



**Клинические Практические Рекомендации KDIGO
по Острому Почечному Повреждению**

**KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012**

<http://www.kidney-international.org>

**Перевод А.М. Андрусева и Е.С. Камышовой
под редакцией Е.В. Захаровой**

**Перевод выполнен по инициативе Российского Диализного Общества
при поддержке Нефрологического Экспертного Совета
и одобрен KGIGO**

Все права принадлежат KDIGO

Воспроизведение возможно только с разрешения KDIGO и РДО

Предисловие к русскому переводу

Уважаемые коллеги!

Мы представляем Вашему вниманию полный перевод рекомендаций KDIGO по Острому Почечному Повреждению (ОПП), выполненный по инициативе РДО при поддержке НЭС и одобренный KDIGO.

Перевод основных положений Рекомендаций по ОПП был опубликован отдельной брошюрой, включавшей также перевод основных положений Рекомендаций по Гломерулонефритам и Анемии, и параллельные английские тексты, и выпущенной специально к семинару Дни Нефрологии в Санкт-Петербурге 2012. Кроме того, перевод основных положений Рекомендаций по ОПП опубликован также в журнале Нефрология и Диализ (Нефрология и Диализ, 2012, Том 14, номер 2, стр. 86-94).

К настоящему времени в журнале «Нефрология и Диализ» опубликованы полные переводы Рекомендаций по Анемии (Нефрология и Диализ, 2013, Том 15, номер 1, стр. 14-53), и Рекомендаций по Гломерулонефритам (Нефрология и Диализ, 2014, Том 16, номер 1, Приложение).

Переводы Рекомендаций KDIGO, выпущенных в 2013 г. находятся в процессе подготовки к печати.

Все переводы осуществляются по инициативе Российского Диализного Общества и одобрены Исполнительным Комитетом KDIGO

Все права принадлежат KDIGO

Все опубликованные к настоящему времени переводы Вы можете найти на сайтах РДО, KDIGO и ISN

Е.В. Захарова

Член Исполнительного Комитета KDIGO

Заместитель председателя РДО

Заместитель главного редактора журнала «Нефрология и Диализ»

Оглавление

2	Предисловие к русскому переводу
3	Оглавление
4	Список таблиц и рисунков
5	Примечания
6-8	Состав Рабочей Группы
9	Условные обозначения
10-11	Аббревиатуры
12	Резюме
13	Предисловие
14-20	Краткое изложение основных рекомендаций
21-28	Раздел 1: Введение и методология
	Глава 1.1: Введение
	Глава 1.2: Методология
29-51	Раздел 2: Определение ОПП
	Глава 2.1: Определение и классификация ОПП
	Глава 2.2: Оценка риска
	Глава 2.3: Обследование и общие принципы ведения больных с ОПП и риском развития ОПП
	Глава 2.4: Клиническое применение
	Глава 2.5: Подход к диагностике при структурно-функциональных изменениях почек
52-96	Раздел 3: Профилактика и лечение ОПП
	Глава 3.1: Мониторирование и поддержание параметров гемодинамики с целью предотвращения и лечения ОПП
	Глава 3.2: Общие поддерживающие мероприятия при ОПП, в том числе лечение осложнений
	Глава 3.3: Контроль гликемии и нутритивная поддержка
	Глава 3.4: Использование диуретиков при ОПП
	Глава 3.5: Применение вазодилататоров: допамина, фенолдопама и натрийуретических пептидов
	Глава 3.6: Использование факторов роста
	Глава 3.7: Антагонисты аденозиновых рецепторов
	Глава 3.8: Предотвращение ОПП, обусловленного применением аминогликозидов и амфотерицина В
	Глава 3.9: Другие методы предотвращения развития ОПП при критических состояниях
97-124	Раздел 4: Контраст-индуцированное ОПП
	Глава 4.1: Контраст-индуцированное ОПП: определение, эпидемиология и прогноз
	Глава 4.2: Выявление групп риска по развитию КИ-ОПП
	Глава 4.3: Немедикаментозные методы предотвращения КИ-ОПП
	Глава 4.4: Медикаментозные методы предотвращения КИ-ОПП
	Глава 4.5: Эффекты гемодиализа и гемофильтрации
125-164	Раздел 5: Диализная терапия ОПП
	Глава 5.1: Определение сроков начала заместительной почечной терапии при ОПП
	Глава 5.2: Гиперволемиа и исходы при ОПП у детей в критическом состоянии
	Глава 5.3: Антикоагуляция
	Глава 5.4: Сосудистый доступ для заместительной почечной терапии при ОПП
	Глава 5.5: Диализные мембраны для заместительной почечной терапии при ОПП
	Глава 5.6: Методы заместительной почечной терапии при ОПП
	Глава 5.7: Методы заместительной почечной терапии при ОПП
	Глава 5.8: Доза заместительной почечной терапии при ОПП
	Благодарности
	Список литературы

Список таблиц и рисунков

ТАБЛИЦЫ

- Таблица 1. Заключение о силе рекомендации
- Таблица 2. Стадии ОПП
- Таблица 3. Сравнение критериев RIFLE и AKIN для диагностики и определения стадии ОПП
- Таблица 4. Сравнение результатов диагностики ОПП с использованием критериев RIFLE и AKIN
- Таблица 5. Причины ОПП и диагностические исследования
- Таблица 6. Причины ОПП: воздействия и предрасполагающие состояния при неспецифическом ОПП
- Таблица 7. Диагностика ОПП
- Таблица 8. Обзор методов определения исходного значения SCr в классификации RIFLE в предыдущих исследованиях
- Таблица 9. Расчет исходных значений SCr
- Таблица 10. Определение стадии ОПП
- Таблица 11. Определения ОПП, ХБП и ОБП
- Таблица 12. Примеры ОПП, ХБП и ОБП в зависимости от СКФ и повышения SCr
- Таблица 13. Маркеры повреждения почек при ОБП и ХБП
- Таблица 14. Комплексный подход к интерпретации изменений функции и структуры почек для диагностики ОПП, ОБП и ХБП
- Таблица 15. Стратификация риска КИ-ОПП при чрескожном коронарном вмешательстве
- Таблица 16. Дополнительные меры по снижению риска развития КИ-ОПП, принятые в рентгенологии
- Таблица 17. Возможные показания для применения ЗПТ
- Таблица 18. Гиперволемиа и исходы при ОПП у детей в критическом состоянии
- Таблица 19. Преимущества и недостатки различных антикоагулянтов в больных с ОПП
- Таблица 20. Размер катетеров в зависимости от величины пациента
- Таблица 21. Общие характеристики различных видов ЗПТ при ОПП (для пациента с массой тела 70 кг)
- Таблица 22. Теоретические преимущества и недостатки ПЗПТ, ИГД, ПНПГД и ПД
- Таблица 23. Микробиологические стандарты качества различных регуляторных органов

РИСУНКИ

- Рисунок 1. Классификация RIFLE для ОПП
- Рисунок 2. Взаимосвязь между ОБП, ОПП и ХБП
- Рисунок 3. Концептуальная модель ОПП
- Рисунок 4. Тактика ведения больных в зависимости от стадии острого почечного повреждения
- Рисунок 5. Обследование при ОПП в соответствии со стадией и причиной
- Рисунок 6. Изменения рСКФ и окончательной рСКФ по СКД-EPI в соответствии с определением KDIGO и стадиями ОПП
- Рисунок 7. Алгоритм диагностики, основанный на показателях СКФ/SCr
- Рисунок 8. Концептуальная модель развития и клинического течения ОПП
- Рисунок 9. Влияние фуросемида на общую смертность по сравнению с контролем
- Рисунок 10. Влияние фуросемида на потребность в ЗПТ по сравнению с контролем
- Рисунок 11. Влияние низких доз допамина на смертность
- Рисунок 12. Влияние низких доз допамина на потребность в ЗПТ
- Рисунок 13. Простая анкета
- Рисунок 14. Риск контраст-индуцированной нефропатии
- Рисунок 15. Сравнение риска развития КИ-ОПП при использовании бикарбоната и раствора хлорида натрия
- Рисунок 16. Влияние сочетания N-АЦ и бикарбоната на риск КИ-ОПП по сравнению только с N-АЦ
- Рисунок 17. Схематическое изображение основных положений рекомендаций

Дополнительная информация в материалах на сайте: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

ПРИМЕЧАНИЯ

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В основу Клинических практических рекомендаций легла информация, максимально доступная на февраль 2011 года. Рекомендации, представленные в данном документе, носят общий характер и не содержат специфических протоколов лечения. Они составлены таким образом, чтобы, прежде всего, предоставить врачам информацию и помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении. Каждый врач, использующий данные рекомендации, несет ответственность за их применение в конкретной клинической ситуации.

РАЗДЕЛ II: КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

KDIGO прикладывает все усилия для того, чтобы избежать каких-либо реальных или потенциально возможных конфликтов интересов, которые могут возникать в результате внешних связей, профессиональных или бизнес-интересов членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы заполнили и подписали специальную аттестационную форму, в которой описали все свои взаимоотношения, которые могли бы быть причиной конфликта интересов при работе над данными Рекомендациями. Этот документ ежегодно обновлялся, и в него вносились соответствующие коррективы. Вся информация, касающаяся возможного возникновения конфликтов интересов членов Рабочей Группы, полностью опубликована в конце текста данных Рекомендаций в разделе «Биографические данные и уведомление о конфликте интересов членов Рабочей группы» и, кроме того, содержится в архивах Национального Почечного Фонда (NKF), управляющего агента KDIGO.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ
СО-ПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

John A Kellum, MD, FCCM, FACP
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, PA

Norbert Lameire, MD, PhD
Ghent University Hospital
Ghent, Belgium

РАБОЧАЯ ГРУППА

Peter Aspelin, MD, PhD
Karolinska University Hospital
Stockholm, Sweden

Alison M MacLeod, MBChB, MD, FRCP
University of Aberdeen
Aberdeen, United Kingdom

Rashad S Barsoum, MD, FRCP, FRCPE
Cairo University
Cairo, Egypt

Ravindra L Mehta, MD, FACP, FASN, FRCP
UCSD Medical Center
San Diego, CA

Emmanuel A Burdmann, MD, PhD
University of Sao Paulo Medical School
Sao Paulo, Brazil

Patrick T Murray, MD, FASN, FRCPI, FJFICMI
UCD School of Medicine and Medical Science
Dublin, Ireland

Stuart L Goldstein, MD
Cincinnati Children's Hospital & Medical Center
Cincinnati, OH

Saraladevi Naicker, MBChB, MRCP, FRCP,
FCP(SA), PhD
University of the Witwatersrand
Johannesburg, South Africa

Charles A Herzog, MD
Hennepin County Medical Center
Minneapolis, MN

Steven M Opal, MD
Alpert Medical School of Brown University
Pawtucket, RI

Michael Joannidis, MD
Medical University of Innsbruck
Innsbruck, Austria

Franz Schaefer, MD
Heidelberg University Hospital
Heidelberg, Germany

Andreas Kribben, MD
University Duisburg-Essen
Essen, Germany

Miet Schetz, MD, PhD
University of Leuven
Leuven, Belgium

Andrew S Levey, MD
Tufts Medical Center
Boston, MA

Shigehiko Uchino, MD, PhD
Jikei University School of Medicine
Tokyo, Japan

ГРУППА ПО СБОРУ И АНАЛИЗУ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Центр Университета Тафтс по разработке и внедрению рекомендаций по заболеваниям почек (Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation), Медицинский центр Университета

Тафтс (Tufts Medical Center), Бостон (штат Массачусетс, США):

Katrin Uhlig, MD, MS, Project Director; Director, Guideline Development

Jose Calvo-Broce, MD, MS, Nephrology Fellow

Aneet Deo, MD, MS, Nephrology Fellow

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Кроме того, помощь и контроль обеспечивали:

Ethan M Balk, MD, MPH, Program Director, Evidence Based Medicine

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

СО-ПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:

Джон А. Келлум, США
Норберт Лемер, Бельгия

РАБОЧАЯ ГРУППА

Петер Аспелин, Швеция
Рашард С. Барзум, Египет
Эммануэль А. Бардманн, Бразилия
Стьюарт Л. Гольдштейн, США
Чарльз А. Херцог, США
Михаэль Йоаннидис, Австрия
Андреас Криббен, Германия
Эндрю Леви, США
Алисон М. МакЛеод, Великобритания
Равиндра Мета, США
Патрик Т. Мюррей, Ирландия
Сараладеви Нэкер, Южная Африка
Стивен М. Опал, США
Франц Шефер, Германия
Миет Шетц, Бельгия
Шигехико Учино, Япония
Члены правления KDIGO

ГРУППА ПО СБОРУ И АНАЛИЗУ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Центр Университета Тафтс по разработке и внедрению рекомендаций по заболеваниям почек,
Медицинский центр Университета Тафтс, Бостон (штат Массачусетс, США):

Катрин Улиг
Хоск Кальво-Бросе
Анит Део
Эми Эрли

Кроме того, помощь и контроль обеспечивали:
Этан Балк, директор программы Доказательной Медицины

ЧЛЕНЫ KDIGO

Garabed Eknoyan, MD
Norbert Lameire, MD, PhD
Founding KDIGO Co-Chairs

Kai-Uwe Eckardt, MD
KDIGO Co-Chair

Bertram L Kasiske, MD
KDIGO Co-Chair

Omar I Abboud, MD, FRCP
Sharon Adler, MD, FASN
Rajiv Agarwal, MD
Sharon P Andreoli, MD
Gavin J Becker, MD, FRACP
Fred Brown, MBA, FACHE
Daniel C Cattran, MD, FRCPC
Allan J Collins, MD, FACP
Rosanna Coppo, MD
Josef Coresh, MD, PhD
Ricardo Correa-Rotter, MD
Adrian Covic, MD, PhD
Jonathan C Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD
Angel de Francisco, MD
Paul de Jong, MD, PhD
Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD
Mohammed Benghanem Gharbi, MD
Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC
David Harris, MD
Lai Seong Hooi, MD
Enyu Imai, MD, PhD
Lesley A Inker, MD, MS, FRCPC

Michel Jadoul, MD
Simon Jenkins, MBE, FRCGP
Suhnggwon Kim, MD, PhD
Martin K Kuhlmann, MD
Nathan W Levin, MD, FACP
Philip K-T Li, MD, FRCP, FACP
Zhi-Hong Liu, MD Pablo Massari, MD
Peter A McCullough, MD, MPH, FACC, FACP
Rafique Moosa, MD
Miguel C Riella, MD
Adibul Hasan Rizvi, MBBS, FRCP
Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD
Robert Schrier, MD
Justin Silver, MD, PhD
Marcello Tonelli, MD, SM, FRCPC
Yusuke Tsukamoto, MD
Theodor Vogels, MSW
Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP
Christoph Wanner, MD
David C Wheeler, MD, FRCP
Elena Zakharova, MD, PhD

Группа разработчиков Рекомендаций NKF-KDIGO

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific Activities
Michael Cheung, MA, Guideline Development Director
Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

Условные обозначения

НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как **уровень 1, уровень 2** или **«нет степени»**; качество доказательной базы обозначено как **A, B, C и D**.

