



Выбор времени начала диализной терапии при ХБП 5 стадии

Андрусёв А.М.

ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы»

Российское Диализное Общество

Кафедра нефрологии ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

-Екатеринбург: 4 декабря 2015-

Оценка функции почек

Оценка функции почек

- Скрининг пациентов групп риска.
- Пациент должен быть направлен для консультации нефролога при двукратном выявлении уровня креатинина плазмы свыше 150 мкмоль/л.
- **Функция почек обязательно должна оцениваться по скорости клубочковой фильтрации, а не только по концентрациям креатинина или мочевины плазмы.**

«Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease».

Rossert J.A., Wauters J-P. Nephrol Dial Transplant.2002,V.17,Suppl.1.-P.19-28.

Международная классификация болезней 10

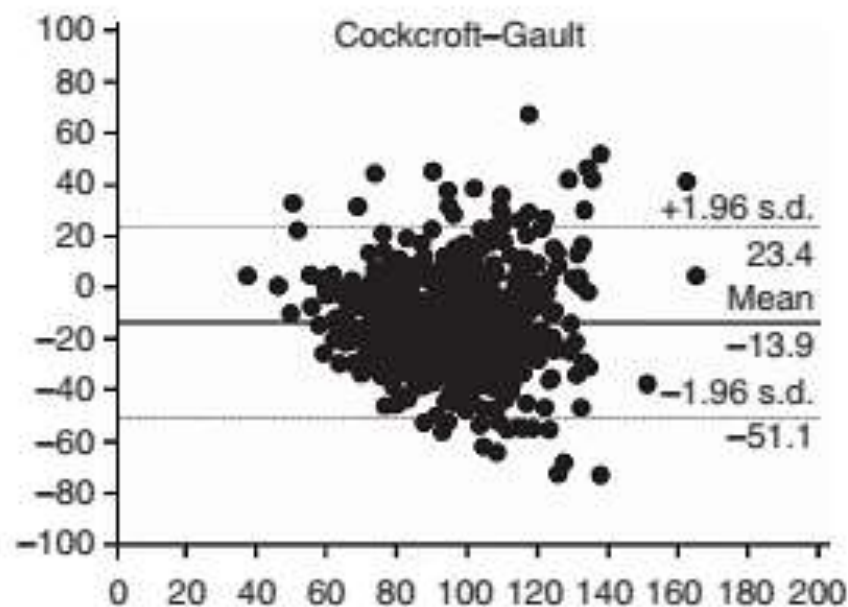
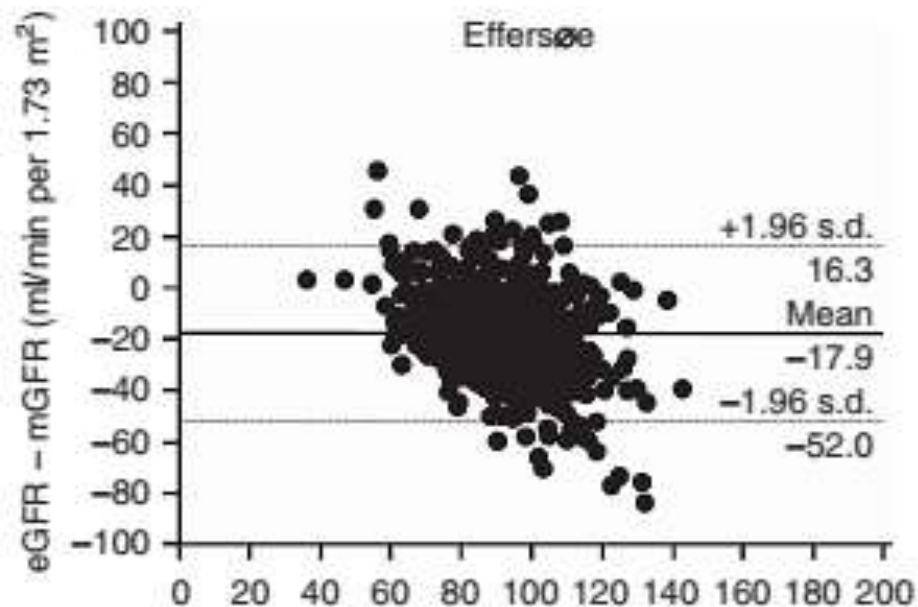
- 1893 - Жак Бертильона (Jacques Bertillon) предлагает Классификацию причин смерти
- 1898 - Американская ассоциация общественного здравоохранения предлагает принять классификацию Бертильона, как Международную классификацию болезней (с пересмотром каждые 10 лет)
- 1989 - Международная конференция ВОЗ предложила Десятый пересмотр МКБ, одобрена 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения
- 1999 – Российская Федерация –переход на МКБ10

МКБ10 версия:	В России	В мире
1999-2007	<p><u>N18 Хроническая почечная недостаточность</u> N18.0 Терминальная стадия поражения почек N18.8 Другие проявления хронической почечной недостаточности N18.9 Хроническая почечная недостаточность неуточненная</p>	<p><u>N18 Хроническая почечная недостаточность</u> N18.0 Терминальная стадия поражения почек N18.8 Другие проявления хронической почечной недостаточности N18.9 Хроническая почечная недостаточность неуточненная</p>
2007-2015	<p><u>N18 Хроническая почечная недостаточность</u> N18.0 Терминальная стадия поражения почек N18.8 Другие проявления хронической почечной недостаточности N18.9 Хроническая почечная недостаточность неуточненная</p>	<p><u>N18 Хроническая болезнь почек</u> N18.0 – исключен N18.1 – ХБП 1 ст. СКФ ≥ 90 мл/мин N18.2 – ХБП 2 ст. СКФ 60-89 мл/мин N18.3 - ХБП 3 ст. СКФ 30-59 мл/мин N18.4 - ХБП 4 ст. СКФ 15-29 мл/мин N18.5 – ХБП 5 ст. Терминальная стадия болезни почек: -недостаточность трансплантата -не уточненной этиологии -на диализе -без диализа или трансплантата N18.9 Хроническая почечная недостаточность неуточненная http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/N17-N19</p>

Оценка скорости клубочковой фильтрации

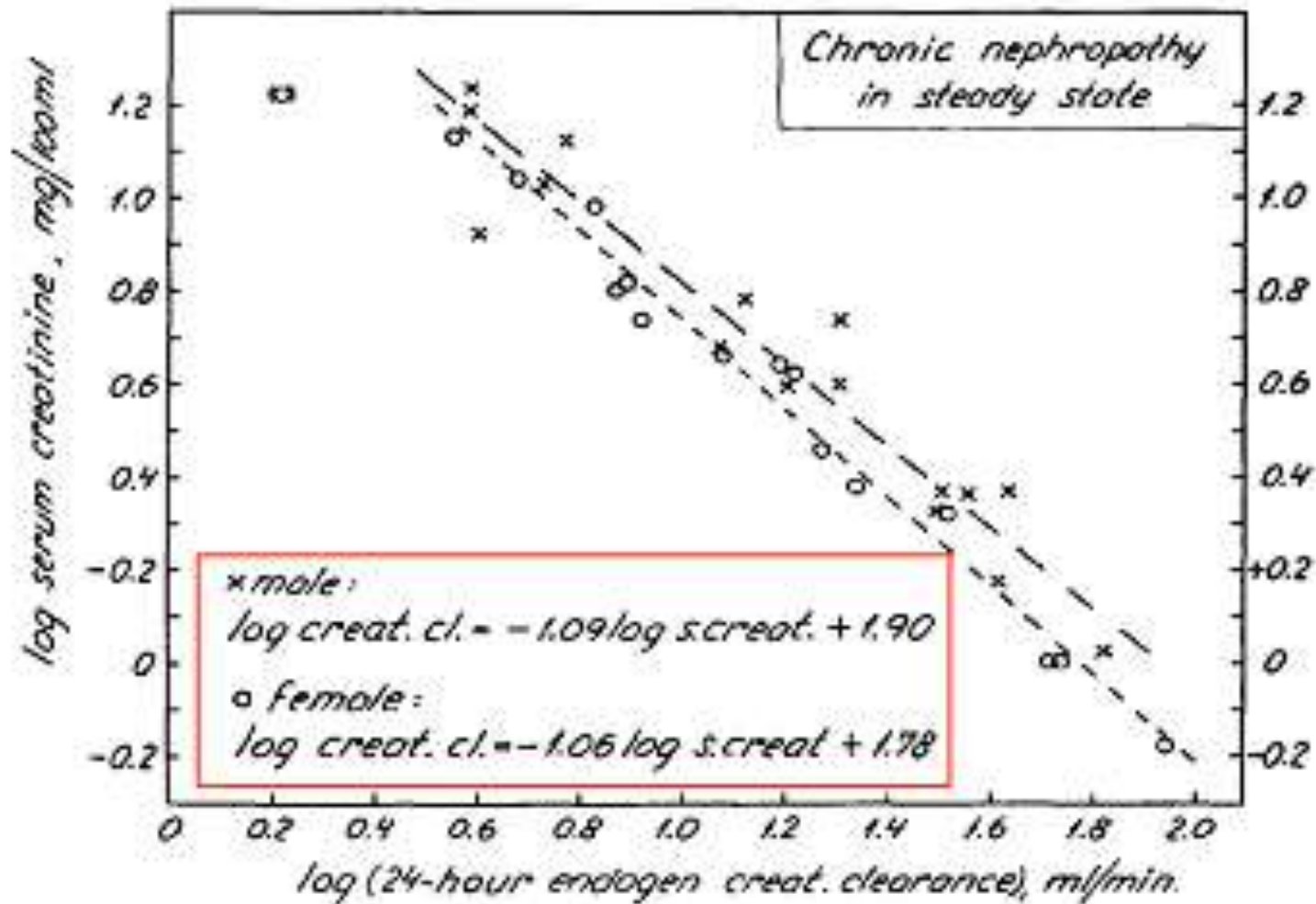
- Среднеарифметическое клиренсов мочевины и креатинина/1,73 м²
- Клиренс инулина
- Методики с радиоактивными индикаторами (иоксенол, иоталамат, EDTA)
- **Расчетные методики (1957-2009):**
 - ✓ Effersøe
 - ✓ Hull
 - ✓ Mawer
 - ✓ Bjornsson
 - ✓ Rule
 - ✓ Davis–Chandler
 - ✓ Jelliffe-1
 - ✓ Jelliffe-2
 - ✓ Ibrahim
 - ✓ Gates
 - ✓ Walser
 - ✓ Edwards–Whyte
 - **Cockcroft–Gault**
 - **MDRD**
 - **CKD-EPI**

Предсказательная способность расчетных формул СКФ Effersøe 1957 vs Cockcroft-Gault 1976



Формула Effersøe

Effersøe P. Relationship between endogenous 24-hour creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease.



