika s KBB-om objavljena 2022. godine uključivala je 113 istraživanja sa 51 959 pacijenata (98). Prema istoj AAGL povećava rizik od velikih i manjih krvarenja u bolesnika s KBB-om na HD-u. Također AAGL smanjuje trombozu vaskularnih pristupa, incidenciju infarkta miokarda, ali ne smrtnost od kardiovaskularnih uzroka.

Zaključak

Poremećaji koagulacije predstavljaju značajan problem kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću. Ovi pacijenti mogu razviti poremećaje unutar cijelog hemostatskog sustava. Povećana sklonost krvarenju odavno je poznata komplikacija uremičnog stanja čiji je primarni uzrok disfunkcija trombocita. Ovu vrstu poremećaja ovisno o stupnju i akutnosti treba zbrinjavati prema važećim preporukama (hemodijalitički postupak, EPO, dezmopresin, krioprecipitat, estrogene). Istovremeno se mogu javiti i promjene u koagulacijskom sustavu koje dovode do hiperkogulabilnog stanja. To dodatno povećava rizik od kardiovaskularnih i trombotičkih komplikacija osobito kod bolesnika koji su na bubrežnoj nadomjesnoj terapiji. Brojni mehanizmi identificirani su kao potencijalni uzroci hiperkogulabilnosti kod pacijenata s KBB-om što uključuje aktivaciju trombocita te disbalans unutar koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava. Primjena antikoagulacijske/antiagregacijske terapije može predstavljati izazov u liječenju zbog povišenog rizika od krvarenja u ovoj populaciji bolesnika. Stoga je nužna individualna procjena koristi/rizika za svakog bolesnika prije uvođenja terapije ovim lijekovima uz pravovremeno prepoznavanje i zbrinjavanje komplikacija.

Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Eleonori Goluži, na iskazanom povjerenju, pomoći i suradnji u izradi ovog diplomskog rada.

Hvala puno mojoj obitelji na iskazanoj bezuvjetnoj ljubavi, podršci i pomoći tijekom svih dobrih i loših trenutaka kroz sve godine studiranja.

U Pakracu, svibanj 2023.

Antonio Skalnik

Popis literature:

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013 Vol. 3, No. 1.
2. Goluža E, Grković Topalović M, Hudolin T, Konosić S, Bačak Kocman I, Perić M. Poremećaj hemostaze u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem i nakon transplantacije bubrega. *Acta medica Croatica*. 2011;65(4):337–47.
3. Zupančić-Šalek S, Stančić V Hemostaza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B *Interna medicina*. Medicinska biblioteka 2008; 918-919.
4. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Næss IA, Lutsey PL, Brækkan SK, Veeger NJGM, i ostali. Association of Mild to Moderate Chronic Kidney Disease With Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2012.;126(16):1964–71.
5. Heerspink HJL, Gansevoort RT. Albuminuria Is an appropriate therapeutic target in patients with CKD: The pro view. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015.;10(6):1079–88.
6. Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, Staplin ND, Gray A, Cass A. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;31(1):46–56
7. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*. 2017.;13(2):104–14.
8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, ur.. *PLOS ONE*. 2016 ;11(7):e0158765.
9. Jelaković B, Vuković Lela I, Karanović S, Dika Ž, Kos J, Dickman K, i ostali. Chronic dietary exposure to aristolochic acid and kidney function in native farmers from a Croatian endemic area and Bosnian immigrants. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015.;10(2):215–23.