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

*Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту.
B	Среднее	Истинный эффект, вероятно, близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться.
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта.
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕВОДА ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ ИЗ МЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕЖДУНАРОДНУЮ СИСТЕМУ ЕДИНИЦ (СИ)

Показатель	Метрические единицы	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Амикацин (сыворотка, плазма)	мкг/мл	1,708	мкмоль/л
Азот мочевины в крови	мг/дл	0,357	ммоль/л
Кальций ионизированный (сыворотка)	мг/дл	0,25	ммоль/л
Креатинин (сыворотка)	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/с
Гентамицин (сыворотка)	мкг/мл	2,09	мкмоль/л
Глюкоза	мг/дл	0,0555	ммоль/л
Лактат (плазма)	мг/дл	0,111	ммоль/л
Тобрамицин (сыворотка, плазма)	мкг/мл	2,139	мкмоль/л
Мочевина (плазма)	мг/мл	0,167	ммоль/л

Примечание: метрическая единица x коэффициент перевода = единица СИ

Аббревиатуры и сокращения

AAMI	Американская ассоциация производителей медицинских инструментов (American Association of Medical Instrumentation)	ИИТ	Интенсивная инсулиноterapia
ACCP	Американская коллегия торакальных специалистов (American College of Chest Physicians)	ИМ	Инфаркт миокарда
ACD-A	Антикоагулянт цитрат декстрозы раствор А	ИМТ	Индекс массы тела
ADQI	Инициатива по улучшению качества острого диализа	ИФР-1	Инсулиноподобный фактор роста-I
AKIN	Группа по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network)	КИ-ОПП	Контраст-индуцированное острое почечное повреждение
ARFTN	Многоцентровое исследование по изучению острой почечной недостаточности	КТ	Компьютерная томография
AUC	Площадь под кривой	ММ	Молекулярная масса
CDC	Центр по контролю и профилактике заболеваний в США	МИК	Минимальная ингибирующая концентрация
CrCl	Клиренс креатинина	МРТ	Магнитно-резонансная томография
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (министерства здравоохранения, просвещения и социального обеспечения США)	НЗП	Неуточненное заболевание почек
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)	НСФ	Нефрогенный системный фиброз
KDOQI	Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)	ОИТ	Отделение интенсивной терапии
MDRD	Модификация диеты при заболеваниях почек	ОКН	Острый канальцевый некроз
NICE-SUGAR	Рандомизированное контролируемое исследование влияния уровня глюкозы на выживаемость больных в отделениях интенсивной терапии (A multi-center, open label randomized stratified controlled trial of the effects of blood glucose management on 90-day all-cause mortality in a heterogeneous population of intensive care unit (ICU) patients)	ОБП	Острая болезнь почек
NKF	Национальный Почечный Фонд	ОПН	Острая почечная недостаточность
N-АЦ	N-ацетилцистеин	ОПП	Острое почечное повреждение
PICARD	Программа по улучшению качества лечения острых заболеваний почек	ОР	Относительный риск
RIFLE	Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Терминальная стадия почечной недостаточности	ОтР	Отношение рисков
SAFE	Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование летальности при проведении реанимационных мероприятий с использованием физиологического раствора натрия, в сравнении с 4% раствором альбумина (A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit)	ОШ	Отношение шансов
SCr	Креатинин в сыворотке крови	ПВВГДФ	Продленная вено-венозная

			гемодиализация
ScvO ₂	Сатурация кислорода в центральной вене	ПВВГФ	Продленная вено-венозная гемофильтрация
VISEP	Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование влияния на летальность пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, использования при реанимационных мероприятиях растворов коллоидов в сравнении с растворами кристаллоидов (Prospective Randomized Multicenter Study on the Influence of Colloid vs Crystalloid Volume Resuscitation and of Intensive vs Conventional Insulin Therapy on Outcome in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock)	ПД	Перитонеальный диализ
АЗКИ	Агентство по здравоохранению и клиническим исследованиям	ПЗПТ	Продленная заместительная почечная терапия
АзМ	Азот мочевины крови	ПНП	Предсердный натрийуретический пептид
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время	ПНПГД	Продленный низко-поточный гемодиализ
БРА	Блокаторы рецепторов к ангиотензину	pCrCl	Расчетный клиренс креатинина
в/а	Внутриартериальное	РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
в/в	Внутривенное	pСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
ГДФ	Гемодиализация	РЦТ	Ранняя целенаправленная терапия
ГИТ	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ГПАД	Группа по анализу доказательств	ТИТ	Традиционная инсулинотерапия
ГФ	Гемофильтрация	тХПН	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ГЭК	Гидроксиэтилированный крахмал	ТМК	Туннельный манжеточный катетер
ДГ	Длительность госпитализации	ХБП	Хроническая болезнь почек
ДИ	Доверительный интервал	ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЗПТ	Заместительная почечная терапия	ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
иАПФ	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЦВК	Центральный венозный катетер
ИГД	Интермиттирующий гемодиализ		

Abstract

The 2011 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) aims to assist practitioners caring for adults and children at risk for or with AKI, including contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI). Guideline development followed an explicit process of evidence review and appraisal. The guideline contains chapters on definition, risk assessment, evaluation, prevention, and treatment. Definition and staging of AKI are based on the Risk, Injury, Failure; Loss, End-Stage Renal Disease (RIFLE) and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria and studies on risk relationships. The treatment chapters cover pharmacological approaches to prevent or treat AKI, and management of renal replacement for kidney failure from AKI. Guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials. Appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE approach. Limitations of the evidence are discussed and specific suggestions are provided for future research.

Keywords: Clinical Practice Guideline; KDIGO; acute kidney injury; contrast-induced nephropathy; renal replacement therapy; evidence-based recommendation

Citation

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; Volume 2, Issue 1: 1—126.

Резюме

Цель Клинических Практических Рекомендации KDIGO 2011 года по Острому Почечному Поврждению – помочь практикующим врачам в лечении взрослых пациентов и детей с риском острого почечного повреждения (ОПП), включая контраст-индуцированное повреждение (КИ-ОПП). Рекомендации содержат главы, посвященные определению, оценке риска развития, диагностике и профилактике и лечению ОПП. Определение и классификация ОПП базируются на критериях RIFLE и AKIN, и исследованиях взаимосвязанных рисков развития острого почечного повреждения. Главы, посвященные лечению, охватывают фармакотерапевтические подходы к предотвращению и лечению, а также к проведению заместительной почечной терапии ОПП. Рекомендации разработаны на основе систематического анализа и оценки наиболее представительных клинических исследований. Оценки качества доказательств и силы рекомендаций даны в соответствии с определенной градацией по системе присвоения степеней GRADE. Обсуждаются ограничения доказательств и высказываются соответствующие предложения для проведения будущих исследований.

Ключевые слова: Практические Клинические Рекомендации; KDIGO; острое почечное повреждение; контраст-индуцированная нефропатия; заместительная почечная терапия; рекомендации, основанные на доказательствах

Цитирование

При цитировании этого документа должен быть соблюден следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.

Предисловие

Мы надеемся, что эти Рекомендации будут полезны для практической работы. Наша основная цель – улучшить качество лечения больных с острым почечным повреждением. Мы также надеемся, что Рекомендации помогут клиницистам лучше узнать и понять существующие доказательства (или недостаток этих доказательств), определяющие текущую клиническую практику. Кроме того, основываясь на современных доказательствах, эти Рекомендации должны помочь определить те области, где этих доказательств недостаточно и необходимо проведение соответствующих исследований. Помощь в определении направлений дальнейших исследований – часто забытая, но крайне важная составляющая разработки клинических практических рекомендаций.

Мы использовали систему присвоения степеней – GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градаций для определения силы доказательств и, соответственно – самих рекомендаций, основанных на этих доказательствах. В целом, только 11 (18%) рекомендаций основаны на доказательствах уровня «А», 20 (32,8%) присвоен уровень «В», 23 (37,7%) – уровень «С» и 7 (11,5%) уровень «D». Кроме того, Рекомендации разделены еще на две степени – в зависимости от корреляции качества доказательств и силы рекомендаций. Таким образом, 22 (36,1%) рекомендации определены как рекомендации степени «1» и 39 (63,9%) – степени «2». Таким образом, 9 (14,8%) рекомендациям был присвоен градация «1А», 10 (16,4%) – градация «1В», 3 (4,9%) – «1С», и 0 (0%) – «1D». Градация «2А» определена для 2 (3,3%) рекомендаций, «2В» - для 10 (16,4%), «2С» - для 20 (32,8%) и 7 (11,5%) присвоен уровень «2D». Для 26 (29,9%) положений градация не была определена.

Некоторые полагают, что не должно быть рекомендаций без достаточно доказательной силы. Однако, поскольку клиницистам необходимо принимать решения в их текущей повседневной практике, они часто задают вопрос: «Что бы сделал эксперт в той или иной ситуации?» Мы предпочли сформулировать рекомендации, а не отвечать молчанием на подобные вопросы. Эти рекомендации часто оценены как имеющие низкую степень доказательности или малую рекомендательную силу, или вовсе не имеют степени. Очень важно, чтобы те, кто будет пользоваться рекомендациями, были об этом осведомлены (см. раздел Примечания). В любом случае эти рекомендации предназначены для того, чтобы быть для клиницистов отправной, а не конечной точкой в изучении вопросов, относящихся к специфическому лечению пациентов в повседневной практике.

Мы благодарны со-председателям Рабочей Группы Джону Келлуму и Норберту Лемеру, добровольно посвятившим, наряду со всеми членами Рабочей группы, бесчисленное количество часов своего времени на создание этих Рекомендаций. Мы также выражаем признательность группе экспертов, оценивавших доказательную базу, и персоналу Национального почечного фонда, благодаря которым реализация этого проекта стала возможной. Наконец, мы должны выразить специальную признательность многим членам исполнительного комитета KDIGO и отдельным экспертам, также потратившим свое время на анализ Рекомендаций и сделавшим очень много полезных предложений.

Кай-Уве Экхарт,
сопредседатель KDIGO

Бертрам Л. Казиске,
сопредседатель KDIGO

Краткое изложение основных положений рекомендаций

Раздел 2: Определение ОПП

2.1.1: ОПП определяется как: (нет степени)

- Повышение SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или
- Повышение SCr до $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или
- Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов.

2.1.2: Стадии ОПП, в зависимости от тяжести, выделяются в соответствии со следующими критериями (Таблица 2). (нет степени)

Таблица 2 | Стадии ОПП

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного ИЛИ повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) ИЛИ начало заместительной почечной терапии, ИЛИ у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/час за ≥ 24 часа ИЛИ анурия в течение ≥ 12 часов

2.1.3: Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно (нет степени).

2.2.1: Мы рекомендуем разделять пациентов на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются. (1B)

2.2.2: Ведение больных должно осуществляться в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП (см. соответствующие разделы). (нет степени)

2.2.3: Следует тщательно мониторировать пациентов с риском развития ОПП, контролируя SCr и измеряя объем мочи. (нет степени). Частоту и продолжительность мониторинга следует определять индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации. (нет степени)

2.3.1: Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, причем особенный акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин. (нет степени)

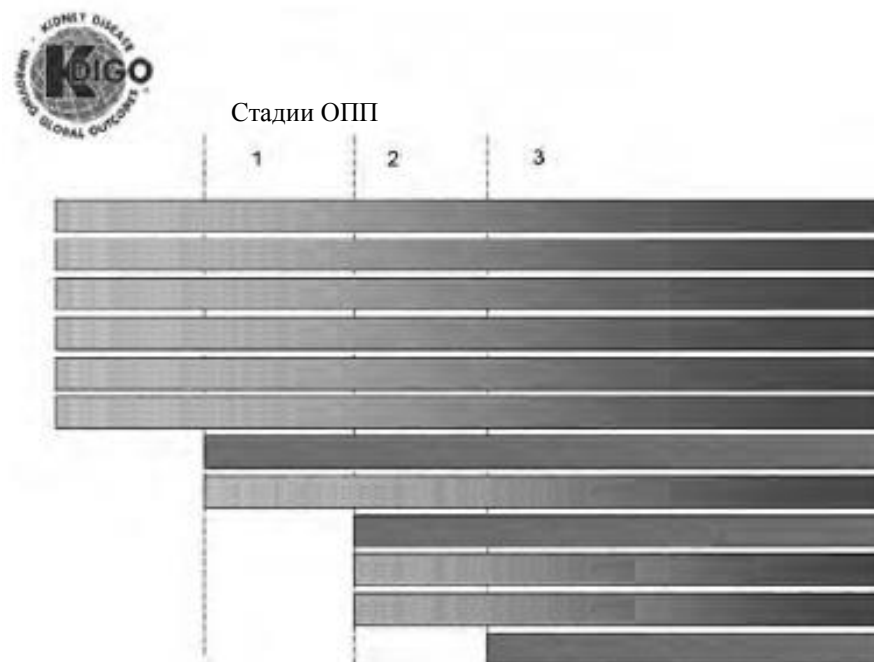
2.3.2: У пациентов с ОПП необходимо измерять SCr и объем выделяемой мочи для определения стадии (степени тяжести) почечного повреждения в соответствии с Рекомендацией 2.1.2. (нет степени)

2.3.3: Ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения (см. Рис. 4) и его этиологией. (нет степени)

2.3.4: Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода острого почечного повреждения или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП. (нет степени)

- Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в соответствии с Практическими Рекомендациями KDOQI по ведению ХБП (Рекомендации 7-15). (нет степени)

- Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития хронической болезни почек, и его следует вести в соответствии с практическими Рекомендациями KDOQI (Рекомендация 3 для пациентов с риском развития ХБП). (нет степени)



Повышение риска	1	2	3
Прекращение действия всех возможных нефротоксических агентов			
Обеспечение объемного статуса и перфузионного давления			
Обеспечение функционального гемодинамического мониторинга			
Контроль креатинина плазмы крови и объема мочи			
Избегать гипергликемии			
Рассмотрение возможности применения альтернативных (рентгенконтрастным) методов диагностики			
	Неинвазивные методы обследования		
	Решение вопроса об инвазивных методах обследования		
		Изменение дозы лекарственных препаратов	
		Решение вопроса о начале ЗПТ	
		Решение вопроса о переводе больного в ОИТ	
		Избегать подключичных катетеров (по возможности)	

Рисунок 4. Тактика ведения больных в зависимости от стадии острого почечного повреждения. Штриховкой обозначен приоритет действия – интенсивность штриховки означает действия, необходимые для всех стадий, при этом градация интенсивности штриховки означает повышение приоритета. ОПП – острое почечное повреждение; ОИТ – отделение интенсивной терапии.

Раздел 3: Профилактика и лечение ОПП

- 3.1.1:** При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП, в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема мы предлагаем использовать главным образом изотонические растворы кристаллоидов, а не растворы коллоидов (альбумин или крахмал). (2В)
- 3.1.2:** У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска развития ОПП мы рекомендуем использовать вазопрессоры в комбинации с растворами. (1С)

- 3.1.3:** У пациентов с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству (2C) и у больных с септическим шоком (2C) с целью предотвращения развития или усугубления ОПП мы предлагаем поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно протоколам.
- 3.3.1:** У пациентов в критическом состоянии мы предлагаем проводить инсулинотерапию, направленную на поддержания целевого уровня глюкозы плазмы крови: 110-149 мг/дл (6,1-8,3 ммоль/л). (2C)
- 3.3.2:** У больных с любой стадией ОПП мы предлагаем обеспечивать общее поступление калорий на уровне 20-30 ккал/кг/сут (2C)
- 3.3.3:** Мы предлагаем избегать ограничения поступления белка для предотвращения или отсрочки начала ЗПТ. (2D)
- 3.3.4:** Мы предлагаем назначать 0,8-1,0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП, не нуждающимся в диализе и без признаков гиперкатаболизма, (2D), 1,0-1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ (2D), и вплоть до 1,7 г/кг/сут максимально – пациентам, получающим продленную заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом. (2D)
- 3.3.5:** У пациентов с ОПП мы предлагаем осуществлять питание преимущественно энтерально. (2C)
- 3.4.1:** Мы рекомендуем не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП. (IB)
- 3.4.2:** Мы предлагаем не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом. (2C)
- 3.5.1:** Мы рекомендуем не использовать низкие дозы допамина для предотвращения или лечения ОПП. (1A)
- 3.5.2:** Мы предлагаем не использовать фенолдопам для предотвращения или лечения ОПП. (2C)
- 3.5.3:** Мы предлагаем не использовать предсердный натрийуретический пептид (ПНП) для предотвращения (2C) или лечения (2B) ОПП.
- 3.6.1:** Мы рекомендуем не использовать рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1 (рЧИФР-1) для предотвращения или лечения ОПП. (IB)
- 3.7.1:** Мы предлагаем для новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией, имеющих высокий риск развития ОПП, возможность однократного использования теофиллина (2B)
- 3.8.1:** Мы предлагаем не использовать аминогликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда недоступны альтернативные менее нефротоксичные препараты. (2A)
- 3.8.2:** Мы предлагаем для пациентов с нормальной функцией почек и в стабильном состоянии назначение аминогликозидов в однократной суточной дозе, а не режимы введения препарата несколько раз в день. (2B)
- 3.8.3:** Мы рекомендуем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда используется многократное введение препаратов в течение более 24 часов. (1A)
- 3.8.4:** Мы предлагаем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда терапия этими препаратами с однократным введением в течение суток продолжается более чем 48 часов. (2C)
- 3.8.5:** Мы предлагаем, в тех случаях, когда это возможно и оправдано, местное применение аминогликозидов (т.е. в виде дыхательных аэрозолей, местных инстилляций), а не внутривенное их введение. (2B)
- 3.8.6:** Мы предлагаем использовать амфотерицин В в виде липидного комплекса, а не стандартную форму этого препарата. (2A)
- 3.8.7:** Мы рекомендуем при лечении системных микозов или паразитарных инфекций

использовать азольные противогрибковые препараты и/или эхинокандиновые препараты, а не стандартный амфотерицин В, если при этом может быть достигнут сопоставимый терапевтический эффект. (1A)

- 3.9.1: Мы предлагаем не считать выполнение аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце тактикой выбора только на основании снижения риска развития интраоперационного ОПП или возникновения необходимости в ЗПТ. (2C)
- 3.9.2: Мы предлагаем не использовать N-ацетилцистеин (N-АЦ) для предотвращения развития ОПП у пациентов в критическом состоянии с гипотонией. (2D)
- 3.9.3: Мы рекомендуем не использовать N-АЦ перорально или внутривенно для предотвращения развития послеоперационного ОПП. (1A)

Раздел 4: Контраст-индуцированное ОПП

- 4.1: Диагностика ОПП и определение стадии ОПП после внутрисосудистого введения контрастных препаратов должны осуществляться в соответствии с Рекомендациями 2.1.1-2.1.2. (нет степени)
 - 4.1.1: При ухудшении функции почек после введения контрастных препаратов необходимо обследовать пациентов на предмет выявления КИ-ОПП а также других причин развития ОПП. (нет степени)
- 4.2.1: У всех больных, которым планируется проведение процедур с внутрисосудистым (внутривенным или внутриартериальным) введением йодсодержащих контрастных веществ, необходимо оценивать риск развития КИ-ОПП и проводить обследование на предмет наличия предсуществующего нарушения функции почек (нет степени).
- 4.2.2: Следует рассмотреть возможность использования других визуализирующих методов диагностики у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. (нет степени).
- 4.3.1: Необходимо использовать минимально возможную дозу контрастных препаратов у пациентов с высоким риском развития ОПП. (нет степени).
- 4.3.2: Мы рекомендуем использовать преимущественно изо-осмолярные и низко-осмолярные йодсодержащие контрастные вещества у пациентов с риском развития КИ-ОПП. (IB)
- 4.4.1: У пациентов с риском КИ-ОПП мы рекомендуем внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от нее. (1A)
- 4.4.2: Мы рекомендуем не ограничиваться только энтеральным введением жидкости больным с риском развития КИ-ОПП. (1C)
- 4.4.3: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем использовать пероральную терапию N-АЦ в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов. (2D.)
- 4.4.4: Мы рекомендуем не использовать теофиллин для предотвращения КИ-ОПП. (2C)
- 4.4.5: Мы рекомендуем не использовать фенолдопам для предотвращения КИ-ОПП. (IB)
- 4.5.1: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем не использовать в профилактических целях (для удаления контрастных препаратов) интермиттирующий гемодиализ (ИГД) или гемофильтрацию (ГФ). (2C)

Раздел 5: Диализная терапия ОПП

- 5.1.1: ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия. (нет степени).
- 5.1.2: Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но, в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом. (нет степени).