Формула Cockcroft-Gault: простота расчета

Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine.

Cockcroft D.W. Gault M.H.

Abstract:

A formula has been developed to predict creatinine clearance (Ccr) from serum creatinine (Scr) in adult males: $Ccr = (140 - age) (wt\ kg)/72 \times Scr(mg/100ml)$ (15% less in females). Derivation included the relationship found between age and 24-hour creatinine excretion/kg in 249 patients aged 18–92.

«Формула была разработана с целью предсказания клиренса креатинина по уровню креатинина плазмы у взрослых пациентов:

$$Ccr = (140 - \text{возраст}) \times \text{вес (кг)} / 72 \times Scr \text{ (мг/100мл)} (\times 0,85 \text{ для женщин})$$

Разработана на основании анализа связи между возрастом и 24-часовой экскреции креатинина /кг у 249 пациентов в возрасте 18–92 года»

Формула Cockcroft-Gault: ограничения использования

Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа:

Рекомендация I.1.1

...Уравнение Cockcroft-Gault или графики обратных значений креатинина не должны использоваться при СКФ менее 30 мл/мин или для определения необходимости диализа.... (Уровень доказанности: A)

Рекомендация I.1.3

СКФ должна оцениваться только при помощи методик, подходящих для больных с выраженной почечной недостаточностью. Предпочтительным признается определение СКФ по клиренсам креатинина и мочевины.....

Другие примеры приемлемых методик определения СКФ:

уравнение MDRD

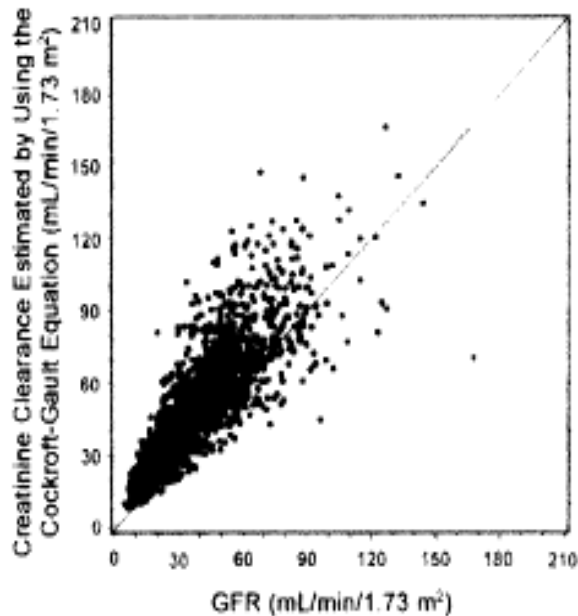
методики с индикатором.....

Формула Modification of Diet in Renal Disease - 1999

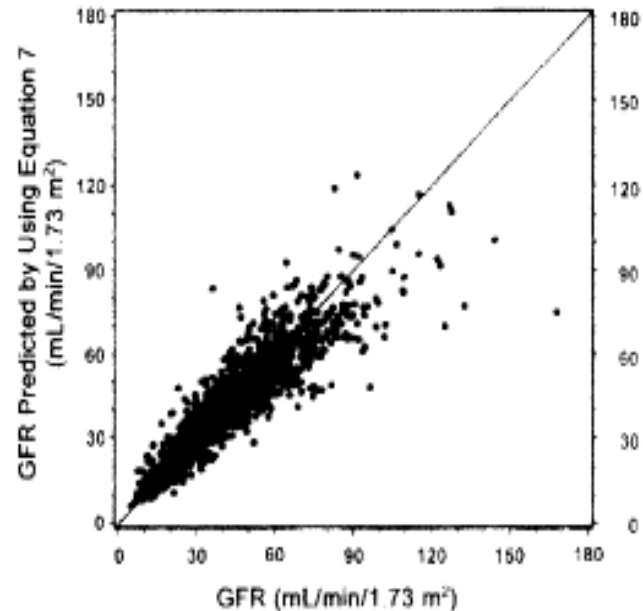
I. СКФ = $170 \times (\text{Screat} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times (\text{Sur} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{альбумин}^{0,318}$
x 0,762 для женщин)
x 1,18 для представителей негроидной массы расы

II. СКФ = $186 \times (\text{Screat} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203}$
x 0,742 для женщин
x 1,210 для представителей негроидной расы

СКФ: соотношение между расчетной и измеренной (по клиренсу ^{125}I -иоталамата, n=1628)



Cockcroft-Gault
(R² = 84.2%)



MDRD Study
(R² = 90.3%)

Формула СКД-ЕПИ 2009

The **C**hronic **K**idney **D**isease **E**pidemiology Collaboration (CKD-EPI) is a research group established by the National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease (26 studies, n=12 150)

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{возр}} \times [1.018 \text{ жен}] [1.159 \text{ чернокож.}]$$

κ для жен = 0.7

κ для муж. = 0.9

α для жен = -0.329.

α для муж. = -0.411

min – миним. Scr/κ (или 1)

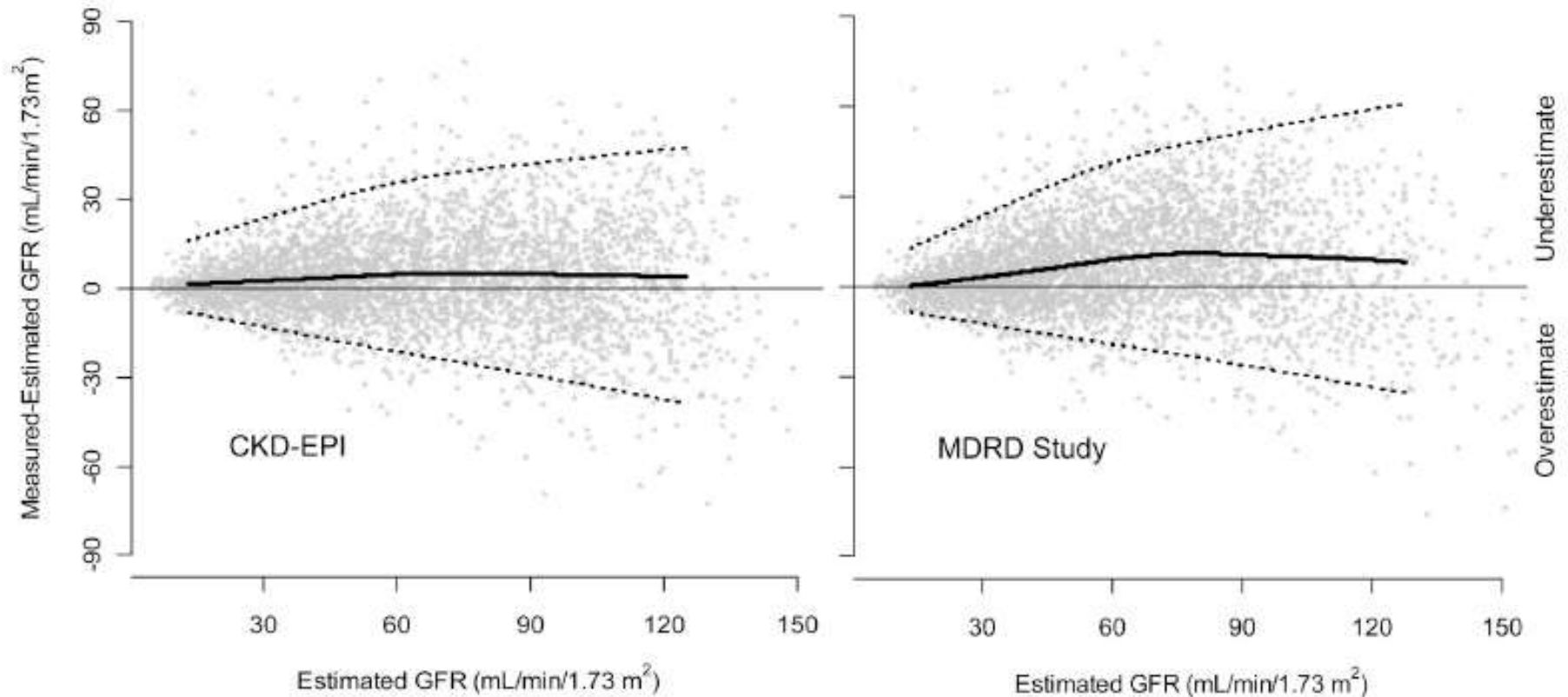
max – максим. Scr/κ (или 1)