10. <https://www.hzjz.hr/cat/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/>.
11. Kos I, Prkačin I. Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne bolesti. Sv. 68, Pregled Acta Med Croatica. 2014.
12. Čala S. Kronična bubrežna bolest i arterijska hipertenzija. Medicus. 2007;16(2_Hipertenzija):219-225
13. https://hdndt.org/system/hdndt/registry_reports/report_files/000/000/017/original/RNBF-SKUPS%CC%8CTINA_2020.pdf?1684969733.
14. https://hdndt.org/system/hdndt/registry_reports/report_files/000/000/017/original/RNBF-SKUPS%CC%8CTINA_2020.pdf?1684969733.
15. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2018;33(suppl_3):iii35–40..
16. Gilbert RE, Game DS, Advani A. Vasoactive molecules and the kidney. U: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. Brenner & Rector's the kidney, jedanaesto izdanje . Philadelphia: Elsevier; 2020.
17. Skorecki K i sur. Chronic renal failure. U: Kaspar DL i sur. Harrison's principles of internal medicine, šesnaesto izdanje. New York: McGraw-Hill. 2005.
18. Bukmir L., Fišić M., Diminić-Lisica I., Ljubotina A. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti Acta Med Croatica, 70 (2016) 217-224.
19. Vukasnovič-Mikulčić S, Mikolašević I, Jelić I, Bubić I, Sladoje-Martinović B, Rački S. Kliničko značenje liječenja anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Acta medica Croatica. 2012;66(3):193-201.
20. Berns JS, Wong TC, Dawson S. Anemia in Chronic Kidney Disease. U: Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Elsevier; 2018. str. 136-144.e6.

21. Alp Ikizler T, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, i sur. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney International*. 2013;84(6):1096–107.
22. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013.;9(11):641–9.
23. Bašić-Jukić N, Pavlović D, Šmalcelj R, Tomić-Brzac H, Orlić L, Radić J i sur. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Liječnički vjesnik* 2016;138(5-6).
24. Pavlović D, Katičić D, Josipović J. Kronična bubrežna bolest – poremećaji metabolizma bubrega i kosti: zašto i kako kontrolirati fosfor. *Acta medica Croatica*. 2012;66 (Suplement 2) :64-67.
25. Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J, McDonough B, Halinski D, Devlin K, i ostali. Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. *Clin Nephrol*. 1999.;51(2):77–82.
26. Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D, Goutzaridis N, Kasimatis E, Tourkantonis A. Hypertension in chronic hemodialysis patients: current view on pathophysiology and treatment. *Clin Nephrol*. 2000.;53(3):164–8.
27. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal Function and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Systematic Review. *PLoS Med*. 2007.;4(9):e270.
28. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015.;30(7):1162–9.
29. Bulum T, Blaslov K, Duvnjak L. Upotreba antropometrijskih obilježja debljine u procjeni mikrovaskularnih komplikacija u pretilih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. *Acta clinica Croatica*. 2016;55.(2.):223-223.

30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, i ostali. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013.;31(7):1281–357.
31. Klarić D. Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta. *Acta medica Croatica* 2016;70(4-5):241-247.
32. Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D, Jakić M, Vujičić B, Gulin M i sur. Preporuke za praćenje, prevenciju i liječenje proteinsko-energetske pothranjenosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Liječnički vjesnik*. 2015;137(1-2).
33. Bahuleyan B. Hemostasis: a cell based model. *J Phys Pharm Adv* 2015;5:638-42. .
34. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth*, 2004, 93, 275-287.
35. Margetić S, Čaržavec D. Bolesti hemostaze. U: Topić E. i sur., *Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi*, 2. izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2018; str: 349-87.
36. McKenzie SB, Williams JL. Primary hemostasis. U: *Clinical Laboratory Hematology*, 2. izdanje, Edinburgh, Pearson, 2014; str: 713-42.
37. Thomas SG. The structure of resting and activated platelets. U: Michelson AD (ur.). *Platelets*. Četvrto izdanje. London: Academic Press; 2019. pp. 47-77.
38. Lancellotti S, Sacco M, Basso M, De Cristofaro R. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomol Concepts*. 2019;10(1):194-208 .
39. Larson L. Primary Hemostasis. U: McKenzie SB. *Clinical Laboratory Hematology*. 2004. 653-674.
40. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija – udžbenik*. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. pp. 483-93.