- 5.2.1:** ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента, или когда ЗПТ более не согласуется с целями терапии. (нет степени).
- 5.2.2:** Мы предлагаем не использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ. (2В)
- 5.3.1:** Решение об антикоагуляции при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП должно основываться на оценке потенциального риска и пользы антикоагулянтов (см. Рис. 17). (нет степени).
- 5.3.1.1:** Мы рекомендуем использовать антикоагуляцию при проведении ЗПТ у больных с ОПП, не имеющих повышенного риска кровотечений или нарушений коагуляции и не получающих (к моменту начала ЗПТ) системную антикоагуляционную терапию. (IV)

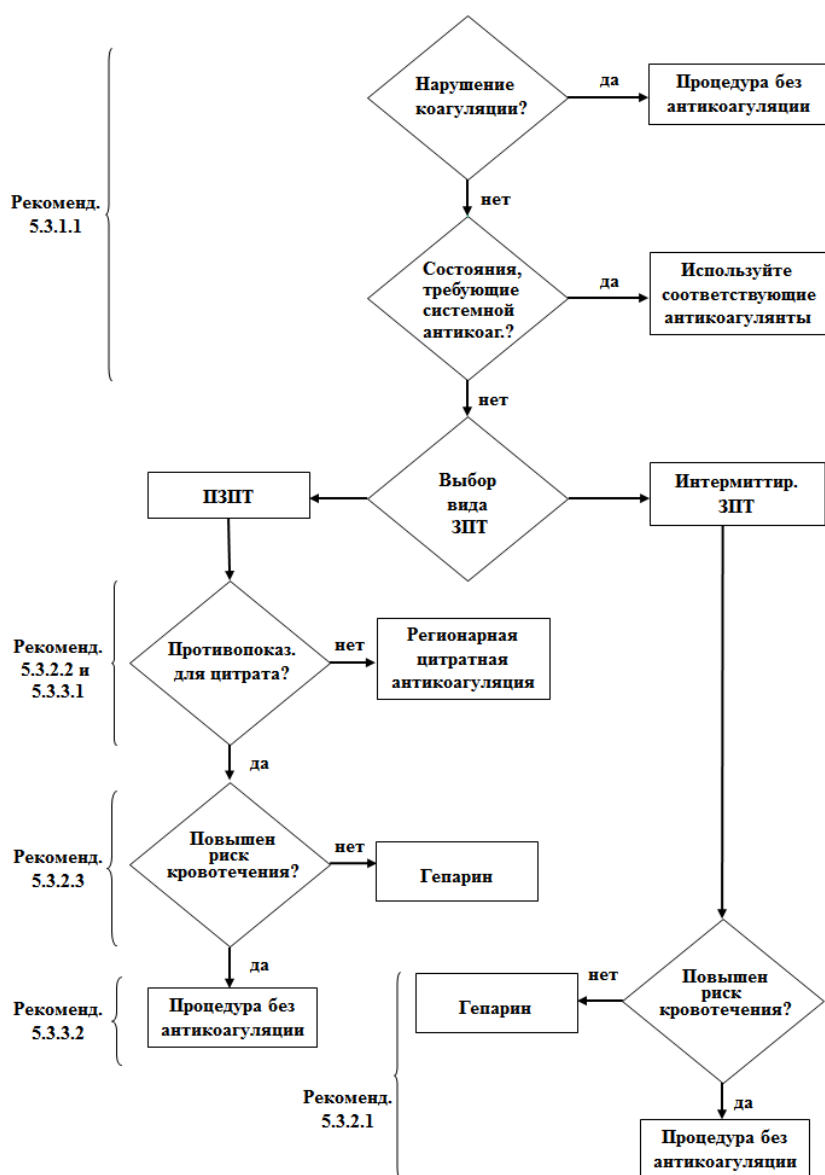


Рисунок 17.Схематическое изображение основных положений рекомендаций. Гепарин – включая низкомолекулярный или нефракционированный гепарин. ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

- 5.3.2:** Для больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции и не получающих эффективную системную антикоагуляционную терапию мы предлагаем следующее:

- 5.3.2.1:** Для антикоагуляции при проведении интермиттирующей ЗПТ мы рекомендуем использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (1С)
- 5.3.2.2:** При продленной ЗПТ мы предлагаем использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (предпочтительней, чем применение гепарина) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. (2В)
- 5.3.2.3:** У пациентов, имеющих противопоказания для введения цитрата, мы предлагаем при проведении ПЗПТ использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (2С)
- 5.3.3:** Для пациентов с повышенным риском кровотечения, не получающим антикоагуляцию, мы предлагаем следующее для проведения антикоагуляции при ЗПТ:
- 5.3.3.1:** Использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (предпочтительней, проведение ПЗПТ без антикоагуляции) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. (2С)
- 5.3.3.2:** Мы предлагаем избегать применения регионарной гепаринизации при проведении ПЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения. (2С)
- 5.3.4:** У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) любое введение гепарина должно быть прекращено. Этим больным мы рекомендуем использование прямых ингибиторов тромбина (таких как арготромбан) или ингибиторов фактора X-а (таких как данапароид или фондапаринукс). Использование этих препаратов при ГИТ предпочтительней, чем применение других антикоагулянтов или чем проведение ЗПТ без антикоагуляции. (1А)
- 5.3.4.1:** У пациентов с ГИТ, не имеющих тяжелой печеночной недостаточности, при проведении ЗПТ мы предлагаем использовать арготромбан (предпочтительней, чем другие ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора X-а). (2С)
- 5.4.1:** Мы предлагаем начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП через стандартный центральный венозный двухпросветный катетер (предпочтительней, чем использование в качестве первого доступа туннельного манжеточного катетера). (2D)
- 5.4.2:** При выборе точки для имплантации диализного катетера следует выбирать вены в следующем порядке: (нет градации):
- В первую очередь – правая яремная вена;
 - Во вторую очередь – бедренная вена;
 - В третью очередь – левая яремная вена;
 - И лишь в последнюю – подключичная вена с доминантной стороны.
- 5.4.3:** Мы рекомендуем устанавливать центральный венозный катетер при помощи ультразвукового наведения. (1А)
- 5.4.4:** При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену мы рекомендуем проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки сразу после установки катетера и перед первым его использованием. (1В).
- 5.4.5:** У пациентов с ОПП, требующим проведения ЗПТ в отделениях интенсивной терапии, мы предлагаем не использовать нанесение антибактериальных препаратов на кожу в месте установки нетуннелированного катетера. (2С).
- 5.4.6:** При ОПП, требующем проведения ЗПТ, мы рекомендуем не использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в нетуннелированных диализных катетерах. (2С)
- 5.5.1:** Мы предлагаем использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами при проведении ИГД и ПЗПТ у пациентов с ОПП. (2С)

- 5.6.1:** Следует использовать продленную и интермиттирующую ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП. (нет степени)
- 5.6.2:** У пациентов с нестабильной гемодинамикой мы предлагаем отдавать предпочтение ПЗПТ, а не стандартным интермиттирующим методикам ЗПТ. (2B).
- 5.6.3:** Мы предлагаем использовать ПЗПТ (предпочтительней, чем интермиттирующие методики ЗПТ) у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга, или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отека головного мозга. (2B)
- 5.7.1:** Мы предлагаем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП. (2C)
- 5.7.2:** Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком. (IB)
- 5.7.3:** Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и печеночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом. (2B)
- 5.7.4:** Мы рекомендуем, чтобы диализирующий раствор и замещающая жидкость для пациентов с ОПП, отвечали, как минимум, стандартам Американской Ассоциации Производителей Медицинских Инструментов (AAMI) в отношении уровня бактериальной контаминации и содержания эндотоксинов. (IB)
- 5.8.1:** Планируемая обеспеченная доза ЗПТ должна быть рассчитана перед каждым сеансом. (нет степени). Мы рекомендуем регулярно оценивать реально обеспеченную дозу ЗПТ и вносить соответствующие коррективы в расчеты режима лечения. (IB)
- 5.8.2:** Режимы ЗПТ должны обеспечивать такую коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать нуждам пациентов. (нет градации).
- 5.8.3:** Мы рекомендуем обеспеченную дозу $Kt/V - 3,9$ в неделю для интермиттирующих или продленных режимов ЗПТ у пациентов с ОПП. (1A).
- 5.8.4:** Мы рекомендуем при проведении ПЗПТ у пациентов с ОПП стремиться достигать обеспеченного объема эффлюэнта 20-25 мл/кг/час (1A), для чего на практике необходимо назначение большего расчетного объема эффлюэнта. (нет степени).

Раздел 1: Введение и методология

Глава 1.1: Введение

Представление об острой почечной недостаточности (ОПН) подверглось существенному пересмотру в последние годы. Растет число данных, указывающих на то, что острое относительно незначительное повреждение почек или нарушение почечной функции, проявляющееся изменениями объема выделяемой мочи и биохимического состава крови, имеет серьезные клинические последствия.¹⁻⁵ Традиционно в большинстве обзоров и главах руководств делается акцент на тяжелое снижение функции почек, сопровождающееся выраженной азотемией и часто олигурией или анурией. И только в последние несколько лет умеренное снижение функции почек стали считать потенциально важным при критических состояниях² и в исследованиях по контраст-индуцированной нефропатии.⁴

Скорость клубочковой фильтрации и уровень креатинина в сыворотке крови

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – общепризнанный показатель, наиболее точно характеризующий функциональное состояние почек у здоровых лиц и при различных заболеваниях. Однако СКФ сложно измерить, и ее часто оценивают по уровню эндогенных маркеров фильтрации в сыворотке крови (например, по креатинину). Недавно Chertow и соавт.¹ обнаружили, что повышение уровня креатинина в сыворотке крови (SCr) >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л) независимо ассоциировано со смертностью. Аналогично Lassnigg и соавт.³ показали, что у больных, перенесших операции на сердце, с худшей выживаемостью ассоциировалось либо повышение SCr на $\geq 0,5$ мг/дл ($\geq 44,2$ мкмоль/л), либо снижение на $> 0,3$ мг/дл ($> 26,5$ мкмоль/л). Причины, по которым небольшие изменения SCr приводят к повышению больничной летальности, окончательно не установлены. Возможное объяснение заключается в неблагоприятных последствиях нарушения функции почек, например, перегрузке объемом, задержке уремических токсинов, ацидозе, электролитных нарушениях, повышенном риске инфекций и анемии.⁶ Хотя подобные изменения SCr могут просто происходить одновременно с изменениями тех показателей, которые собственно и приводят к увеличению смертности, но не подвергаются измерению, многочисленные попытки проконтролировать известные клинические переменные неизменно приводят к заключению, что снижение функции почек независимо ассоциировано с исходом. Кроме того, более выраженное снижение функции почек, как правило, ассоциировано с худшим исходом по сравнению с более легкими нарушениями.

Олигурия и анурия

Несмотря на то, что объем выделенной мочи является достаточно чувствительным показателем функции почек, а также биомаркером канальцевого повреждения, взаимосвязь между объемом мочи, СКФ и канальцевым повреждением сложна. Например, олигурия может быть более выраженной при сохранной функции канальцев.

Гиповолемия и гипотензия – мощные стимулы секреции вазопрессина, под действием которого дистальные канальцы и собирательные трубки становятся полностью проницаемы для воды. Концентрированию мочи (структуры, отвечающие за этот механизм, расположены во внутренней зоне мозгового вещества) способствует также медленный ток по петле Генле и, таким образом, объем мочи максимально уменьшается, а концентрация мочи максимально увеличивается (>500 мОсмоль/кг). Если же вследствие повреждения канальцев способность почек максимально концентрировать мочу нарушается, объем мочи даже может быть нормальным (например, неолигурическая почечная недостаточность). Исследование мочи с целью изучения функции канальцев имеет длинную историю в клинической медицине. Фактически, высокая осмоляльность мочи в сочетании с низкой концентрацией натрия в моче на фоне олигурии и гиперазотемии является веским аргументом в пользу сохранной функции канальцев. Однако это не следует интерпретировать как «неопасную» («безобидную») или даже собственно преренальную азотемию. Функция канальцев остается сохранной при различных заболеваниях почек (например, при гломерулонефритах), особенно на ранних стадиях. При сепсисе – наиболее частом состоянии, ассоциированном с ОПН в отделениях интенсивной терапии (ОИТ)⁷, нарушение функция почек может не сопровождаться какими-либо характерными изменениями в анализах мочи.^{8,9} Автоматическое определение этих нарушений

как «преренальных» неизбежно приведет к выбору неправильной тактики лечения. Имеющиеся данные не позволяют расценивать их как «безобидную азотемию» или «острую ситуацию с благоприятным исходом». Наконец, несмотря на то, что тяжелая олигурия (и даже анурия) может возникнуть в результате повреждения почечных канальцев, она также может быть вызвана обструкцией мочевыводящих путей или полной венозной либо артериальной окклюзией. Эти состояния быстро приводят к необратимому повреждению почек и требуют своевременной диагностики и лечения.

Острый канальцевый некроз (ОКН)

Когда почки млекопитающих подвергаются продолжительной тепловой ишемии с последующей реперфузией, происходит обширный некроз проксимальных канальцев, расположенных во внешней зоне мозгового вещества, а также проксимальных извитых канальцев.¹⁰ Поражение дистальных отделов нефронов в этих исследованиях, проводимых на животных моделях, было минимальным за исключением случаев, когда воздействие на оксигенацию мозгового слоя ставилось целью эксперимента.¹¹ Несмотря на то, что у этих животных развивается тяжелая ОПН, по наблюдениям Rosen и Neuman, она не очень похожа на клинический синдром, наблюдаемый у человека.¹² Действительно, авторы правильно указали на то, что термин «острый канальцевый некроз» неточно отражает морфологические изменения при этом состоянии.¹² Термин ОКН превратно используют для обозначения клинических состояний, при которых адекватная перфузия почек обеспечивает в первую очередь сохранность канальцев, а не поддержание клубочковой фильтрации. Изучение биоптатов почек больных с ОКН (начиная с 1950-х гг.) свидетельствует об очень умеренном повреждении почечной паренхимы, несмотря на тяжелое нарушение функции почек¹². Таким образом, синдром ОКН имеет крайне малое отношение к моделям животных, традиционно используемым для его изучения. Позднее исследователи особо подчеркивали значение эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляции, системного воспаления и окислительного стресса в развитии повреждения почек, в особенности при сепсисе^{14,15}. Однако истинный ОКН действительно существует. Например, у больных с артериальными «катастрофами» (разрыв аневризмы или острое расслоение) в течение длительного времени может наблюдаться тепловая ишемия почки – точно такая, как в моделях на животных. Однако такие случаи составляют лишь небольшую долю больных с ОПН и, как ни странно, таких пациентов часто исключают из исследований, а вместо них включают больных с гораздо более распространенным клиническим синдромом, известным как ОКН.