The CKD-EPI Equation for Estimating GFR on the Natural Scale*

Race and Sex	Serum Creatinine μmol/L (mg/ dL)	Equation	
Black	Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 166 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 163 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
White or other	Female	≤62 (≤0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>62 (>0.7)	$\text{GFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$
	Male	≤80 (≤0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
		>80 (>0.9)	$\text{GFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid *et al*: for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604–612

СКФ: соотношение между расчетной и измеренной (по клиренсу ^{125}I -иоталамата, n=1628)



A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid *et al*: for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9): 604–612

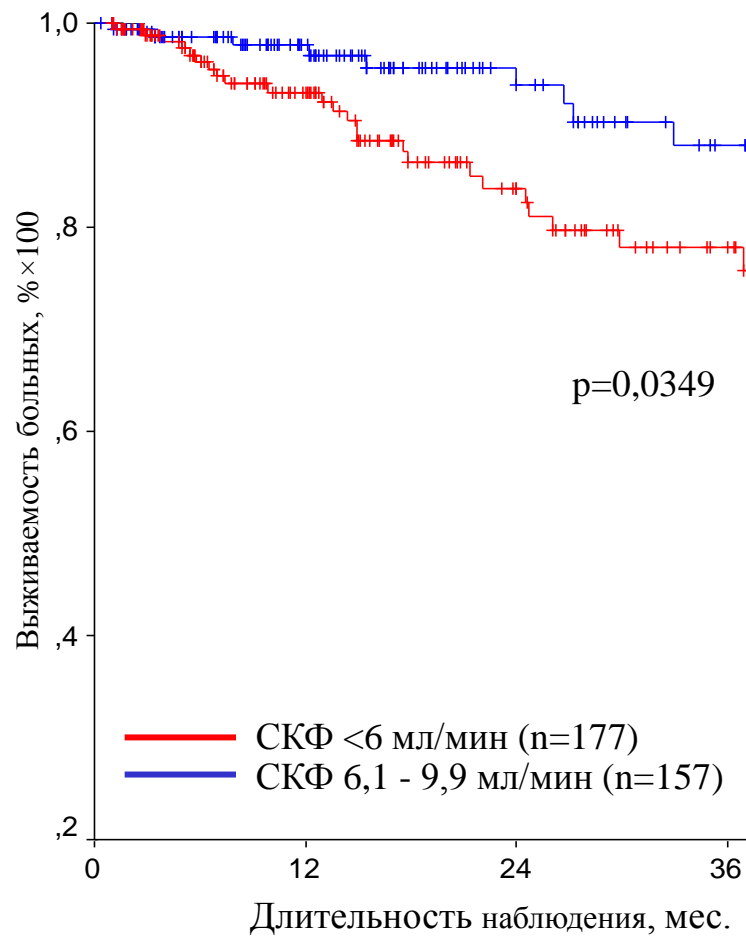
**Начало ЗПТ: показатель СКФ в рекомендациях
и в клинической практике**

CANUSA 1996

СКФ при начале перитонеального диализа

- СКФ исходно: увеличение на каждые 5 л/нед./1.73 м² (0,49 мл/мин) снижает ОР смерти на 12% (RR 0.88; 95% CI: 0.83; 0.94, p<0.01)
- Диурез: увеличение исходного объема мочи на каждые 250 мл/сут. снижает ОР смерти на 36% (RR 0.64; 95% CI: 0.51: 0.80, p<0.01)
- Пороговое значение СКФ для группы с плохим прогнозом: <6 мл/мин.

Выживаемость ПД-больных в зависимости от СКФ* к началу лечения



*показатель СКФ рассчитывался по формуле MDRD

Рекомендации по началу заместительной почечной терапии: 1997-2002

Рекомендации:	СКФ
Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI-1997)	10,5 мл/мин
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI-2002)	15 мл/мин
European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (2002)	8-10 мл/мин
Рекомендации Канадского общества нефрологов (1999)	8-12 мл/мин
CARI – Австралия (2002)	12 мл/мин



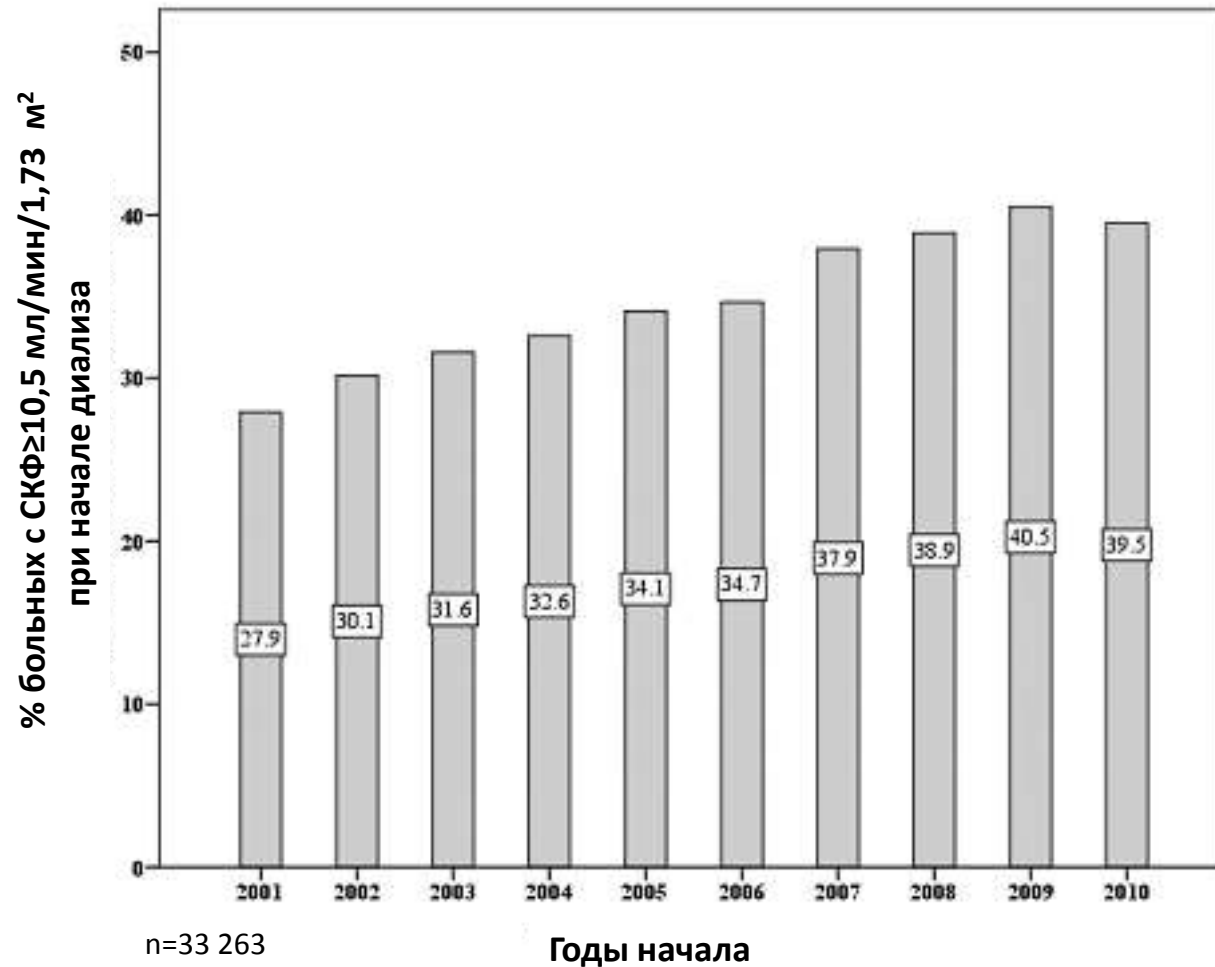
Рекомендации по началу заместительной почечной терапии: KDIGO 2012