41. Adams RLC, Bird RJ. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology* 2009;14(5):462-470.
42. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth*, 2004, 93, 275-287.
43. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Hemost* 2001;85:958- 65.
44. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*, 2015, 29, 17–24.
45. Eberst M, Berkowitz L. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med*. 1994;96: 168-79.
46. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep*. 2005.;4(5):359–67.
47. Di Minno G, Martinez J, McKean ML, De La Rosa J, Burke JF, Murphy S. Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *Am J Med*. 1985.;79(5):552–9.
48. Kaw D, Malhotra D. Hematology: issues in the dialysis patient: Platelet Dysfunction and End-Stage Renal Disease. *Seminars in Dialysis*. 2006 18;19(4):317–22.
49. Hedges SJ, Dehoney B, Hooper J, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 138-53.
50. Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med sci* 1998.
51. Noris M, Benigni A, Boccardo P i sur. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney Int* 1993; 44: 445-50.

52. Cases A, Escolar G, Reverter JC i sur. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42: 668-72.
53. Fellström B, Siegbahn A, Lienberg G i sur. Primary haemostasis, plasmatic coagulation and ibrinolysis in renal transplantation. *Thromb Res* 1990; 59: 97-104.
54. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, Mumford AD, Stanworth SJ, Tinegate H; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2017;176(3):365-394..
55. Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH. Dade® PFA Collagen/EPI Test Cartridge and Dade® PFACollagen/ADP Test Cartridge - Training Manual.
56. Jeong JC, Kim JE, Ryu JW, Joo KW, Kim HK. Plasma haemostatic potential of haemodialysis patients assessed by thrombin generation assay: Hypercoagulability in patients with vascular access thrombosis. *Thromb Res.* 2013.;132(5):604–9.
57. Bilgin AU, Karadogan I, Artac M, et al. Hemodialysis shortens long in vitro closure times as measured by the PFA-100. *Med Sci Monit.* 2007;13(3):CR141–CR145.
58. Lindsay RM, Friesen M, Aronstam A, Andrus F, Clark WF, Linton AL. Improvement of platelet function by increased frequency of hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1978.;10(2):67–70.
59. Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinas A, Lopez-Pedret J, Revert L, i ostali. Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int.* 1992.;42(3):668–72.
60. Prowse CV, Sas G, Abdel, Cort JH, Cash JD. Specificity in the Factor VIII Response to Vasopressin Infusion in Man. 1979;41(3):437–47.
61. Kim JH, Baek CH, Min JY, Kim JS, Kim SB, Kim H. Desmopressin improves platelet function in uremic patients taking antiplatelet agents who

- require emergent invasive procedures. *Ann Hematol.* 2015.;94(9):1457–61.
62. Heisting M, Stockenhuber F, Schneider B, Pabinger I, Brenner B, Wagner B, et al. Effect of conjugated estrogens on platelet function and prostacyclin generation in CRF. 1990;38(6):1181–6.
 63. Gonzalez J, Bryant S, Hermes-DeSantis ER. Transdermal estradiol for the management of refractory uremic bleeding. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2018.;75(9):e177–83.
 64. Sabovic M, Zupan IP, Salobir B, Zupan I, Cernelc P, Lavre J, i ostali. The effect of long-term, low-dose tranexamic acid treatment on platelet dysfunction and haemoglobin levels in haemodialysis patients. *Thromb Haemost.* 2005.;94(6):1245–50.
 65. Inoue A, Wada H, Takagi M i sur .Hemostatic abnormalities in patients with thrombotic complications on maintenance hemodialysis. *Clin Appl thromb Hemost* 2000; 6: 100-3.
 66. Vaziri Nd, Gonzales ed, Wang J, said s. Blood coagulation, ibrinolytic, and inhibitory proteins in endstage renal disease: effect of hemodialysis. *Am J Kidney dis* 1994; 23: 828-35 .
 67. Kobayashi M, Yorioka N, Yamakido M. Hypercoagulability and secondary hyperibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1997; 76: 56-61.
 68. Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 380-400.
 69. Thekkedath UR, Chiranthavat T, Leypoldt JK, Cheung AK, Mohammad SF. Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *Am J Hematol.* 2006.;81(12):915–26.