ОПН

В недавно проведенном исследовании Екпоуан отметил, что первое описание ОПН (в то время называемой «почечной ишурией») было сделано William Heberden в 1802 г.¹⁶ В начале 20 века ОПН (называвшаяся тогда «Острая Брайтова болезнь») была подробно описана в «Руководстве по медицине» Уильяма Ослера (William Osler's *Textbook for Medicine*) (1909) как результат отравления токсическими веществами и осложнение беременности, ожогов, травмы или операций на почках. Во время первой мировой войны синдром был назван «военным (окопным) нефритом»,¹⁷ о нем сообщалось в нескольких публикациях. Синдром был забыт вплоть до второй мировой войны, когда Bywaters и Beall опубликовали классическую статью о краш-синдроме.¹⁸ Однако считается, что термин «острая почечная недостаточность» ввел Homer W. Smith в главе «Острая почечная недостаточность при травматических повреждениях» в своем руководстве «Почки: строение и функция в норме и при патологии» (*The kidney – structure and function in health and disease*) (1951). К сожалению, точное биохимическое определение ОПН никогда не предлагалось, и до недавнего времени отсутствовало единство мнений относительно диагностических критериев или клинического определения ОПН, что привело к появлению целого ряда различных определений. В ходе недавно проведенного исследования обнаружено как минимум 35 определений ОПН, используемых в литературе.¹⁹ Подобное запутанное положение явилось причиной существенной вариабельности данных о заболеваемости и клинической значимости ОПН. В зависимости от используемого определения сообщается, что ОПН развивается у 1-25% больных в ОИТ и приводит к смертности в 15-60% случаев.^{7,20,21}

Критерии RIFLE

Группа экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) на основании общего консенсуса разработала систему для диагностики и классификации целого ряда острых нарушений функции почек.²² Характеристики этой системы представлены на Рисунке 1. Аббревиатура RIFLE обозначает критерии степени тяжести: Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность) и два критерия исхода: Loss (утрата функции почек) и ESRD (end stage renal disease – терминальная почечная недостаточность). Три степени тяжести определяются на основании изменений SCr или объема выделенной мочи, причем учитывается худшее значение каждого критерия. Два критерия исхода, утрату функции почек и терминальную почечную недостаточность, оценивают по длительности снижения функции почек.

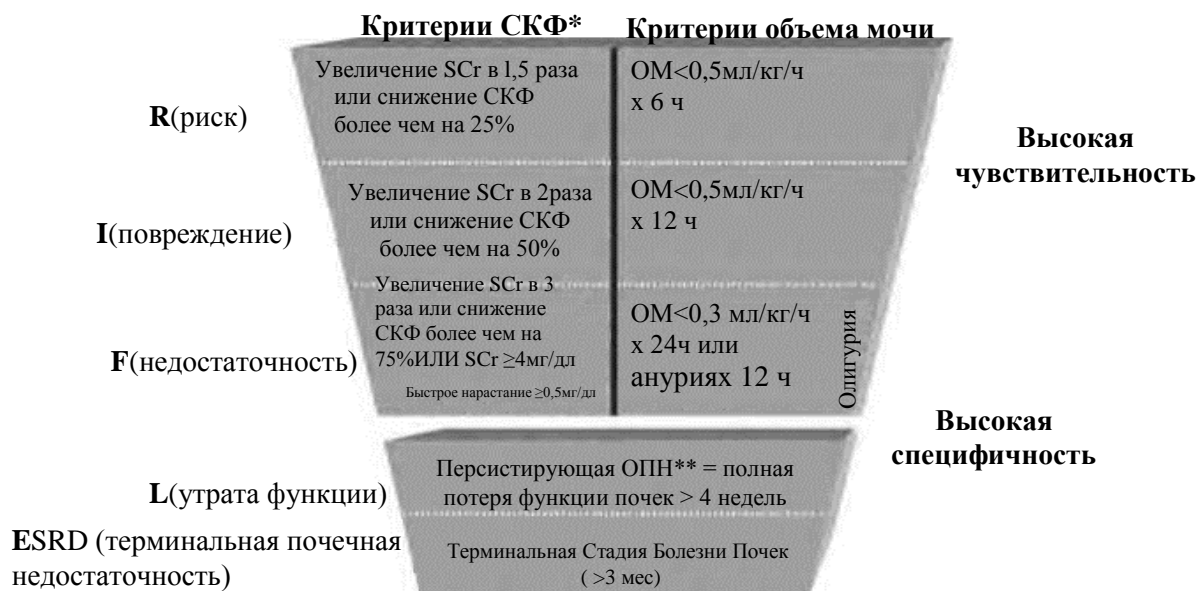


Рисунок 1. Классификация RIFLE для ОПН. ОПН – острая почечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; scg – уровень креатинина в сыворотке крови; ОМ – объем мочи. Приведено из: Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al.* Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8: R204-212 с разрешения Bellomo R и соавт;²² доступ к публикации по ссылке: <http://ccforum.com/content/8/4/R204>

Острое повреждение/нарушение функции почек

Важно отметить, что вследствие более широкого определения синдрома острых нарушений функции почек критерии RIFLE выходят за пределы ОПН. Чтобы охарактеризовать весь спектр синдрома – от минимальных изменений маркеров функции почек до потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ), был предложен термин «острое повреждение/нарушение функции почек».²³ Таким образом, концепция ОПН, определяемого по системе критериев RIFLE, создает новую парадигму. ОПН – не ОКН, а также не почечная недостаточность. Вместе с тем, оно включает оба эти, а также другие, менее тяжелые состояния. Так, в виде синдрома оно отмечается у больных без истинного повреждения, но с функциональными *нарушениями* (относительно физиологических потребностей). Установить таким пациентам диагноз ОПН в принципе заманчиво, поскольку это именно те пациенты, которым раннее вмешательство принесет пользу. Однако это означает, что понятие ОПН подразумевает как *повреждение*, так и/или *нарушение функции*. Выраженная взаимосвязь ОПН с больничной летальностью требует от нас иного подхода к данному состоянию, а не просто изолированного рассмотрения пациентов с почечной недостаточностью или тех, кто получает диализ, или имеет клинический синдром, по сути требующий морфологического подтверждения (ОКН), что обычно не происходит. В исследовании Hoste и соавт.² только 14% больных, соответствовавших критерию F, получали ЗПТ, тем не менее, больничная летальность у них оказалась более чем в 5 раз выше по сравнению с аналогичной популяцией больных ОИТ

без ОПП. Используется ли ЗПТ в неполном объеме или с запозданием? Существуют ли другие методы поддерживающей терапии для таких пациентов? Продолжающееся ОПП вызывает глубокие нарушения регуляции баланса жидкости, электролитов, кислотно-основного состояния и гормональной регуляции. ОПП приводит к нарушениям со стороны центральной нервной системы, иммунной системы и системы свертывания крови. У многих больных с ОПП уже имеется полиорганная недостаточность. Каково дополнительное влияние ОПП на функцию других органов и как это влияет на исход? Недавно *Levy и соавт.* проанализировали исходы ОПП более чем у 1000 больных, включенных в контрольные группы в двух крупных исследованиях у больных с сепсисом.²⁴ Раннее (в течение 24 ч) улучшение сердечно-сосудистой ($P=0,0010$), почечной ($P<0,001$) или дыхательной ($P=0,0469$) функции достоверно коррелировало с выживаемостью. Эти результаты свидетельствуют о том, что исходы у больных с тяжелым сепсисом, находящихся в ОИТ, тесно связаны с ранним разрешением ОПП. И хотя быстрое разрешение ОПП может являться просто маркером хорошего прогноза, кроме того, оно также определяет диапазон терапевтических возможностей по улучшению исхода у таких больных.

Исследования по применимости критериев RIFLE

К началу 2010 г. для оценки применимости критериев RIFLE при диагностике ОПП было обследовано более полумиллиона пациентов.²⁵⁻²⁸ Многочисленные серии наблюдений в США,²⁸ Европе,^{29,30} и Австралии²⁵ (каждая включала несколько тысяч больных) дали сходную картину. ОПП, диагностированное по критериям RIFLE, ассоциировалась с достоверным снижением выживаемости; более того, увеличение тяжести ОПП (согласно RIFLE) приводило к увеличению риска смерти.

В раннем исследовании, проведенном *Uchino и соавт.* предсказательная состоятельность классификации RIFLE оценивалась в когорте из 20126 больных, госпитализировавшихся в университетскую клиническую больницу на срок > 24 ч в течение 3-х лет⁵. Авторы с помощью электронной лабораторной базы данных разделяли больных на категории R, I и F (по критериям RIFLE) и наблюдали за ними до момента выписки из клиники или наступления смерти. Примерно 10% больных достигли максимума категории R, 5% – категории I и 3,5% – категории F. Наблюдалось практически линейное увеличение процента внутрибольничной летальности при увеличении категории по системе RIFLE, при этом летальность у больных с классом R была более чем в 3 раза выше, чем летальность у пациентов без ОПП. Для категории I летальность была почти в 2 раза выше, чем для категории R, а для категории F – в 10 раз выше, чем у госпитализированных больных без ОПП. Чтобы определить, действительно ли классификация RIFLE является независимым предиктором больничной летальности, исследователи выполнили многовариантный регрессионный анализ и обнаружили, что для показателя больничной летальности отношение шансов у больных, относящихся к классу R, составило 2,5, к классу I – 5,4, и к классу F – 10,1.

Ali и соавт. изучили заболеваемость ОПП в Северной Шотландии с использованием географической популяционной базы, насчитывавшей 523390 человек. Заболеваемость ОПП составила 2147 на млн. населения.³¹ Сепсис был провоцирующим фактором у 47% больных. Классификация RIFLE оказалась эффективна для прогнозирования восстановления функции почек ($P<0,001$), потребности в ЗПТ ($P<0,001$), длительности госпитализации (для выживших) ($P<0,001$) и внутрибольничной летальности ($P=0,035$). Кроме того, у больных с ОПП смертность была выше и через 3 и 6 месяцев, хотя различия и не достигали статистически значимой величины.

Позднее группа экспертов Acute Kidney Injury Network (AKIN) – международной организации исследователей ОПП – организовала совещание глав нефрологических обществ и обществ по интенсивной терапии и реанимации из различных стран мира. Группа утвердила систему критериев RIFLE с небольшой модификацией, включив некоторые незначительные изменения, касающиеся SCr ($\geq 0,3$ мг/дл или $\geq 26,5$ мкмоль/л), если они наблюдались в течение 48 часов.²³ Эти модифицированные критерии были валидированы в двух исследованиях на больших базах данных в США²⁸ и Европе.²⁹ *Thakar и соавт.* показали, что тяжесть ОПП

ассоциировалась с повышенным риском смерти независимо от сопутствующих заболеваний.²⁸ У больных с 1 стадией ($\geq 0,3$ мг/дл или $\geq 26,5$ мкмоль/л) небольшое повышение SCr (менее чем в два раза) давало отношение шансов, равное 2,2. В стадии 2 (соответствующей категории I по классификации RIFLE) отношение шансов составило 6,1; в стадии 3 (категория F по RIFLE) отношение шансов для показателя больничной летальности было 8,6. Дополнительная модификация критериев RIFLE была предложена для детей с целью более четкого выявления острого ухудшения функции почек на фоне предсуществующего хронического заболевания («острое на хроническое») у маленьких детей.³²

Ограничения существующих определений ОПП

К сожалению, несмотря на то, что существующие критерии крайне полезны и широко применяются, они все же имеют ограничения. Во-первых, несмотря на попытки стандартизировать определение и классификацию ОПП, все еще остается несогласованность в применении.^{26,27} Только в небольшом числе исследований использовался такой критерий, как объем выделяемой мочи, несмотря на то, что он с очевидностью позволяет идентифицировать дополнительные случаи ОПП^{6,29}, и во многих исследованиях исключали больных с исходно повышенным уровнем SCr. Предварительные результаты, полученные при анализе базы данных Питсбургского университета, включавшей 20000 больных, свидетельствуют, что примерно одна треть случаев ОПП возникает внегоспитально³³, и многие случаи могут быть не учтены из-за ограниченной возможности документального подтверждения факта повышения SCr. Фактически большинство случаев ОПП в развивающихся странах, по-видимому, являются «внегоспитальными». Следовательно, лишь небольшое число исследований содержит точные данные о заболеваемости ОПП. Дополнительная проблема связана с ограничениями, возникающими в связи с использованием в качестве критериев для диагностики ОПП лишь такие показатели как SCr и объем мочи. В будущем с помощью биомаркеров повреждения почечных клеток можно будет идентифицировать большее число больных с ОПП и в большинстве случаев на ранних стадиях.

Обоснование для рекомендаций по ОПП

ОПП представляет собой глобальную проблему и может развиваться как внебольнично, так и в стационарах, оно широко распространено в терапевтических, хирургических, педиатрических, онкологических отделениях и в ОИТ. ОПП, независимо от его природы, служит предиктором неблагоприятных исходов, как ближайших, так и отдаленных. ОПП чаще всего развивается (и при этом само по себе является значимым фактором риска развития) при хронической болезни почек (ХБП). Пациенты с ХБП особенно подвержены развитию ОПП, которое, в свою очередь, является фактором, ускоряющим прогрессирование имеющейся ХБП. Проблемы, связанные с ОПП могут быть особенно значительными в развивающихся странах^{34,35}, где ограничены возможности оказания помощи больным с прогрессирующим поражением почек и почечной недостаточностью, требующей применения ЗПТ. В этой связи первостепенное значение имеет учет специфических обстоятельств и потребностей развивающихся стран, особенно в диагностике ОПП на ранних и потенциально обратимых стадиях, с целью предотвращения развития ТПН, требующей проведения диализной терапии.

Исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, позволили установить многочисленные «предотвратимые» факторы риска ОПП и определить возможности по улучшению его лечения и исходов. К сожалению, они недостаточно широко известны, и их использование в различных странах мира весьма неравномерно, что ограничивает возможности улучшения качества лечения и ухудшает исходы у больных с ОПП. И, что особенно важно – отсутствует унифицированный подход к диагностике и лечению таких больных. Во всем мире имеется необходимость распознавать, выявлять и вмешиваться, чтобы избежать необходимости диализной терапии и улучшить исходы ОПП. Трудности и проблемы, связанные со значительной вариабельностью методов ведения и лечения заболеваний, особенно проявившиеся в период после второй мировой войны, привели к созданию в 1989г. в США Агентства Политики Здравоохранения и Исследований (в настоящее время – Агентство по Исследованиям и Качеству в Здравоохранении). Это Агентство было создано с целью

обеспечения объективной научно-обоснованной информации для повышения качества принимаемых решений при оказании медицинской помощи. Основным вкладом этого Агенства заключался в формировании систематического процесса разработки рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины. В настоящее время общепризнано, что применение тщательно разработанных, основанных на доказательствах рекомендаций привело к улучшению качества, вариабельности и исходов медицинской помощи, наряду со снижением ее стоимости.^{36,37}

Принимая во внимание увеличивающуюся распространенность острых (и хронических) заболеваний почек во всем мире и универсальный характер осложнений и проблем у пациентов с заболеваниями почек, в 2003 г. был создан некоммерческий фонд, Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), «для улучшения качества лечения и исходов у пациентов с заболеваниями почек во всем мире путем обеспечения координации, сотрудничества и интеграции инициатив по разработке и внедрению клинических практических рекомендаций».³⁸

Помимо разработки рекомендаций по ряду других важных проблем нефрологии, Совет директоров KDIGO очень скоро осознал, что есть возможность для улучшения международного сотрудничества в сфере развития, распространения и внедрения клинических практических рекомендаций по ОПП. На встрече в декабре 2006 г. Совет директоров KDIGO установил, что проблема ОПП соответствует критериям для разработки клинических практических рекомендаций.

Эти критерии были сформулированы следующим образом:

- ОПП – распространенное заболевание.
- ОПП сопряжено с серьезными и значительными проблемами (заболеваемость и смертность).
- Стоимость лечения пациента с ОПП очень высока.
- Существуют способы ранней диагностики и предотвращения ОПП.
- Практика, принятая для профилактики, диагностики, лечения и достижения исходов при ОПП значительно варьирует в различных странах и регионах.
- Клинические практические рекомендации в этой области позволят уменьшить эти различия, улучшить исходы и снизить стоимость лечения.
- Официальные рекомендации по данной проблеме отсутствуют.