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

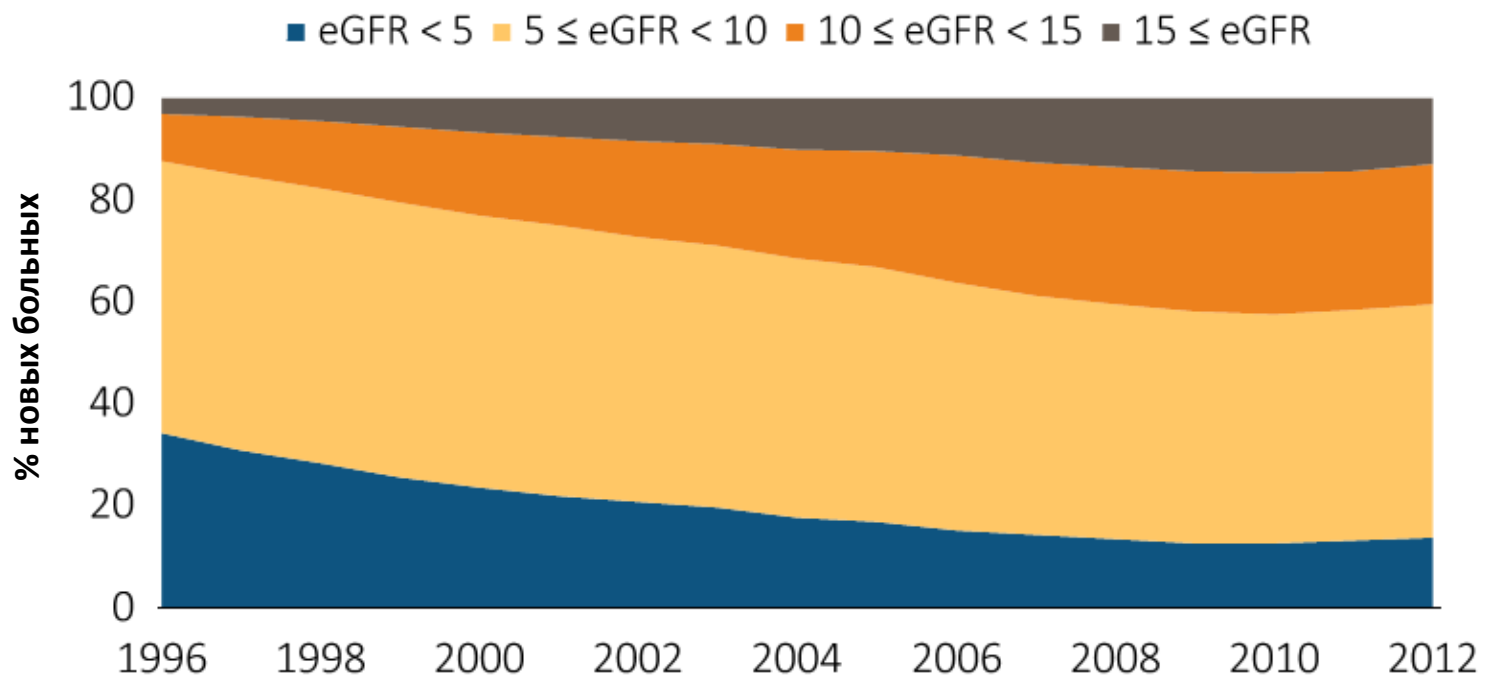
5.3: ВРЕМЯ НАЧАЛА ЗПТ

5.3.1 : Мы предполагаем, что диализ должен быть начат если у пациента присутствует один или несколько следующих симптомов: симптомы или патологические состояния, которые могут быть проявлениями почечной недостаточности (серозиты, кислотно-щелочные или электролитные нарушения, кожный зуд); невозможность контролировать степень гидратации или артериальное давление; прогрессирующее ухудшение нутриционного статуса рефрактерного к диетической коррекции; или когнитивные нарушения. Это часто, но не всегда происходит когда снижение СКФ достигает диапазона 5-10 мл/мин/1.73 м². (2B)

Начало диализа: показатель СКФ Канада



Начало диализа: показатель СКФ США



	1996	2012
СКФ < 5 мл/мин/1,73м ²	34.4% больных	13.7% больных

Летальность ниже при позднем начале диализа? (СКФ \leq 5 мл/мин/1,73 м²)

автор, год Группа СКФ \leq 5 мл/мин n/p

B. Wilson et al, 2007 ¹	Летальность (2 г.) ниже	n=271 p=0.022
S. Wright et al, 2010 ²	ОР смерти ниже	n=896 546 p=<0.001
Lassalle et al, 2010 ³	ОР смерти ниже	n=11 685 p < 0.05

¹Hemodialysis Int. 2007, V.11, (2), 263–269

²CJASN 2010; 5(10): 1828–1835

³Kidney Int. 2010 (2), 77, 700-707

Летальность ниже при позднем начале диализа? (СКФ < 5 мл/мин/1,73 м²)

автор, год	Группа СКФ ≤ 5 мл/мин	n/p	Характеристика больных
B. Wilson et al, 2007 ¹	Летальность (2 г.) ниже	n=271 p=0.022	<p>молодой возраст p=0.008 женщины p=0.013 ↓↓↓КВП p<0.001 ↓↓↓периф. сосуды p=0.031 ↓↓↓АГ p=0.041 ↓↓↓Альбумин p=0.023</p>
S. Wright et al, 2010 ²	ОР смерти ниже	n=896 546 p<0.001	<p>мужчины p<0.01 ↑↑коморбидность p<0.05 СД p<0.01</p>
Lassalle et al, 2010 ³	ОР смерти ниже	n=11 685 p < 0.05	<p>молодой возраст p<0.05 мужчины p<0.05 ↓↓↓КВП p<0.05 СД p<0.05 ↓↓↓ИМТ p<0.05 ↓↓↓Альбумин p<0.05</p>