70. Pasterk L, Lemesch S, Leber B, Trieb M, Curcic S, Stadlbauer V, i ostali. Oxidized plasma albumin promotes platelet-endothelial crosstalk and endothelial tissue factor expression. *Sci Rep.* 2016.;6(1):22104.
71. Haznedaroglu IC, Erdem Y, Dundar S, Caglar S, Kirazli S. tAt and PAP in hemodialysis patients: two cats in a bag? *Thromb Res* 1995; 80: 447-9. .
72. Kobayashi M, Yorioka N, Yamakido M. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1997; 76: 56-61.
73. Alwakeel J, Gader AM, Hurieb S, al-Momen AK, Mitwalli A, Abu Aisha H. Coagulation inhibitors and ibrinolytic parameters in patients on peritoneal dialysis and haemodialysis. *Int Urol Nephrol* 1996; 28: 255-61.
74. Opatrný K Jr, Zemanová P, Opatrná S, Vít L. Fibrinolysis in chronic renal failure, dialysis and renal transplantation. *Ann transplant* 2002; 7: 34-43.
75. McKenzie SB, Williams JL. Hemostasis: Laboratory Testing and Instrumentation. U: *Clinical Laboratory Hematology*. Gockel-Blessing EA, urednica, Pearson Education, New Jersey, 2015, str. 750 – 782.
76. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *West J Emerg Med*, 2015, 16, 11–17.
77. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(5):337-351 .
78. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, i sur. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019 Oct;74(17):2204–15.
79. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, i sur.. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173–81.

80. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
81. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-694 .
82. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39: 1330–93.
83. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):278-287.
84. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, Wang L, Randhawa AK, Abela G, Dhar G. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2020;3(4):e202175
85. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, Allon M, Beasley TM. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):701-9.
86. Turkoglu EI. NOACs and routine coagulation assays. How to interpret? *International Journal of the Cardiovascular Academy*, 2015, 41–42. .
87. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):774-782.
88. Weir MR, Kreutz R. Influence of Renal Function on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Safety of Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(10):1503–19.

89. Oliver T, Salman LA, Ciaudelli B, Cohen DA. Anticoagulation-Related Nephropathy: The Most Common Diagnosis You've Never Heard Of. *Am J Med.* 2019;132(8):631- 633.
90. Duraković Z. Primjena antiagregacijskih lijekova u starijoj dobi *Medix.*2011;97; 200-204.
91. Katzung BG,(ur.). *Basic and clinical pharmacology.* 13. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
92. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman's : The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 13. izdanje. New York: McGraw-Hill Education LLC.; 2018.
93. Washam JB, Adams GL. Risks and benefits of antiplatelet therapy in uremic patients. *Adv Chronic Kidney dis* 2008; 15: 370-7.
94. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM i sur. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150: 379-86.
95. Fox KA, Mehta SR, Peters R i sur. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events trial: benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-st-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
96. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D, Zimmerman DL. Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am soc Nephrol* 2009; 4: 1347-55. .
97. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH i sur. Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am soc Nephrol* 2003;14: 2313-21.
98. Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Razavian M, Craig JC, Jardine MJ, Webster AC, Strippoli GF. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2(2).

Životopis

Rođen sam 20.6.1997. u Požegi. Od 2004. do 2012. pohađao sam Osnovnu školu braće Radić u Pakracu. 2012. upisao sam Srednju školu Pakrac, smjer opća gimnazija. Osnovno i srednjoškolsko obrazovanje sam završio s odličnim uspjehom. Tijekom školovanja sudjelovao sam i osvojio brojna školska i županijska natjecanja iz matematike, fizike i kemije. 2016. upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom akademskih godina 2019./2020. i 2021./2022. bio sam demonstrator na predmetima Imunologija i Fiziologija.