Заключение

Небольшие изменения функции почек у госпитализированных больных очень важны и ассоциированы со значительными изменениями непосредственных и отдаленных исходов. Изменение терминологии – от ОКН и ОПН к ОПП – было одобрительно воспринято научно-исследовательскими и клиническими медицинскими сообществами. Критерии RIFLE/AKIN обеспечили унифицированное определение ОПП и стали стандартом для диагностики. Стратификация ОПП по степени тяжести характеризует группы больных с возрастающей тяжестью поражения, что иллюстрируется возрастанием доли больных, леченных ЗПТ, а также увеличением смертности. Таким образом, ОПП (диагностированное по критериям RIFLE) в настоящее время рассматривается как важный клинический синдром, наряду с другими синдромами, такими как острый коронарный синдром, острое повреждение легких, тяжелый сепсис и септический шок. Классификация RIFLE/AKIN для ОПП – полный аналог системы стадирования ХБП, предложенной Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), согласно которой, как известно, тяжесть заболевания коррелирует с сердечно-сосудистыми и другими осложнениями.³⁹ Поскольку рекомендации по лечению ХБП, выработанные для каждой стадии, оказались крайне полезными для ведения пациентов с этими заболеваниями,³⁹ мы разработали рекомендации по обследованию и ведению больных с ОПП также с использованием основанного на стадиях подхода.

Глава 1.2: Методология

ВВЕДЕНИЕ

В этой главе кратко изложены методы, использованные при разработке этого руководства. Подробное описание представлено в Приложении F. Основной целью проекта было создание клинических практических рекомендаций по ОПП, основанных на доказательном подходе. После определения тематики и соответствующих клинических вопросов был проведен систематический поиск и обобщение актуальных научных публикаций.

Определение состава Рабочей группы и рабочие встречи

Со-председатели KDIGO избрали и пригласили со-председателей Рабочей группы, которые затем создали Рабочую группу, ответственную за разработку рекомендаций. Рабочая группа состояла из ведущих специалистов в проблемных областях, в том числе экспертов в области нефрологии, медицины критических состояний (анестезиологии, реаниматологии, неотложной медицины), внутренней медицины, педиатрии, кардиологии, рентгено-радиологии, инфекционных болезней и эпидемиологии. Для оказания помощи при сборе и анализе доказательств, экспертизе методов и разработке рекомендаций Национальный Почечный Фонд заключил контракт с Группой по анализу доказательств (ГПАД) из Центра Университета Тафтс по разработке и внедрению рекомендаций по заболеваниям почек, базирующегося в Медицинском центре Университета Тафтс в Бостоне (штат Массачусетс, США). ГПАД состояла из врачей-методистов со знанием нефрологии и внутренней медицины, а также специалистов по проведению исследований. ГПАД давала инструкции и советы членам Рабочей Группы на всех этапах отбора и критического анализа литературы, а также разработки рекомендаций. Рабочая группа и ГПАД тесно сотрудничали на протяжении всего проекта. Рабочая группа, со-председатели KDIGO, ГПАД, координаторы и сотрудники НПФ провели четыре 2-дневные встречи коллектива для тренинга по разработке рекомендаций, обсуждения тем и выработки консенсуса.

Отбор доказательств, оценка и представление

В первую очередь были определены темы и цели рекомендаций, а также обозначены ключевые клинические вопросы, требующие анализа. Члены ГПАД осуществили поиск литературы, обеспечили скрининг абстрактов и статей, координировали методологическую и аналитическую составляющие отчета, определили и стандартизировали методологию поиска, выполнили извлечение данных и суммировали доказательства. Члены Рабочей Группы оценили все включенные статьи, формы извлеченных данных, итоговые таблицы и профили доказательств с точки зрения их точности и полноты. Четыре основные области интереса для ОПП включали: i) определение и классификацию; ii) предотвращение; iii) медикаментозную терапию и iv) ЗПТ. Изучаемая популяция включала пациентов с риском развития ОПП (в том числе после внутрисосудистого введения контрастных средств, применения аминогликозидов и амфотерицина), а также больных с ОПП или риском развития ОПП при сепсисе, травмах, критических состояниях и кардиохирургических вмешательствах. Исследования ОПП при рабдомиолизе, специфических инфекциях, а также отравлениях или передозировке лекарственных препаратов были исключены из анализа. Всего было проанализировано 18383 публикаций.

Отбор критериев исхода, значимость и предпочтения

В качестве исходов были выбраны те, которые являются важными для принятия решения, в том числе развитие ОПП, потребность или зависимость от ЗПТ, и общая смертность. Оценивая доказательную базу в отношении различных исходов, в качестве «критического» исхода был выбран тот, вклад которого был наиболее высоким при оценке общего качества доказательности. Значимость и предпочтения, принятые за основу Рабочей группой, включали: i) желание оставаться в рамках критериев ОПП; ii) прогрессивный подход к рискам и издержкам, состоящий в том, что по мере увеличения тяжести группа придавала большее значение потенциальной эффективности стратегий, не умаляя при этом роли безопасности

вмешательств; iii) намерение дать рекомендации, но не ограничить тем самым будущие исследования.

Градация степени качества доказательности и силы рекомендаций

Градация, используемая в данных рекомендациях, заимствована из системы присвоения степеней GRADE.^{40,41} Сила каждой рекомендации устанавливается как «уровень 1», что означает «сильная», или «уровень 2», что означает «слабая», или произвольно («нет степени»). Формулировка, соответствующая рекомендации уровня 1: «Мы рекомендуем... должен», подразумевает, что большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение. Формулировка, соответствующая уровню 2: «Мы предлагаем... может», подразумевает, что разным пациентам могут подойти различные варианты, но предложенный порядок действий является обоснованным для многих больных. Кроме того, каждое утверждение оценивалось по степени качества доказательности: А (высокое), В (умеренное), С (низкое) и D (очень низкое). В таблице 1 представлены результаты оценки степени рекомендаций и описано, как следует интерпретировать силу рекомендаций.

Кроме того, по вопросам, которые не подлежат систематическому обзору, Рабочая Группа могла формулировать рекомендации без указания степени. Как правило, такие рекомендации основываются на здравом смысле (например, констатация очевидного) и/или не являются достаточно специфическими, чтобы можно было говорить об их доказательности. Система GRADE больше всего подходит для оценки доказательности сравнительной эффективности. Некоторые из наиболее важных вопросов, затрагиваемых в наших рекомендациях, включали диагноз и определение стадии ОПП, и здесь Рабочая Группа предпочла формулировать утверждения без указания степени. Эти формулировки косвенно подтверждались доказательствами рисков и явились результатом единодушного консенсуса членов Рабочей Группы. Таким образом, Рабочая группа считает, что их не следует считать более слабыми по сравнению с рекомендациями, которым присвоена степень.

Таблица 1. Заключение о силе рекомендации

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение F: Подробное описание методов, использованных при разработке Рекомендаций.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Раздел 2: Определение ОПП

Глава 2.1: Определение и классификация ОПП

Введение

ОПП – одно из состояний, влияющих на структуру и функцию почек. ОПП определяется как острое снижение функции почек, включая, в том числе и ОПН, но не ограничивается ОПН. Это клинический синдром, к развитию которого приводит целый ряд причин, таких как специфические заболевания почек (например, острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые поражения почек); неспецифические состояния (например ишемия, токсическое повреждение), а также экстраренальная нарушения (например, прerenальная азотемия и острая постренальная обструктивная нефропатия) – они подробно обсуждаются в Главах 2.2 и 2.3. У одного пациента могут одновременно наблюдаться несколько подобных состояний, и, что еще более важно, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что даже незначительное, обратимое ОПП приводит к серьезным клиническим последствиям, в том числе, к повышению риска смерти.^{2,5} Таким образом, можно сравнить ОПП с острым повреждением легких или острым коронарным синдромом. Кроме того, поскольку проявления и клинические последствия ОПП могут быть сходными (или даже совершенно неотличимыми) независимо от того, является ли его причиной поражение почек как таковых или преобладает влияние «внепочечных» факторов, синдром ОПП включает как непосредственное повреждение почек, так и острое нарушение их функции. И так как лечение ОПП в значительной степени зависит от его этиологии, в данных рекомендациях акцент сделан на специфических подходах к диагностике. Однако поскольку общие рекомендации по лечению и наблюдению могут быть применимы для всех видов ОПП, наш подход предполагает сначала определение общих понятий.

Определение и стадирование ОПП

ОПП – распространенное, опасное и потенциально излечимое состояние. Даже небольшое острое снижение функции почек ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Раннее выявление и лечение ОПП могут улучшить исходы. Были предложены и валидированы два сходных определения ОПП, основанные на уровне SCr и объеме выделяемой мочи (RIFLE и AKIN). Однако для использования в практической работе, научных исследованиях и здравоохранении необходимо единое определение.

2.1.1: ОПП определяется как (нет степени):

- Повышение SCr на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или
- Повышение SCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или
- Объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов.

Таблица 2 Стадии ОПП

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного ИЛИ повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) ИЛИ начало заместительной почечной терапии, ИЛИ у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/час за ≥ 24 часа ИЛИ анурия в течение ≥ 12 часов

2.1.2: Стадии ОПП по степени тяжести выделяются в соответствии со следующими критериями (Таблица 2). (нет степени)

2.1.3: Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. (нет степени)

Обоснование

Состояния, приводящие к повреждению структуры или функции почек, могут считаться острыми или хроническими в зависимости от их продолжительности. ОПП представляет собой одно из множества острых болезней (заболеваний) почек (ОБП) и может развиваться самостоятельно или в сочетании с другими острыми или хроническими заболеваниями и нарушениями (Рисунок 2). В то время как для ХБП существуют общепризнанные концептуальная модель и определение, которые используются в клинической медицине, научных исследованиях и общественном здравоохранении,⁴²⁻⁴⁴ определение ОПП еще только разрабатывается, а концепция «острой болезни почек» – ОБП – является относительно новой. Рабочее определение ОБП для использования в качестве диагностического подхода к нарушениям функции структуры почек приведено в Главе 2.5, а подробное описание – в Приложении В.

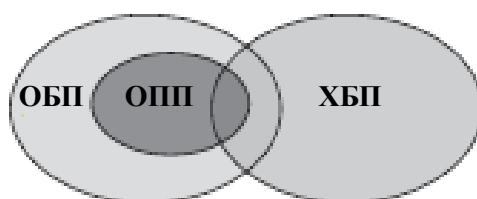


Рисунок 2. Взаимосвязь между ОБП, ОПП и ХБП. Перекрывающиеся овалы изображают взаимосвязь между ОБП, ОПП и ХБП. ОПП – часть ОБП. Как ОПП, так и ОБП без ОПП могут развиваться («наслаиваться») на ХБП. Лица без ОБП, ОПП или ХБП, не имеющие известной болезни почек (НБП), здесь не представлены. ОБП – острая болезнь почек; ОПП – острое почечное повреждение; ХБП – хроническая болезнь почек.

Концептуальная модель ОПП (Рисунок 3) – аналог концептуальной модели ХБП – также применима к ОБП.^{42,45} Круги по горизонтальной оси изображают стадии развития (слева направо) и разрешения (справа налево) ОПП. ОПП (выделено красным цветом) определяется как снижение функции почек и включает снижение СКФ и почечную недостаточность. Критерии диагностики ОПП и определения ее тяжести основаны на изменениях уровня SCr и объема выделенной мочи (как изображено в треугольнике над кругами). Почечная недостаточность – стадия ОПП, выдвигаемая здесь на первый план вследствие ее клинического значения. Почечная недостаточность определяется как снижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или потребность в ЗПТ, хотя признано, что ЗПТ может потребоваться на ранних стадиях развития ОПП. Подробное описание представлено в Главе 2.5 и Приложении А.

Общепризнано, что СКФ является наиболее подходящим обобщенным показателем функции почек в норме и при патологии, а изменения уровня SCr и объема выделяемой мочи служат суррогатными показателями изменения СКФ. В клинической практике о резком снижении СКФ судят по возрастанию SCr или развитию олигурии. Признавая ограничения в использовании показателя снижения функции почек для ранней диагностики и точной оценки степени повреждения почек (см. ниже), существует консенсус, что, несмотря на потребность в более чувствительных и специфичных биомаркерах, изменения уровня SCr и/или объема мочи составляют основу всех диагностических критериев ОПП. Первыми критериями для диагностики ОПП, одобренными международным междисциплинарным консенсусом, были критерии RIFLE,³² разработанные группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Модификация этих критериев была предложена с целью улучшения диагностики ОПП у детей (pRIFLE)³² и с учетом небольших изменений SCr, не подпадающих под критерии RIFLE (критерии AKIN).²³ Рекомендации 2.1.1. и 2.1.2. отражают сочетание критериев RIFLE и AKIN (Таблица 3).

Стадии, определенные по уровню креатинина и объему мочи, являющимися суррогатными критериями

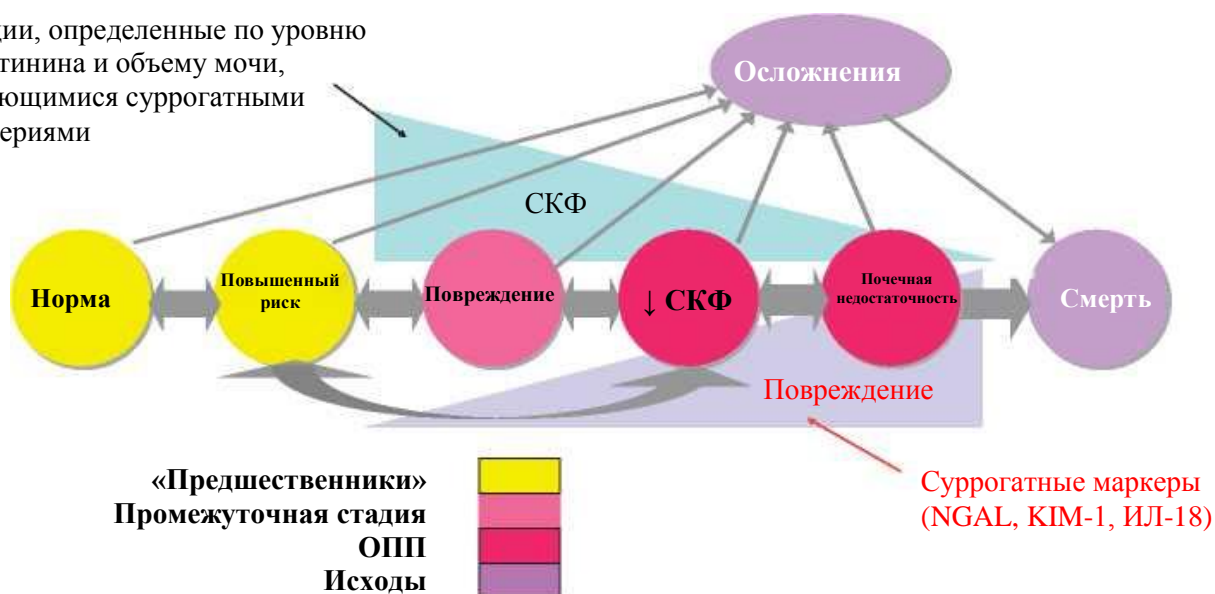


Рисунок 3. Концептуальная модель ОПП. Красные круги соответствуют стадиям ОПП, желтые круги представляют собой потенциальные «предшественники» ОПП, а розовый круг соответствует промежуточной стадии (определение пока отсутствует). Большие стрелки между кругами изображают факторы риска, ассоциированные с возникновением и прогрессированием заболевания, на которые можно воздействовать или которые можно диагностировать. Фиолетовый круг соответствует исходам ОПП. «Осложнения» включают все последствия ОПП, в том числе мероприятий по предотвращению и лечению, а также осложнения со стороны других органов и систем. ОПП – острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Приведено с изменениями из: Murray PT, Devarajan P, Levey AS, *et al.* A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 864-868 с разрешения Американского общества нефрологов,⁴⁵ предоставлено Центром по проверке авторских прав (США), Inc.; доступно по ссылке <http://cjasn.asnjournals.org/content/3X3/864.full>

Существующая доказательная база подтверждает применимость как критериев RIFLE, так и критериев AKIN для идентификации среди госпитализированных больных лиц с повышенным риском смерти и/или потребности в ЗПТ.^{2,5,25,28-30} Критерии RIFLE и/или AKIN были валидированы в качестве методов диагностики и определения стадии ОПП в эпидемиологических исследованиях (в большинстве случаев – многоцентровых), включавших в общей сложности более 500000 субъектов. Недавно Joannidis *и соавт.*²⁹ провели непосредственное сравнение оригинальных и модифицированных критериев RIFLE (RIFLE и AKIN). Несмотря на то, что ОПП, диагностированное по любому из этих критериев, было ассоциировано с одинаковым повышением больничной летальности, группы больных, идентифицированные с помощью этих критериев, несколько отличались. Оригинальные критерии RIFLE не смогли выявить 9% случаев, диагностированных по критериям AKIN. Однако критерии AKIN упустили 26,9% случаев, выявленных с помощью критериев RIFLE. Анализ случаев, упущенных каждым критерием (Таблица 4), показал, что случаи, выявленные AKIN, но потерянные RIFLE, почти исключительно относились к стадии 1 (90,7%), тогда как случаи, потерянные AKIN, но выявленные RIFLE, включали 30% RIFLE-I и 18% RIFLE-F; более того, в этих случаях частота больничной смертности сходна с частотой, наблюдаемой в случаях, идентифицируемых по обоим критериям (37% for I and 41% for F). Однако для случаев, упущенных RIFLE, но идентифицируемых как стадия 1 по AKIN, больничная летальность была почти в два раза выше, чем у больных, без признаков ОПП по любым критериям (25% vs. 13%). Эти данные дают серьезные основания необходимости применения для диагностики ОПП обоих критериев – и RIFLE и AKIN.