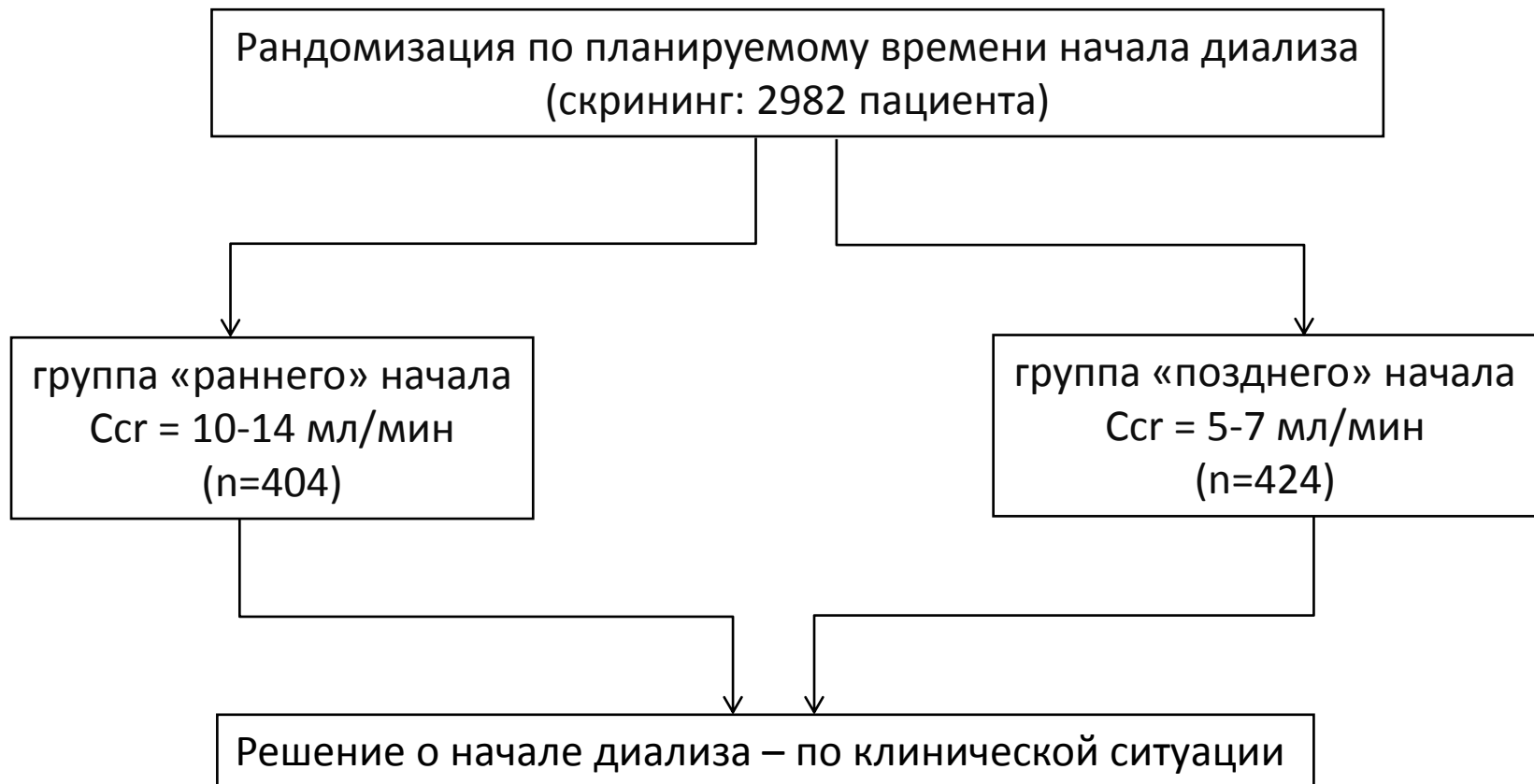
← СКФ ≤ 5 мл/мин | СКФ > 5 мл/мин →

¹Hemodialysis Int. 2007, V.11, (2), 263–269

²CJASN 2010; 5(10): 1828–1835

³Kidney Int. 2010 (2), 77, 700-707

IDEAL: Initiating Dialysis Early and Late



IDEAL: Initiating Dialysis Early and Late

Время начала диализа

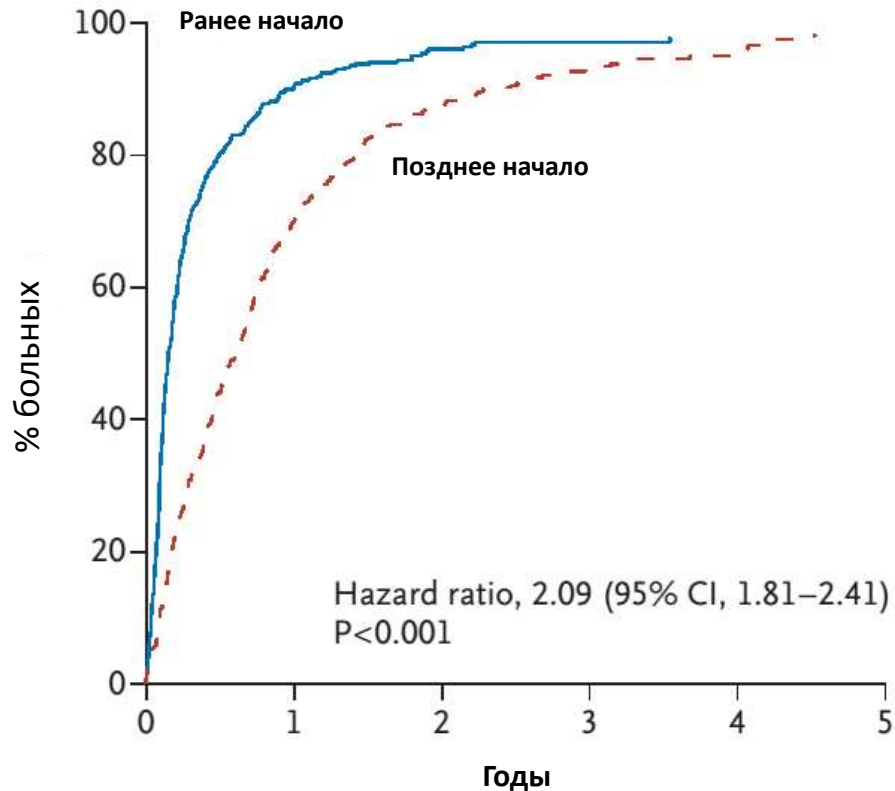
Раннее начало: Ccr = 12 мл/мин

- ✓ ПД-48%
- ✓ ГД-52%

Позднее начало: Ccr = 9,8 мл/мин

- На 6 мес. позже
- ✓ ПД-40%
- ✓ ГД-60%

Раннее vs Позднее начало: $p < 0,001$



Раннее начало	404	35	12	8	2	1
Позднее начало	424	118	45	21	9	3

IDEAL: Initiating Dialysis Early and Late

Раннее начало: Ccr = 12 мл/мин

✓ Летальность 10,2/100 пациенто-лет

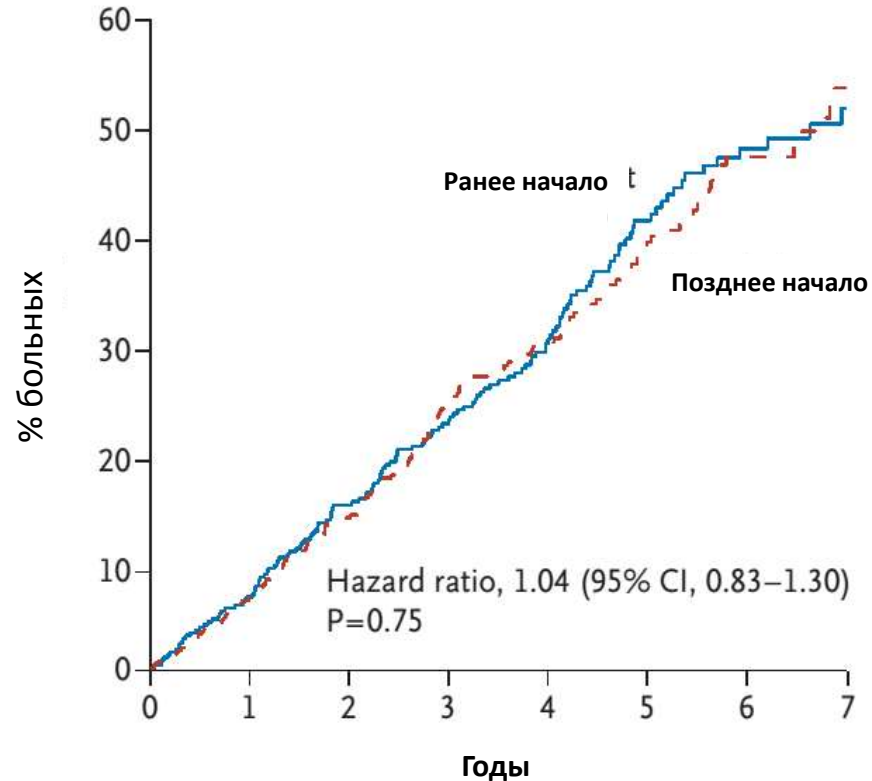
Позднее начало: Ccr = 9,8 мл/мин

✓ Летальность 9,8/100 пациенто-лет

Раннее vs Позднее начало:

➤ OR=1,04 (95%CI: 0,83-1,30; p=0,75)

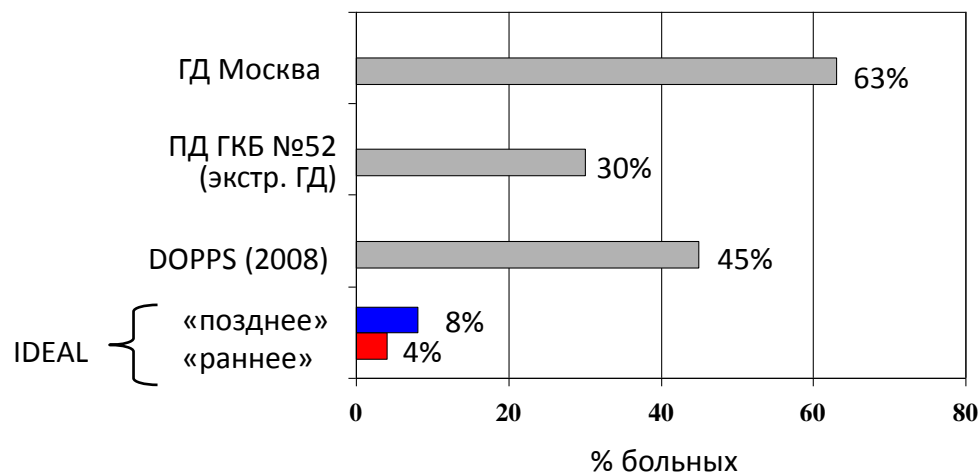
Время до наступления смерти



Раннее начало	404	358	305	249	177	99	59	32
Позднее начало	424	385	333	254	187	115	60	32

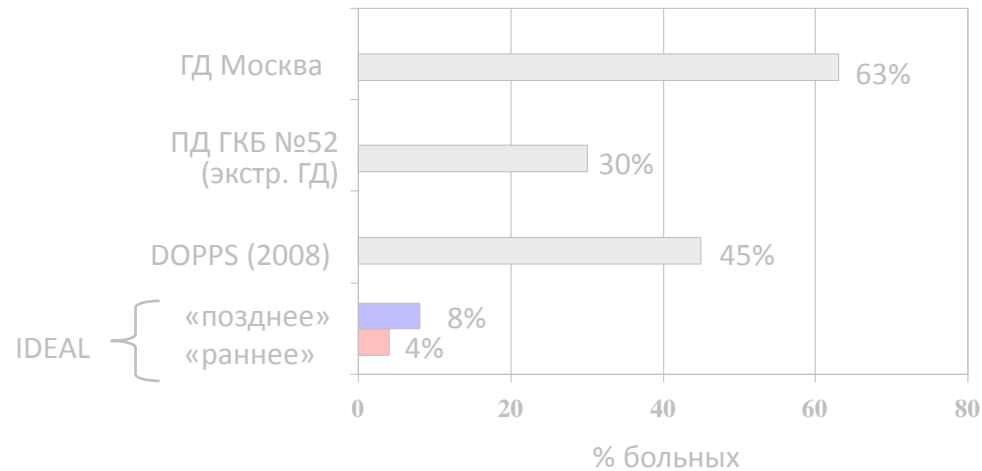
IDEAL: результаты?

- Длительный набор и селекция больных (набор с 2000 г по 2008 г)
- Начало в «поздней» группе при $C_{cr} = 9,8$ мл/мин, т.е. вовремя (~7,4 мл/мин по MDRD)
- Средний ИМТ в обеих группах 29 кг/м²
- Альбумин в обеих группах 38,4 г/л
- АД в обеих группах 142/80 мм.рт.ст.
- Гемоглобин в обеих группах 114 г/л
- Фосфор в обеих группах 1,8 ммоль/л
- Тщательное наблюдение: минимальная доля больных с экстренным началом