Определение стадии ОПП (Рекомендация 2.1.2) необходимо, поскольку при увеличении стадии (степени тяжести) ОПП увеличивается риск смерти или потребности в ЗПТ.^{2,5,25,28-31} Более того, к настоящему времени накапливаются данные о риске последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний или ХБП, и риске смертности даже после явного разрешения ОПП.⁴⁷⁻⁴⁹

Таблица 3. Сравнение критериев RIFLE и AKIN для диагностики и определения стадии ОПП

Стадии ОПП	Объем мочи		RIFLE
Уровень креатинина в сыворотке крови	(общий для обеих классификаций)	Класс	Уровень креатинина в сыворотке крови или СКФ
Стадия 1 Увеличение $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) или от 150% до 200% (в 1,5-2 раза) от исходного	Менее 0,5 мл/кг/ч за более чем 6 ч	R (риск)	Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови в 1,5 раза или снижение СКФ более чем на 25%
Стадия 2 Увеличение более чем на 200%, но меньше чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от исходного	Менее 0,5 мл/кг/ч за более чем 12 ч	I (повреждение)	Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза или снижение СКФ более чем на 50%
Стадия 3 Увеличение более чем на 300% (более чем в 3 раза) от исходного или $\geq 4,0$ мг (≥ 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием $>0,5$ мг/дл (>44 мкмоль/л) или потребность в ЗПТ	Менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч или анурия в течение 12 ч	F (недостаточность)	Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови в 3 раза или > 4 мг/дл (> 354 мкмоль/л) с быстрым повышением $> 0,5$ мг/дл (> 44 мкмоль/л), или снижение СКФ более чем на 75%
		L (утрата функции)	Персистирующая острая почечная недостаточность = полная утрата функции почек > 4 недель
		E (терминальная почечная недостаточность)	Терминальная почечная недостаточность > 3 мес

Примечание. Для перевода значения уровня креатинина из системы СИ в мг/дл необходимо разделить показатель на 88,4. Как для стадий AKIN, так и для критериев RIFLE достаточно соответствия только одного критерия (повышения уровня креатинина или уменьшения объема мочи). Определение класса основывается на худшем из критериев (СКФ или объем мочи). Снижение СКФ рассчитывается на основании повышения уровня креатинина от исходного. Для AKIN повышение креатинина должно произойти в течение <48 ч. Для RIFLE ОПП должно развиваться быстро (в течение 1-7 дней) и сохраняться дольше 24 ч. При исходно повышенном уровне креатинина его резкое возрастание, по крайней мере, на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) до >4 мг/дл (>354 мкмоль/л) достаточно для присвоения класса F по критериям RIFLE (приведено с изменениями из: Mehta и соавт.²³ и отчета Acute Dialysis Quality Initiative consortium²²).

ОПП – острое почечное повреждение; AKIN – Группа по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network); СКФ – скорость клубочковой фильтрации; RIFLE – risk (риск), injury (повреждение), failure (недостаточность), loss (утрата функции) и end-stage renal disease (терминальная почечная недостаточность); ЗПТ – заместительная почечная терапия. Приведено из: Endre ZH. Acute kidney injury: definitions and new paradigms. Adv Chronic Kidney Dis 2008; 15: 213-221 с разрешения Национального Почечного Фонда,⁴⁶; доступно по ссылке: [http://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595\(08\)00049-9/fulltext](http://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595(08)00049-9/fulltext)

Таблица 4. Сравнение результаты диагностики ОПП с использованием критериев RIFLE и AKIN

		RIFLE				
AKIN		He-ОПП	R (риск)	I (повреждение)	F(недостаточность)	Всего (AKIN)
He-ОПП	n*	8759 (12,9%)	781 (27,7%)	452 (37,4%)	271 (41,3%)	10263 (15,9%)
Стадия 1	n*	457 (25,2%)	282 (33,0%)	243 (44,0%)	95 (60,0%)	1077 (34,5%)
Стадия 2	n*	36 (30,6%)	21 (47,6%)	885 (25,9%)	91 (54,9)	1033 (29,0%)
Стадия 3	n*	11 (18,2%)	8 (12,5%)	16 (62,5%)	1948 (41,3)	1983 (41,2%)
Всего (RIFLE)	n*	9263 (13,6%)	1092 (29,2%)	1596 (32,3%)	2405 (42,6%)	14356 (21,7%)

*Число больных, которым были присвоены соответствующие стадии ОПП по критериям AKIN или RIFLE, представлено в перекрестной таблице. Величина больничной летальности в каждой группе указана в скобках. Ячейки, выделенные фоном, обозначают пациентов, отнесенных к одной с той же степени по обоим системам классификации ОПП.

ОПП – острое почечное повреждение; AKIN – Группа по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network); RIFLE – risk (риск), injury (повреждение), failure (недостаточность), loss (утрата функции почек), end stage (терминальная почечная недостаточность). Представлено с разрешения из: Springer Science+Business Media: Intensive Care Med. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. 35 (2009): 1692-1702. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P et al.²⁹; доступно по ссылке: <http://www.springerlink.com/content/r177337030550120/>

При определении стадии пациенты должны подразделяться в соответствии с теми критериями, которые определяют наихудшую стадию. Таким образом, если уровень креатинина и объем выделенной мочи соответствуют разным стадиям, больному присваивается более высокая (тяжелая) стадия. Изменения СКФ, которые были указаны в оригинальной системе критериев RIFLE, не соответствуют в точности изменениям SCr. Поскольку уровень SCr можно измерить, а СКФ является расчетным показателем, для диагностики (и определения стадии) ОПП следует использовать значения уровня креатинина и объема выделенной мочи. Ради ясности и простоты в критерии было внесено только одно изменение. В случаях, когда у больных на основании SCr >4,0 мг/дл (>354 мкмоль/л) диагностирована стадия 3 ОПП, мы требуем, чтобы в первую очередь был удовлетворен специфичный для диагностики критерий, основанный на уровне креатинина, (либо увеличение $\geq 0,3$ мг/дл [$\geq 26,5$ мкмоль/л] в течение 48 часов, либо увеличение в $\geq 1,5$ раз от исходного значения), а не просто острое увеличение SCr $\geq 0,5$ мг/дл (≥ 44 мкмоль/л) за неопределенный промежуток времени. Это изменение делает критерии для диагностики и определения стадии ОПП более четкими и простыми.

Рекомендация 2.1.2 основана на критериях RIFLE и AKIN, которые были разработаны для взрослых среднего телосложения. Согласно определениям, основанным на уровне креатинина, больным, у которых уровень SCr повысился >4,0 мг/дл (>354 мкмоль/л), по умолчанию присваивается стадия 3 (при условии, что они соответствуют определению ОПП в Рекомендации 2.1.1). Это создает трудности диагностики педиатрических пациентов, в том числе у грудных детей и детей раннего возраста с низкой мышечной массой, у которых значения SCr >4,0 мг/дл (>354 мкмоль/л) просто не могут быть достигнуты. В этой связи для детей были разработаны модифицированные критерии RIFLE (pRIFLE),³² в которых оцениваются изменения расчетного клиренса креатинина (eCrCl), определяемого по формуле Шварца. По критериям pRIFLE больным по умолчанию присваивается стадия 3 при eCrCl <35 мл/мин/1,73 м². С учетом этого порога pRIFLE, изменение SCr согласно определению ОПП (Рекомендация 2.1.1) применимо для детей, включая увеличение SCr на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л).³²

Существуют серьезные ограничения для этих рекомендаций, в том числе неточное определение риска (см. Главу 2.2) и неполные эпидемиологические данные о распространенности ОПП, особенно вне ОИТ. Чтобы убедиться в том, что у пациента, соответствующего критериям ОПП, действительно есть заболевание, необходима клиническая оценка. И она столь же необходима для определения вероятности развития ОПП в тех случаях, когда отсутствуют данные, пригодные для применения диагностических критериев. Применение критериев для диагностики и определения стадии ОПП детально обсуждается (со специфическими примерами) в Главе 2.4.

Таблица 5. Причины ОПП и диагностические исследования

Отдельные причины ОПП, требующие незамедлительной диагностики и специфической терапии	Рекомендуемые диагностические исследования
Снижение перфузии почек	Оценка водного баланса и исследование мочи
Острый гломерулонефрит, васкулит, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия	Микроскопия осадка мочи, серологические и гематологические исследования
Обструкция мочевыводящих путей	Ультразвуковое исследование почек
ОПП – острое повреждение почек	

Применимость критерия объема мочи для диагностики и определения стадии ОПП валидирована недостаточно; у отдельных больных необходимо анализировать клиническую ситуацию, чтобы исключить влияние лекарственных средств (например, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [иАПФ]), нарушений водного баланса и других факторов. Использование критериев ОПП, основанных на объеме мочи, для больных с выраженным ожирением может привести к ошибочному включению некоторых пациентов с

нормальным диурезом. Тем не менее, данные рекомендации служат отправной точкой для дальнейшего обследования, возможно, с привлечением специалистов узкого профиля, для больных с повышенным риском.

Наконец, общеизвестно, что проводимое лечение всегда зависит от причины заболевания, следовательно, во всех случаях, когда это возможно, важно установить причину ОПП. В частности, больным со сниженной перфузией почек, острым гломерулонефритом, васкулитами, интерстициальным нефритом, тромботической микроангиопатией и обструкцией мочевыводящих путей требуется немедленная диагностика и проведение специфических лечебных мероприятий, помимо общих рекомендаций при ОПП, представленных ниже (Таблица 5).

Считается, что во многих случаях невозможно установить причину заболевания и, кроме того, зачастую известная причина не требует специфической терапии. Однако синдром ОПП охватывает больных со специфическими заболеваниями почек (например, гломерулонефритами), для которых существует специфическое лечение. В этой связи всегда необходимо устанавливать причину ОПП (см. Главу 2.3).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо исследовать значение других биомаркеров (помимо SCr) для ранней диагностики, дифференциального диагноза и прогноза у больных с ОПП. Ниже представлены некоторые наиболее важные области, на которые необходимо обратить внимание:
 - Ранняя диагностика, когда золотым стандартом является клинический диагноз ОПП постфактум, и биомаркер сравнивается с существующими маркерами (SCr и объемом мочи) на момент появления симптомов.
 - Прогноз, где биомаркер используется для прогнозирования риска возникновения или прогрессирования ОПП.
 - Прогноз, где биомаркер используется для прогнозирования исхода: восстановление после ОПП либо смерть или потребность в длительной ЗПТ.
- Эффективность использования объема выделяемой мочи в качестве критерия для определения стадии ОПП нуждается в дальнейшем изучении. Необходимо учитывать влияние баланса жидкости, процент перегрузки объемом, применение диуретиков и различия методов определения массы тела (фактический вес, идеальный вес, тощая масса). Кроме того, в настоящее время неизвестно, как оценивать объем мочи (например, среднее или постоянное снижение за определенный промежуток времени).
- Эффективность использования критериев SCr или pСКФ для определения стадии ОПП нуждается в дальнейшем изучении. Использование различных относительных и абсолютных приростов SCr или снижений pСКФ в разные временные периоды и с различными установленными исходными значениями требует дальнейшего уточнения и валидирования в разных популяциях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение А: Обоснование.

Приложение В: Подходы к диагностике при нарушении функции и структуры почек.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 2.2: Оценка риска

Почки – достаточно «прочный» орган, способный перенести воздействие нескольких повреждающих факторов без развития значительных структурных или функциональных изменений. В этой связи любое острое изменение функции почек часто свидетельствует о тяжелом системном нарушении и является предиктором неблагоприятного прогноза. Риск ОПП возрастает при воздействии факторов, которые вызывают ОПП, или в присутствии факторов, повышающих предрасположенность к ОПП. Факторы, определяющие предрасположенность почек к повреждению, включают дегидратацию, некоторые демографические особенности, генетические факторы, острые и хронические сопутствующие заболевания, лечение. Риск возникновения ОПП определяется взаимодействием между предрасполагающими факторами и типом и продолжительностью воздействия повреждающего фактора.

Представление об отдельных «факторах риска» может оказаться полезным для предотвращения ОПП. Это особенно важно в стационарах, где наличие предрасположенности к ОПП у больных можно оценить до проведения того или иного вмешательства, например операции или применения потенциально нефротоксических средств. В соответствии с этим некоторые предрасполагающие факторы можно модифицировать, а планируемые вмешательства – отменить или адаптировать, чтобы снизить риск ОПП.

Оценка риска внебольничного ОПП отличается от оценки риска ОПП в стационарах по двум основным причинам: i) имеющаяся доказательная база по факторам риска в основном получена на основании данных из стационаров, и экстраполяция их применительно к внебольничным ситуациям сомнительна. ii) возможность вмешательства до воздействия повреждающего фактора весьма ограничена. Большинство пациентов обращаются к врачу только после перенесенного воздействия (травма, инфекция, ядовитое растение или животное). Однако все же существует возможность оценки таких больных (пусть даже и после воздействия), и идентификации тех, у кого с большей вероятностью разовьется ОПП, и кто, следовательно, нуждается в более тщательном мониторинговании и проведении общих поддерживающих мероприятий. Кроме того, выявление таких пациентов поможет избежать дополнительных повреждений. Подробнее подходы к идентификации и тактике ведения пациентов с риском ОПП обсуждаются в Приложениях С и D.

2.2.1: Мы рекомендуем разделять пациентов на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются. (1B)

2.2.2: Ведение больных должно осуществляться в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП (см. соответствующие разделы). (нет степени)

2.2.3: Следует тщательно мониторировать пациентов с риском развития ОПП, контролируя SCr и измеряя объем мочи. (нет степени). Частоту и продолжительность мониторинга следует определять индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации. (нет степени)

ОБОСНОВАНИЕ

Выделяют различные виды воздействий, которые могут привести к развитию ОПП (Таблица 6); они подробно обсуждаются в Приложении С. Тем не менее, вероятность развития ОПП при воздействии одного и того же фактора у разных индивидуумов различна. Это обусловлено влиянием целого ряда предрасполагающих факторов, которые широко варьируют от человека к человеку. Наши представления о предрасполагающих факторах (Таблица 6) основаны на многочисленных наблюдательных исследованиях, посвященных изучению различных показателей в зависимости от типа, тяжести, длительности и повторяемости воздействия. Но хотя это разнообразие данных и позволяет нам получить представление о некоторых предрасполагающих факторах, характерных для определенных популяций, возможность экстраполяции результатов на общую популяцию не очевидна.

На течение и исход ОПП влияют другие факторы, но поскольку они проявляются в контексте существующей болезни, их скорее следует рассматривать как «прогностические», а

не факторы риска, и, поэтому они отдельно обсуждаются в Приложении D. Далее – тот факт, что почти у 30% больных, у которых функция почек после ОПП полностью восстановилась, сохраняется повышенный риск ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, требует выявления факторов риска, которые позволят идентифицировать таких больных и обеспечить проведение у них своевременных профилактических мероприятий.⁵⁰⁻⁵²

Таблица 6. Причины ОПП: воздействия и предрасполагающие факторы при неспецифическом ОПП

Воздействие	Предрасполагающие факторы
Сепсис	Дегидратация или гиповолемия
Критическое состояние	Пожилой возраст
Циркуляторный шок	Женский пол
Ожоги	Принадлежность к негроидной расе
Травма	ХБП
Операции на сердце (особенно в условиях ИК)	Хронические заболевания (сердца, легких, печени)
Крупные операции (не кардиохирургические)	Сахарный диабет
Нефротоксические препараты	Злокачественные новообразования
Рентгеноконтрастные средства	Анемия
Ядовитые растения и животные	

ХБП – хроническая болезнь почек, ИК – искусственное кровообращение

Наконец, важно проводить скрининговое обследование больных, подвергшихся воздействию (такому, как например, сепсис, травма), и продолжать мониторинг пациентов с высоким риском до его исчезновения. Частота измерения SCr и сроки, в которые необходимо оценивать объем выделенной мочи, должны определяться клинической ситуацией; однако, согласно общему правилу, у госпитализированных больных с высоким риском ОПП измерять SCr необходимо как минимум ежедневно (и чаще после воздействия), а у больных в критическом состоянии, кроме того, следует мониторить объем выделяемой мочи. Во многих случаях для этого требуется катетеризация мочевого пузыря, поэтому при определении плана наблюдения также следует учитывать риск инфекции.

По результатам недавно проведенного анализа клинической практики в Великобритании, был сделан вывод, что только 50% больных с ОПП получили «полноценное» лечение. И этот показатель еще ниже (около 30%) при ОПП, развившемся во время пребывания в стационаре.⁵³ Авторы также выяснили, что среди больных, у которых ОПП возникло во время госпитализации, в 43% случаях наблюдалась недопустимая задержка в диагностике ОПП, а в 1/5 случаев развитие ОПП было предсказуемо и предотвратимо. Их рекомендации были простыми: оценивать риск ОПП в рамках первичного обследования при неотложной госпитализации и выполнять соответствующие биохимические исследования при поступлении и далее с короткими интервалами весь период пребывания в стационаре.⁵³

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо более точное определение риска развития внебольничного и госпитального ОПП.
- Необходимо более полно изучить влияние возраста на риск ОПП.
- Необходимы исследования по разработке и валидации систем по оценке риска предрасположенности к ОПП при различных ситуациях, помимо оценки при кардиохирургических вмешательствах и применении рентгеноконтрастных средств.
- Необходим полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) для определения риска ОПП при различных ситуациях, возникающих во время госпитализации, и в отношении отдаленных исходов.
- Необходимы дополнительные исследования факторов риска развития, восстановления и отдаленных исходов внебольничного ОПП, в том числе при сепсисе, травме, тропических инфекциях, укусах змей, употреблении ядовитых растений и т.п..

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение C: Определение риска.

Приложение D: Рекомендации по обследованию и общим принципам ведения больных с ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 2.3: Обследование и общие принципы ведения больных с ОПП и риском развития ОПП

Принимая во внимание ассоциацию ОПП со значительным уровнем заболеваемости и смертности, а также отсутствие специфического лечения, позволяющего добиться обратного развития ОПП, первоочередной задачей является его раннее распознавание и лечение. Действительно, идентификация больных с риском развития ОПП или с возможным ОПП (до появления клинических симптомов), вероятно, приведет к лучшему исходу, чем лечение только уже диагностированного ОПП. Подход к оценке риска обсуждался в Главе 2.2 (подробная информация представлена в Приложении С). Данная глава будет посвящена обследованию и общим принципам ведения больных с ОПП или риском ОПП (подробнее см. в Приложении D). Мы подчеркиваем значение раннего (с самой первой стадии ОПП) начала терапии у пациентов с подозрением на ОПП или только имеющих риск ОПП, которые подверглись воздействию различных факторов, обсуждаемых в Главе 2.2 и Приложении С.

Повышение риска	1	2	3
Прекращение действия всех возможных нефротоксических агентов			
Обеспечение объемного статуса и перфузионного давления			
Обеспечение функционального гемодинамического мониторинга			
Контроль креатинина плазмы крови и объема мочи			
Избегать гипергликемии			
Рассмотрение возможности применения альтернативных (рентгенконтрастным) методов диагностики			
	Неинвазивные методы обследования		
	Решение вопроса об инвазивных методах обследования		
		Изменение дозы лекарственных препаратов	
		Решение вопроса о начале ЗПТ	
		Решение вопроса о переводе больного в ОИТ	
		Избегать подключичных катетеров (по возможности)	

Рисунок 4. Тактика ведения больных в зависимости от стадии острого почечного повреждения. Штриховкой обозначен приоритет действия – интенсивность штриховки означает действия, необходимые для всех стадий, при этом градация интенсивности штриховки означает повышение приоритета. ОПП – острое почечное повреждение; ОИТ – отделение интенсивной терапии.

Несмотря на то, что большая часть последующих глав в этом руководстве посвящена специфическим аспектам ОПП, существуют общие принципы ведения, которые распространяются на всех больных, обсуждаемые здесь, а также дополнительно в Приложении D. Целью терапии ОПП является минимизация, как повреждения почек, так и осложнений, обусловленных нарушением функции почек.

- 2.3.1: Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, причем особый акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин. (нет степени)**
- 2.3.2: У пациентов с ОПП необходимо измерять SCr и объем выделяемой мочи для определения стадии (степени тяжести) почечного повреждения в соответствии с Рекомендацией 2.1.2. (нет степени)**
- 2.3.3: Ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения (см. Рис. 4) и его этиологией. (нет степени)**
- 2.3.4: Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода острого почечного**

повреждения или ухудшения течения имевшейся ранее ХБП. (нет степени)

- **Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в соответствии с Практическими Рекомендациями KDOQI по ведению ХБП (Рекомендации 7-15). (нет степени)**
- **Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития хронической болезни почек, и его следует вести в соответствии с практическими Рекомендациями KDOQI (Рекомендация 3 для пациентов с риском развития ХБП). (нет степени)**

ОБОСНОВАНИЕ

Как подчеркивалось в Главе 2.2, ОПП – не заболевание, а скорее клинический синдром, вызываемый целым рядом причин. В то время как в большей части публикаций, анализирующих эпидемиологию и клинические последствия ОПП, этот синдром интерпретируется как однородное заболевание, реальность заключается в том, что ОПП – гетерогенное состояние и часто является результатом множества воздействий. На Рисунке 5 представлен алгоритм обследования при ОПП. Подробное обсуждение обследования в клинической практике изложено в Приложении D.

Клиническая оценка при ОПП включает тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. При сборе лекарственного анамнеза необходимо учитывать прием безрецептурных препаратов и растительных лекарственных средств или легких наркотиков. Социальный анамнез должен включать сведения о возможных тропических болезнях (например, для исключения малярии), системе водоснабжения и канализации, контактах с грызунами (например, для исключения лептоспироза и ханта-вирусных инфекций). При физикальном обследовании необходимо оценивать степень гидратации, наличие симптомов острой и хронической сердечной недостаточности, инфекции и сепсиса.

Определение сердечного выброса, преднагрузки, чувствительности к преднагрузке и внутрибрюшного давления следует рассматривать в контексте соответствующей клинической ситуации. Необходимо исследовать лабораторные показатели, в том числе SCr, азот мочевины в крови, электролиты и развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов. Анализ мочи с микроскопией осадка и биохимический анализ мочи могут помочь в установлении причины ОПП. Визуализирующие исследования (особенно УЗИ) – важная часть обследования больных с ОПП. Наконец, изучается ряд биомаркеров функциональных нарушений и клеточного повреждения с целью применения для ранней диагностики, оценки риска и прогноза ОПП (подробно обсуждаются в Приложении D).

Частота и продолжительность мониторингирования определяются индивидуально в зависимости от степени риска, характера воздействия и клинического течения. Стадия является предиктором риска смерти и снижения функции почек (см. Главу 2.4). Интенсивность дальнейших мероприятий по предупреждению и лечению должна определяться в соответствии со стадией ОПП.

Поскольку четко продемонстрировано, что стадия ОПП коррелирует с ближайшими^{2,5,27,29} и даже отдаленными исходами,³¹ тактику ведения больных целесообразно определять с учетом стадии ОПП. На Рисунке 4 представлены действия, которые необходимо предпринимать у больных с ОПП. Заметьте, что у больных с повышенным риском (см. Главу 2.2 и Главу 2.4), эти действия фактически начинаются до того, как диагностировано ОПП.

Обратите внимание, что на Рисунке 4 представлены и тактика ведения, и этапы диагностики ОПП. Это сделано потому, что ответ на терапию – важная часть диагностики. Существует несколько специфических тестов для установления этиологии ОПП. Однако ответ больного на терапию (например, прекращение действия всех возможных нефротоксических средств) дает важную информацию о диагнозе.

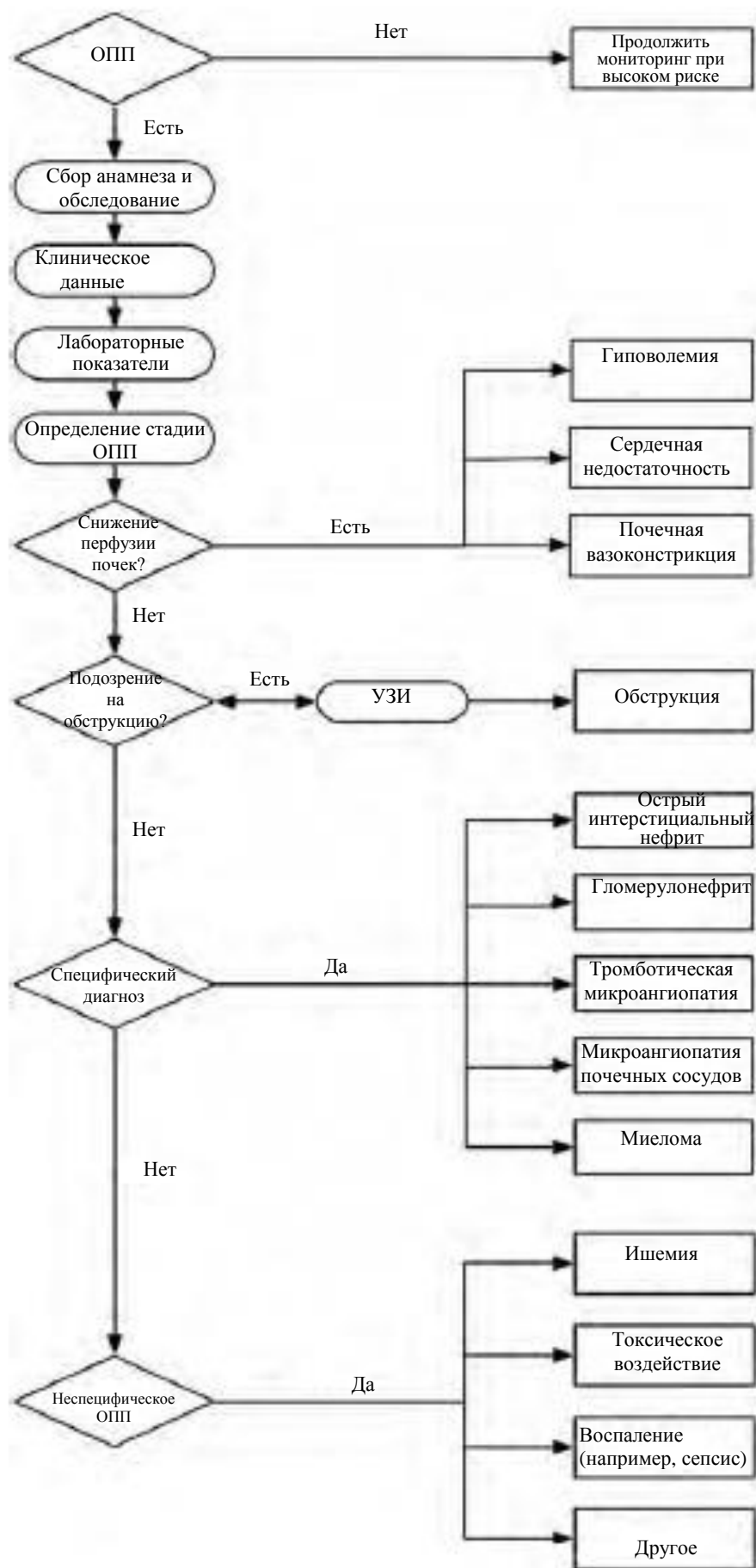


Рисунок 5. Обследование при ОПП в соответствии со стадией и причиной.

Нефротоксические препараты являются причиной ОПП у 20-30% больных. Часто другие препараты, такие как антибактериальные (например, аминогликозиды, амфотерицин), а также рентгеноконтрастные средства используются у пациентов, уже имеющих высокий риск развития ОПП (например, у больных с сепсисом в критическом состоянии). Поэтому во многих случаях трудно точно определить вклад таких препаратов в течение ОПП. Тем не менее, представляется целесообразным ограничить применение этих препаратов в тех случаях, когда это возможно, и оценивать соотношение риска развития или нарастания ОПП и риска, связанного с отказом от применения препарата. В частности следует рассматривать альтернативные методы лечения или диагностики, если они возможны.

В некоторых случаях необходимо оценить состояние гемодинамики, чтобы убедиться в наличии адекватного объема циркулирующей крови. Статические показатели (например, центральное венозное давление) далеко не так полезны, как динамические (например, вариация пульсового давления крови, наполнение нижней полой вены по УЗИ или Эхо-КГ) (также см. Приложение D).

Обратите внимание, что хотя мероприятия, перечисленные на Рисунке 4, представляют собой общие отправные точки для обследования и лечения (в зависимости от стадии ОПП), они не являются исчерпывающими или обязательными для конкретного пациента. Например, измерение объема выделенной мочи не подразумевает, что катетеризация мочевого пузыря обязательна для всех больных; необходимо оценивать соотношение риска и пользы для любой процедуры. Более того, клиницисты должны принимать решение по оказанию помощи отдельному больному с учетом общей клинической ситуации. Тем не менее, при принятии решения целесообразно учитывать стадию ОПП.

Обследование и лечение больных ОПП необходимо проводить с учетом причины и стадии ОПП, а также наличия факторов, обуславливающих дальнейшее повреждение почек, и осложнений, связанных с нарушением функции почек. Поскольку ОПП является фактором риска ХБП, важно обследовать больных с ОПП на наличие вновь выявленной или ухудшения имевшейся ранее ХБП. Если у пациента имеется ХБП, то его ведение должно осуществляться так, как подробно описано в Практических рекомендациях KDOQI по ХБП (Рекомендации 7-15). При отсутствии ХБП, следует считать, что у пациента имеется повышенный риск ХБП, и вести его в соответствии с Рекомендацией 3 Практических рекомендаций KDOQI по ХБП для больных с повышенным риском ХБП.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Крайне необходимы клинические исследования стратегии ведения больных на ранней стадии. В этих исследованиях также необходимо оценивать риски и преимущества часто применяемых методов инфузионной терапии, в том числе внутривенных растворов и диуретиков.
- Необходимы методы, позволяющие лучше оценить степень гидратации у больных в критических состояниях, а также у других госпитализированных пациентов с риском ОПП.
- Необходимы исследования по наблюдению за пациентами после выписки из стационара с целью получения более полного представления о клинических последствиях ОПП у больных с предсуществующей ХБП и без нее.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение C: Определение риска.

Приложение D: Рекомендации по обследованию и общим принципам ведения больных с ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 2.4: Клиническое применение

В этой главе подробно описано, как устанавливать клинический диагноз и определять тактику ведения на основании определения ОПП и его стадии. Определения и классификация, обсуждаемые в Главе 2.1, просты в применении у большинства больных и требуют лишь незначительной клинической интерпретации. Однако в действительности клиницисты не всегда располагают полным набором данных, а история болезни каждого отдельного пациента уникальна. Как обсуждалось в предыдущей главе, во многих случаях трудно отличить ОПП от ХБП. Кроме того, до 2/3 всех случаев ОПП развиваются до госпитализации (внебольничное ОПП). Следовательно, клиницисты могут иметь дело с больными, у которых функция почек уже снижена и в течение госпитализации скорее улучшится, чем ухудшится. Наконец, у многих пациентов показатели функции почек не с чем сравнивать, поскольку ее ранее не исследовали. В этой главе подробно рассмотрены примеры установления диагноза в разных клинических ситуациях.