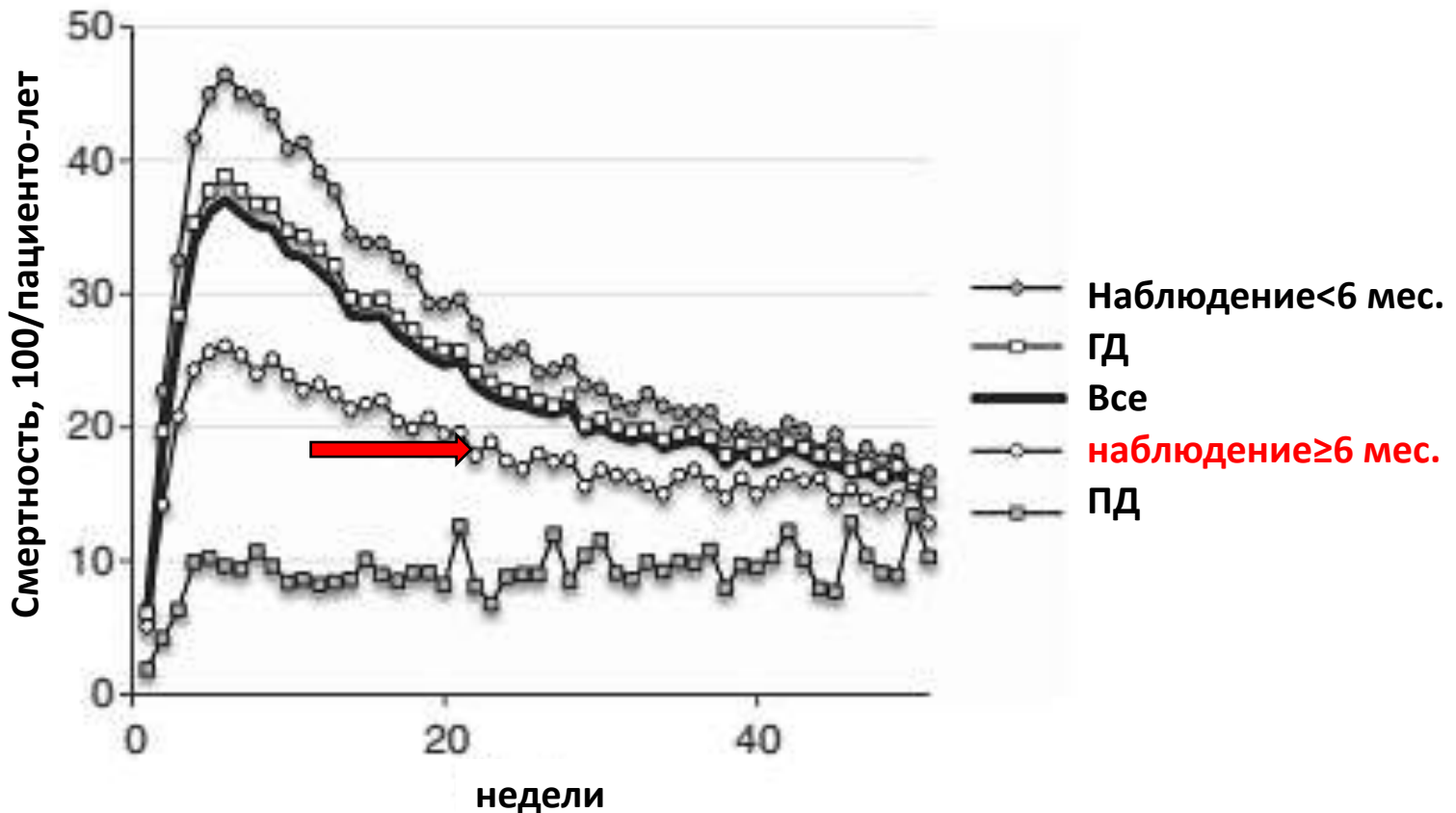
IDEAL: результаты?

- Длительный набор и селекция больных (набор с 2000 г по 2008 г)
- Начало в «поздней» группе при $C_{cr} = 9,8$ мл/мин, т.е. вовремя ($\sim 7,4$ мл/мин по MDRD)
- Средний ИМТ в обеих группах 29 кг/м²
- Альбумин в обеих группах 38,4 г/л
- АД в обеих группах 142/80 мм.рт.ст.
- Гемоглобин в обеих группах 114 г/л
- Фосфор в обеих группах 1,8 ммоль/л
- Тщательное наблюдение: минимальная доля больных с экстренным началом

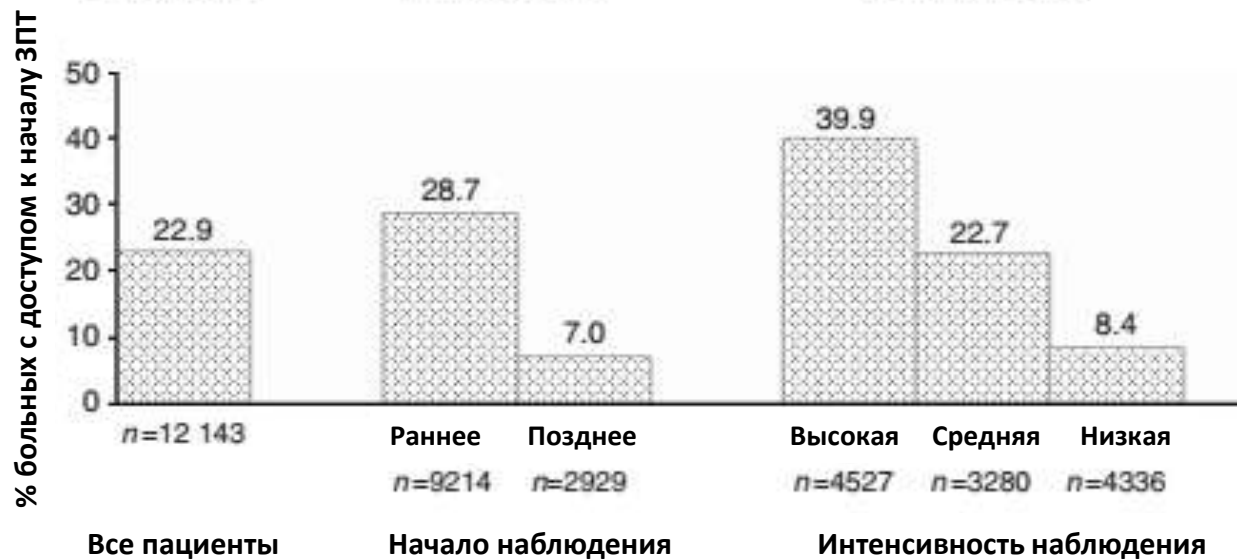
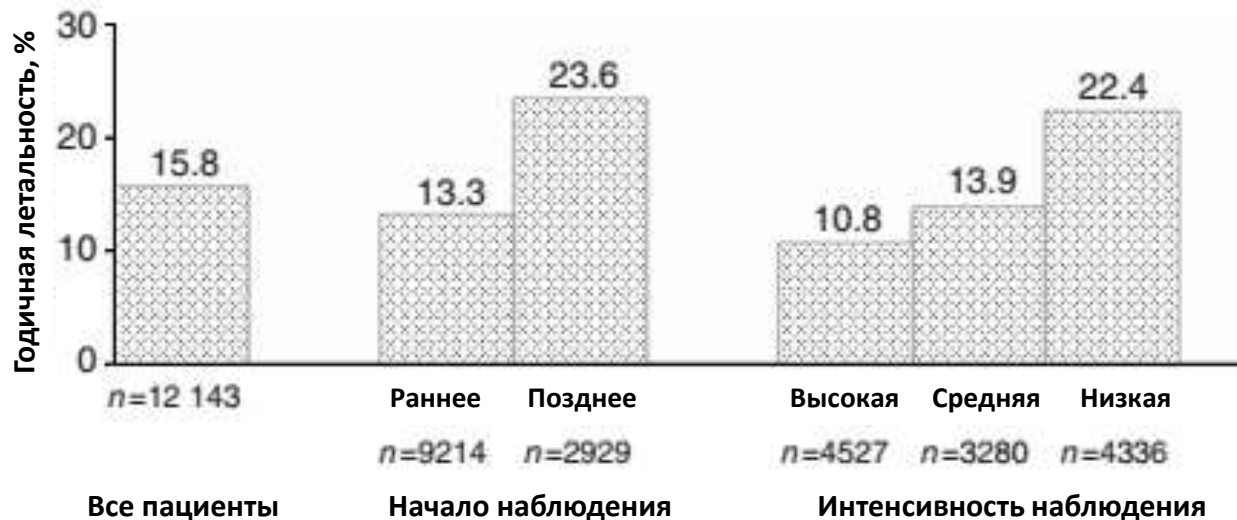


- Все пациенты до включения в исследование наблюдались нефрологом более 1 года

Додиализное наблюдение и смертность в течение первого года после начала диализа: США (n=498 566)

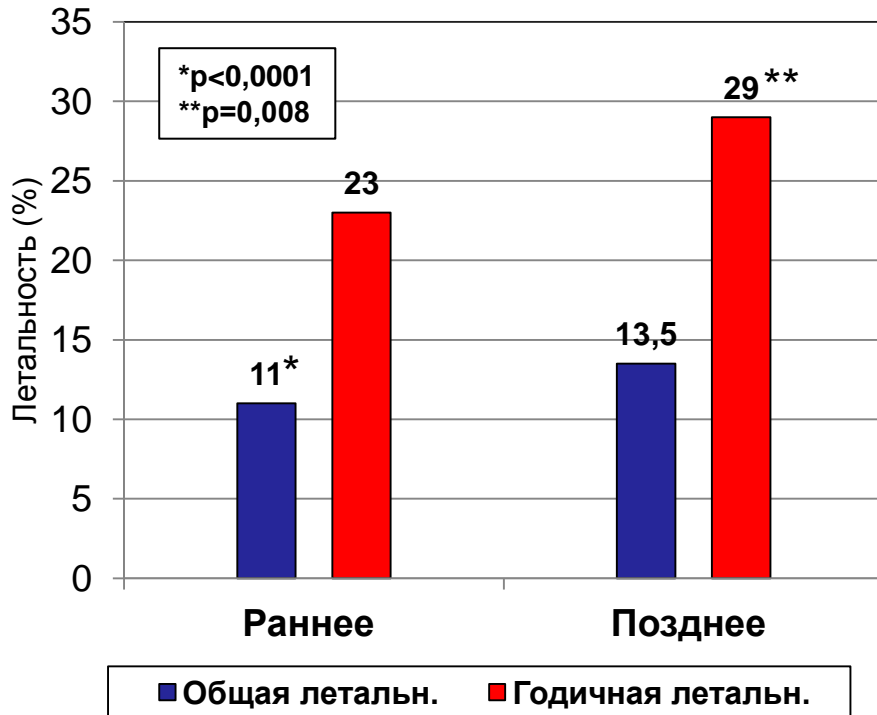


Додиализное наблюдение и смертность в течение первого года после начала диализа: Канада (n=12 143)

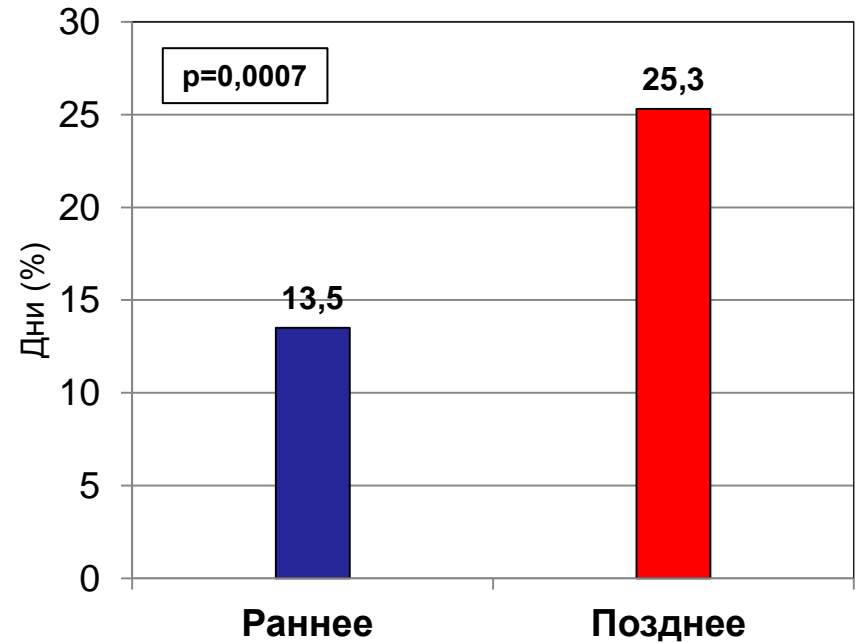


Додиализное наблюдение и исходы диализной терапии (мета-анализ)

Летальность



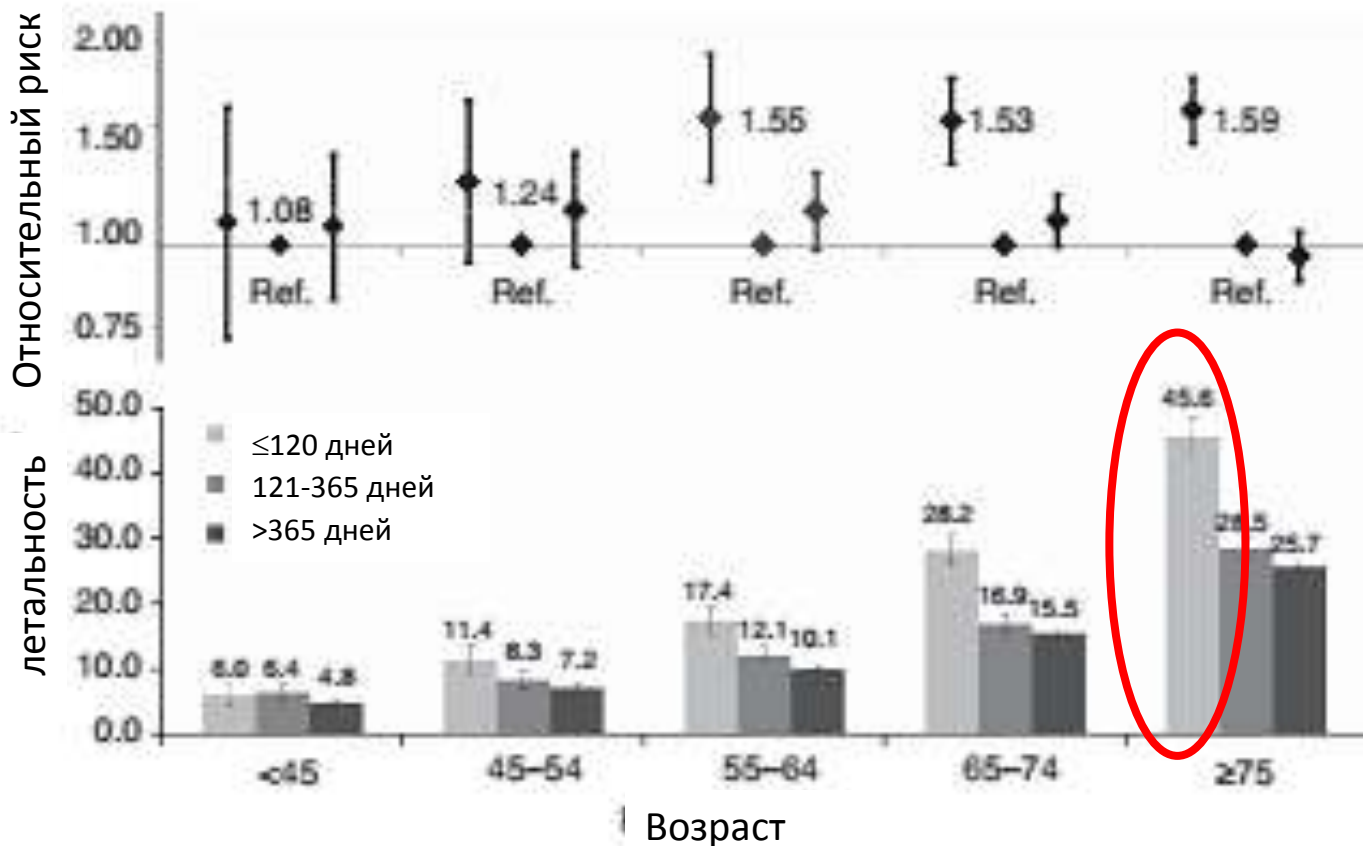
Длительность первичной госпитализации



Пациенты выбора в пользу «раннего» начала диализа

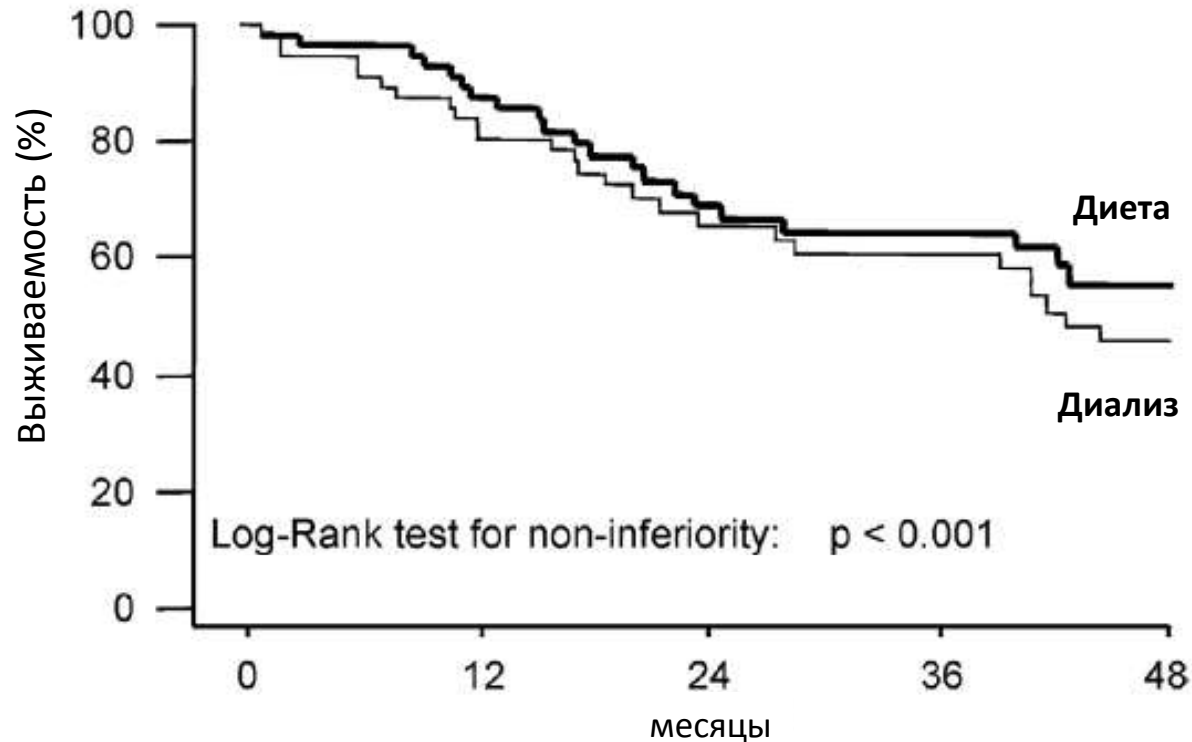
Характеристика больных (n=33 263)	СКФ<10.5 мл/мин	СКФ≥10.5 мл/мин	p
СКФ, медиана	7.4 (5.8–8.8)	13.2 (11.7–15.9)	<0.001
Возраст	62.9±15.2	66.6±4.5	<0.001
% мужчин	60.4	39.6	<0.001
Индекс массы тела	27.6±6.4	27.5±6.6	0,02
Додиализное наблюдение, медиана	386 (41–1159) дней	458 (101–1205) дней	<0.001
Коморбидность	2.9±1.8	3.5±2.0	<0.001
Гемоглобин (г/л)	100.2±17.5	105.5±16.8	<0.001
Фосфор (ммоль/л)	2.10±0.69	1.61±0.46	<0.001
Альбумин (г/л)	29.7±8.66	27.0±8.1	<0.001

DOPPS: возраст и ранняя смертность на диализе



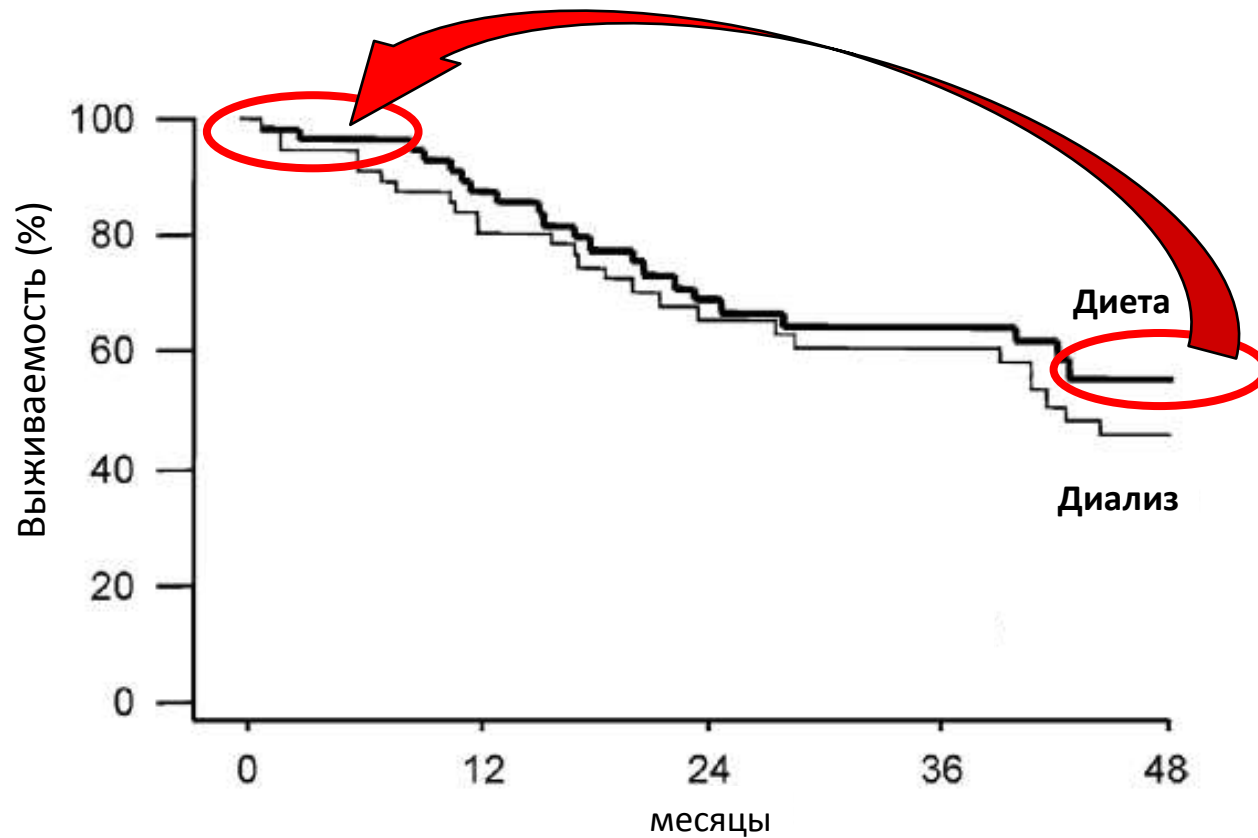
Тактика снижения риска смерти пациентов старшей возрастной группы: выживаемость больных с СКФ 5-7 мл/мин без диализа vs пациенты, начавшие диализ

- 112 больных ХБП, без СД, возраст >70 лет, СКФ 5-7 мл/мин/1.73м²
- Рандомизация:
 - кетоаналоги аминокислот + МБД (0.3 г/кг белка /сут.) – 56 пациентов
 - диализ – 56 пациентов

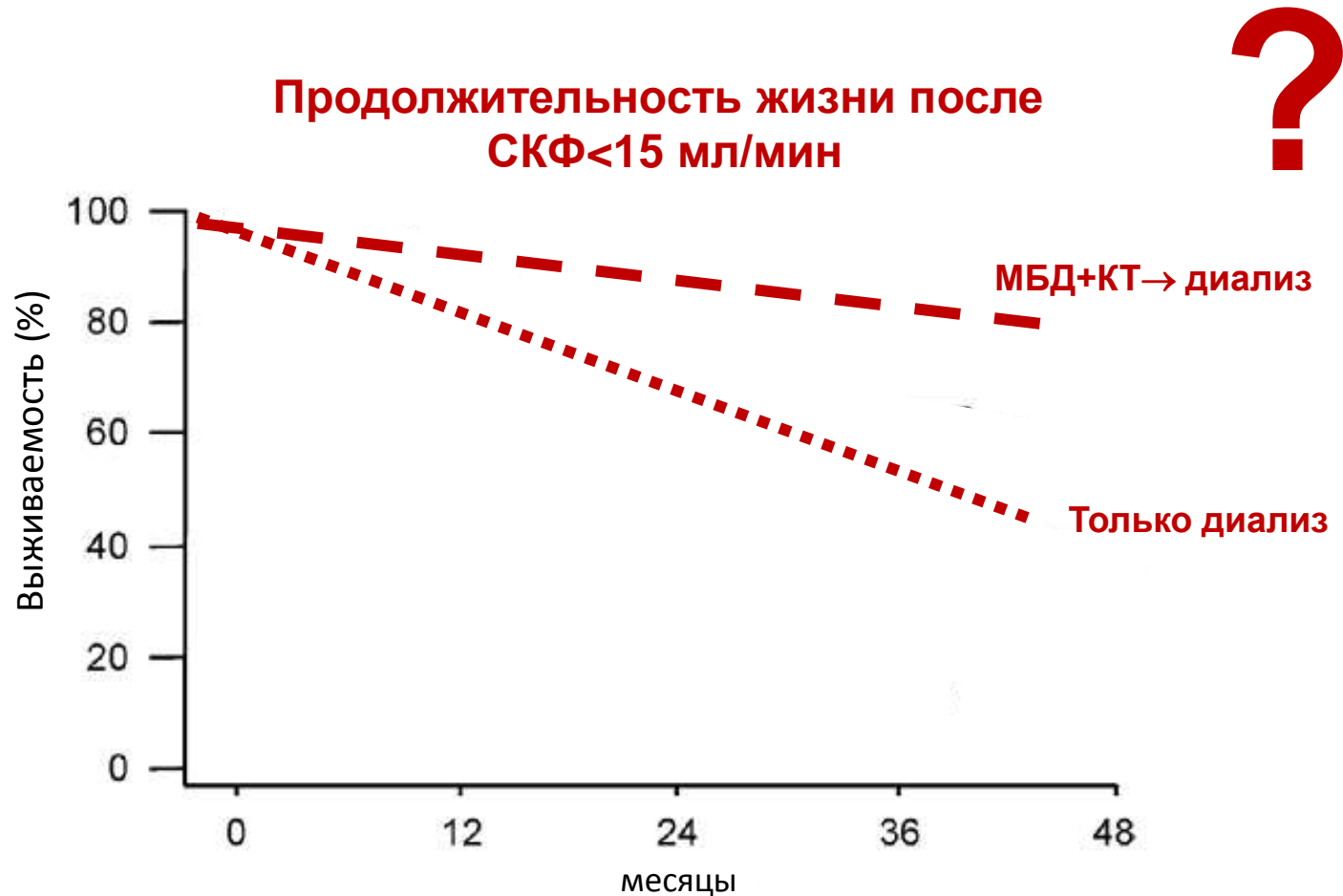


- ОР госпитализации: диализ 1,5 vs диета (95% CI: 1,11-2,01; $p=0,002$)

Предпосылки для смещения во времени высокого риска смерти пациентов старшей возрастной группы с СКФ 5-7 мл/мин



Предпосылки для смещения во времени высокого риска смерти пациентов старшей возрастной группы с СКФ 5-7 мл/мин



Вместо заключения: рекомендации по началу диализа: Канада 2014

Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis

KEY POINTS

- Traditional criteria for initiation of dialysis have limitations because they are based on creatinine-based measures of kidney function.
- Early initiation of dialysis does not improve survival, quality of life or hospital admission rates compared with late or deferred initiation of dialysis.
- We recommend an "intent-to-defer" strategy, whereby patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) below 15 mL/min per 1.73 m² are closely monitored by a nephrologist, with dialysis initiated when clinical indications emerge or the eGFR is 6 mL/min per 1.73m² or less, whichever of these should occur first.
- Our recommendation places a high value on the avoidance of a burdensome and resource-intensive therapy that does not provide measurable benefit when started before the development of a clinical indication, such as uremic symptoms.

- Раннее начало диализа не улучшает выживаемость, качество жизни и/или не снижает частоту повторных госпитализаций по сравнению с поздним или отложенным началом диализа
- Мы рекомендуем стратегию **«преднамеренной отсрочки»**, в соответствии с которой пациенты с СКФ ниже 15 мл / мин на 1,73 м² **находятся под пристальным наблюдением нефролога**, а начало диализа рекомендовано при появлении соответствующей клинической симптоматики или снижении СКФ **до 6 мл/мин на 1.73м²** или менее, в зависимости от того какое из этих условий наступает в первую очередь (уровень рекомендаций – сильный, качество доказательств - умеренное)