Примеры применения определений ОПП

В таблице 7 приведен ряд примеров установления диагноза у больных с вероятным ОПП. В случаях А-Е был известен исходный SCr. Чтобы упростить задачу примем, что исходная расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) превышает 60 мл/мин/1,73 м², т.е. ни у кого не было предсуществующей ХБП. В случаях А-Е может быть диагностировано ОПП на основании первых двух критериев в Рекомендации 2.1.1. (документально подтвержденное повышение SCr не менее чем на 0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л) [в течение 48 ч, или повышение на 50% от предполагаемого уровня]. Обратите внимание, что диагноз ОПП может быть установлен на основании соответствия либо критерию 1, либо критерию 2 (либо критерию 3 – объему мочи) и, следовательно, случаи В, С, D и Е соответствуют критериям определения ОПП. Обратите внимание также, что диагноз может быть установлен раньше (быстрее) по критерию 1 или 2. Ранняя диагностика улучшает исход, поэтому важно устанавливать диагноз как можно скорее. Например, в случае А диагноз ОПП мог быть установлен на 2-е сутки по критерию 1, в то время как соответствие критерию 2 было достигнуто только на 3-и сутки (увеличение SCr от 1,3 до 2,0. Это именно так, поскольку эпизод ОПП начался до обращения за медицинской помощью, поэтому уровень SCr в первый день уже был повышен. Если известен уровень креатинина за 48 ч до первого дня и если этот уровень считать исходным (1,0 мг/дл или 88,4 мкмоль/л), можно диагностировать ОПП уже в первые сутки на основании критерия 2.

Таблица 7. Диагностика ОПП

Уровень креатинина в сыворотке крови мг/дл (мкмоль/л)						Диагноз ОПП?	
Случай	Исходный	День 1	День 2	День 3	День 7	Критерий 1 50% от исходного	Критерий 2 повышение ≥ 0,3 мг/дл (≥26,5 мкмоль/л) в течение ≤48 ч
А	1,0 (88)	1,3 (115)	1,5 (133)	2,0 (177)	1,0(88)	Да	Да
В	1,0 (88)	1,1(97)	1,2 (106)	1,4 (124)	1,0 (88)	Нет	Да
С	0,4 (35)	0,5 (44)	0,6 (53)	0,7 (62)	0,4 (35)	Да	Нет
Д	1,0 (88)	1,1(97)	1,2 (106)	1,3 (115)	1,5 (133)	Да	Нет
Е	1,0 (88)	1,3 (115)	1,5 (133)	1,8 (159)	2,2 (195)	Да	Да
Е	?	3,0 (265)	2,6 (230)	2,2 (195)	1,0 (88)	Да	Нет
Г	?	1,8 (159)	2,0 (177)	2,2 (195)	1,6 (141)	?	Да
Н	?	3,0 (265)	3,1 (274)	3,0 (265)	2,9 (256)	?	Нет

В случаях Е-Н исходный уровень SCr неизвестен. Повышение SCr (снижение pСКФ) в первые сутки госпитализации свидетельствует о ХБП или об ОБП без ОПП. В случае Е можно предположить (учитывая дальнейшее клиническое течение), что исходный SCr был ниже уровня SCr в 1-й день; таким образом, мы можем сделать вывод, что у больного развился эпизод ОПП. В случае Г ОПП можно диагностировать на основании критерия 2, но у пациента могла быть предсуществующая ХБП. В случае Н ни один критерий не соответствует диагнозу ОПП и имеется либо ХБП, либо ОБП без ОПП.

В примере со случаем А затронуто несколько важных проблем. Во-первых, частое мониторирование SCr у больных с повышенным риском ОПП может значительно сократить

время и повысить точность диагностики. Если бы в случае А пациент не попал под медицинское наблюдение (или не определили бы SCr) до наступления 7-х суток, то эпизод ОПП вероятно был бы пропущен. Таким образом, у больных с высоким риском ОПП или подозрением на ОПП рекомендуется часто измерять SCr (см. Главу 2.3). Вторая проблема, на которой заостряет внимание случай А, это значимость определения исходного уровня SCr. Не имея данных об исходном SCr, тем не менее, можно диагностировать ОПП на 3-ьи сутки (по критерию 2 или по критерию 1, приняв за исходный SCr значение, равное 1,3); однако наряду с промедлением в диагностике это приведет также к промедлению при определении стадии (см. Таблицу 7). На 7-й день можно предположить, что исходный уровень был не выше 1,0 мг/дл (88 мкмоль/л) и, следовательно, в случае А правильно определить стадию 2 (двукратное увеличение от референсного SCr, см. далее и Таблицу 7) на 3-й день можно было бы ретроспективно. Однако если можно использовать исходный SCr как эталон, то правильная стадия могла бы быть определена на 3-й день.

Случай В показывает, почему с помощью критерия 2 можно выявить случаи ОПП, не идентифицированные по критерию 1. Он также разъясняет, почему эти случаи необычны. Если бы SCr повысился до 1,5 мг/дл (132,6 мкмоль/л), а не до максимального значения 1,4 мг/дл (123,8 мкмоль/л), это бы также соответствовало критерию 1. Напротив, случаи С, D и даже F иллюстрируют, как при использовании критерия 2 можно пропустить случаи, идентифицированные по критерию 1. Обратите внимание, что в случае F диагноз может быть поставлен только косвенно. На 7-й день можно считать, что исходный SCr был не выше 1,0 мг/дл (88 мкмоль/л) и, следовательно, можно заключить, что пациент перенес ОПП. Однако если бы был известен исходный SCr, такой вывод можно было бы сделать уже в первые сутки.

Таблица 8. Обзор методов определения исходного значения SCr при использовании классификации RIFLE в предыдущих исследованиях

Исследование	Число больных	Много-/одноцентровое	Используемые критерии	Методы определения исходного значения SCr	% внесенных в протокол	% расчетных
Bagshaw ²⁵	120123	много-	Кр+ОМ	Вычислено по формуле MDRD	0	100
Ostermann ³⁰	41972	много-	Кр	Вычислено по формуле MDRD	0	100
Uchino ⁵	20126	одно-	Кр	Извлечено из базы данных стационара или вычислено по формуле MDRD	н/д	н/д
Bell ⁵⁴	8152	одно-	Кр+ОМ	Извлечено из базы данных стационара или вычислено по формуле MDRD	н/д	н/д
Hoste ²	5383	одно-	Кр+ОМ	Вычислено по формуле MDRD или взято исходное значение креатинина на момент поступления в зависимости от того, что было ниже	н/д	н/д
Ali ³¹	5321	много-	Кр	Извлечено из базы данных стационара или определено на момент поступления	100	0
Cruz ⁵⁵	2164	много-	Кр+ОМ	Извлечено из базы данных стационара или вычислено по формуле MDRD	78	22
Perez-Valdivieso ⁵⁶	1008	одно-	Кр	Вычислено по формуле MDRD	0	100
Kuitunen ⁵⁷	813	одно-	Кр+ОМ	Значения, полученные до операции	100	0
Coca ⁵⁸	304	одно-	Кр	самое низкое значение креатинина за первые 5 суток госпитализации	100	0
Arnaoutakis ⁵⁹	267	одно-	нд	Нд	н/д	н/д
Abosaif ⁶⁰	247	одно-	Кр+ОМ	Извлечено из базы данных стационара или определено на момент поступления	100	0
Maccariello ⁶¹	214	много-	Кр+ОМ	Извлечено из базы данных стационара или вычислено по формуле MDRD	н/д	н/д
Jenq ⁶²	134	одно-	Кр+ОМ	Измерено на момент поступления или вычислено по формуле MDRD	90	10

Кр – критерий, основанный на SCr; MDRD – Модификация диеты при заболеваниях почек; н/д – нет данных; SCr – уровень креатинина в сыворотке крови; ОМ – критерий, основанный на объеме выделенной мочи.

Приведено из: Zavada J, Hoste E, Cartin-Ceba R et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. NDT 2010; 25(12): 3911-3918 (Ref. 64) с разрешения ERA-EDTA; доступно по ссылке: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/12/3911.long>

Таблица 9. Расчет исходных значений SCr

Возраст (годы)	Чернокожие мужчины мг/дл (мкмоль/л)	Белые мужчины мг/дл (мкмоль/л)	Чернокожие женщины мг/дл (мкмоль/л)	Белые женщины мг/дл (мкмоль/л)
20-24	1,5 (133)	1,3 (115)	1,2 (106)	1,0 (88)
25-29	1,5 (133)	1,2 (106)	1,1 (97)	1,0 (88)
30-39	1,4 (124)	1,2 (106)	1,1 (97)	0,9 (80)
40-54	1,3 (115)	1,1 (97)	1,0 (88)	0,9 (80)
55-65	1,3 (115)	1,1 (97)	1,0 (88)	0,8 (71)
>65	1,2 (106)	1,0 (88)	0,9 (80)	0,8 (71)

Рассчитанная скорость клубочковой фильтрации $= 75 \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 186 \times (\text{креатинин сыворотки крови [SCr]} - 1,154 \times (\text{возраст}) - 0,203 \times (0,742 \text{ для женщин}) \times (1,210 \text{ для чернокожих}) = \exp(5,228 - 1,154 \times \ln [\text{SCr}]) - 0,203 \times \ln(\text{возраст}) - (0,299 \text{ для женщин}) + (0,192 \text{ для чернокожих})$.

Приведено из: Bellomo R, Ronco C, Kellum JA *et al.* Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. CritCare 2004; 8: R204-212 с разрешения Bellomo R *et al.*²²; доступно по ссылке: <http://ccforum.com/content/8/4/R204>

Расчет исходного уровня SCr

У многих больных с развившимся ОПП отсутствуют сведения об исходной величине SCr. Исходное значение SCr можно вычислить по формуле, выведенной на основании результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), в которой заданный уровень рСКФ равен $75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (Таблица 9).²² Подобный подход использовался во многих (но не во всех) эпидемиологических исследованиях ОПП, диагностируемого по критериям RIFLE^{2,5,25,30-32,54-63} (см. Таблицу 8), и недавно был валидирован.⁶⁴ Таким образом, большая часть имеющихся в настоящее время данных, относящихся к ОПП, диагностированному на основании критериев RIFLE, основаны на расчетном исходном значении SCr у большей части больных.

Таблица 10. Определение стадии ОПП

Случай	Уровень креатинина в сыворотке крови мг/дл (мкмоль/л)					Референсный уровень креатинина	Максимальная стадия ОПП
	Исходно	День 1	День 2	День 3	День 7		
A	1,0 (88)	1,3 (115)	1,5 (133)	2,0 (177)	1,0 (88)	1,0 (88)	2
B	1,0 (88)	1,1 (97)	1,2 (106)	1,4 (124)	1,0 (88)	1,0 (88)	1
C	0,4 (35)	0,5 (44)	0,6 (53)	0,7 (62)	0,4 (35)	0,4 (35)	1
D	1,0 (88)	1,1 (97)	1,2 (106)	1,3 (115)	1,5 (133)	1,0 (88)	1
E	1,0 (88)	1,3 (115)	1,5 (133)	1,8 (159)	2,2 (195)	1,0 (88)	2
F	?	3,0 (265)	2,6 (230)	2,2 (195)	1,0 (88)	1,0 (88)	3
G	?	1,8 (159)	2,0 (177)	2,2 (195)	1,6 (141)	?	≥1
H	?	3,0 (265)	3,1 (274)	3,0 (265)	2,9 (256)	?	?

ОПП – острое почечное повреждение.

В Таблице 9 представлены расчетные значения SCr, вычисленные на основании обратного расчета для групп больных в зависимости от возраста, пола и расы. Если неизвестно исходное значение SCr, можно использовать расчетную величину SCr (в отсутствие признаков ХБП) (см. Приложение В). К счастью при наличии в анамнезе ХБП исходный уровень SCr обычно известен. Однако, к сожалению, во многих случаях имеется недиагностированная ХБП, и, следовательно, при использовании расчетного исходного значения SCr существует риск, что будет диагностировано ОПП, в то время как пациент давно страдает ХБП. Как подробно обсуждалось в Приложении В, важно исключить наличие ХБП у больного с предполагаемым ОПП. Более того, ХБП и ОПП могут сосуществовать. Анализ всех имеющихся клинических данных (результатов лабораторных и визуализирующих исследований, данных анамнеза и физикального обследования) должен позволить и точно диагностировать оба состояния, и точно оценить исходный уровень SCr. Важно, что за исключением некоторых случаев гемодилюции вследствие массивной инфузионной терапии при реанимации (обсуждается далее), наиболее низкое значение SCr, полученное за время госпитализации, как правило, равно или выше исходного. Это значение SCr следует учитывать при постановке диагноза (и определения стадии) ОПП. Например, если бы в случае А исходный уровень SCr был неизвестен, то диагноз ОПП можно было бы установить на основании значения SCr, вычисленного по формуле MDRD

(Таблица 9). Если бы в случае А пациентом была 70-летняя женщина европеоидной расы без ХБП на момент обследования и по анамнезу, исходный уровень SCr был бы равен 0,8 мг/дл (71 мкмоль/л), а диагноз ОПП можно было бы установить уже на первые сутки (критерий 1: увеличение SCr $\geq 50\%$ от исходного уровня). Однако если бы пациентом был 20-летний мужчина негроидной расы, исходное расчетное значение SCr составило бы 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). Поскольку SCr на момент поступления ниже, он считается исходным SCr до 7 дня, когда возвратится к своему истинному значению, и это значение может быть принято за исходное. Эти динамические изменения в интерпретации не наблюдались в эпидемиологических исследованиях, при проведении которых имелись все необходимые показатели, но часто встречаются в клинической практике. Обратите внимание, что в случае Н возможен только один способ диагностики ОПП (по критерию SCr) – использование расчетного значения SCr.

Примеры применения стадирования ОПП

После установления диагноза ОПП следующим шагом является определение его стадии (Рекомендация 2.1.2). Как и для установки диагноза, для определения стадии необходимо знать исходное значение SCr (если используются критерии, основанные на SCr). Это исходное значение SCr становится референсным (точкой отсчета) при установлении стадии. В Таблице 10 представлены максимальные стадии для каждого случая, описанного в Таблице 7. Определение стадии в случае А описано выше. Максимальная стадия в этом случае – 2, поскольку референсное значение SCr равнялось 1,0 мг/дл (88 мкмоль/л), а максимальный уровень креатинина составил 2,0 мг/дл (177 мкмоль/л). Если бы референсное значение SCr было 0,6 мг/дл (53 мкмоль/л), максимальная стадия была бы 3. В случае F стадию определяли по наиболее низкому значению SCr (1,0 мг/дл [88 мкмоль/л]), которое рассматривали в качестве референсного. Безусловно, фактическое исходное значение в этом случае могло бы быть ниже, но это не повлияло бы на стадирование, поскольку имеющиеся нарушения уже соответствовали стадии 3. Обратите внимание, что если бы этим пациентом в данном случае был 35-летний мужчина европеоидной расы, его исходный SCr, рассчитанный по формуле MDRD, составил бы 1,2 мг/дл (106 мкмоль/л) (Таблица 9), и тогда стадия на момент госпитализации (в 1-е сутки) была бы классифицирована как стадия 2. Однако поскольку к 7-м суткам показатель SCr у него вернулся к значению, равному 1,0 мг/дл (88 мкмоль/л), было бы возможно пересмотреть стадию, определив ее как стадию 3. Поскольку функция почек у него восстановилась, присвоение стадии 2 и 3 в таком случае не принципиально с точки зрения тактики ведения. С другой стороны, точное определение стадии ОПП может быть важным для планирования интенсивности последующего наблюдения и оценки будущего риска.

Обратите внимание, что в случаях G и H стадию можно определить, только если известно референсное значение SCr. В случае G степень тяжести может быть легкой (стадия 1), если исходный SCr равен самому низкому значению SCr на 7-е сутки. С другой стороны, если бы пациентом была 70-летняя женщина европеоидной расы без ХБП (на момент обследования или в анамнезе), референсное значение SCr, соответствующее расчетному исходному значению (Таблица 9), составило бы 0,8 мг/дл (71 мкмоль/л). В этом случае тяжесть ОПП в первые сутки уже соответствовала бы стадии 2.

Объем мочи vs SCr

И объем мочи и SCr используются в качестве показателей острых изменений СКФ. Теоретическое преимущество показателя объема мочи над SCr – скорость появления признака. Например, если бы СКФ внезапно упала до нуля, повышение SCr невозможно было бы выявить раньше, чем через несколько часов, тогда как объем выделяемой мочи изменился бы немедленно. Вместе с тем, в отличие от SCr, об использовании показателя объема мочи для диагностики и определения стадии известно мало, поскольку административные базы данных, как правило, не включают сведения об объеме мочи (его часто даже не измеряют, особенно вне ОИТ). Однако в исследованиях, в которых для диагностики ОПП использовали и SCr, и объем выделяемой мочи, заболеваемость оказалась выше, что свидетельствует о том, что при использовании только SCr можно пропустить много случаев ОПП. Использование такого

критерия как объем мочи (критерий 3) позволит также снизить число случаев, когда критерии 1 и 2 не совпадают (случаи В, С, D и F в Таблице 7), так как многие из таких случаев могут быть классифицированы с помощью критерия, основанного на объеме мочи.

Сроки установления диагноза и определения стадии

Цель определения сроков для диагностики ОПП заключается в прояснении значения слова «острый». Заболевание, приводящее к изменению SCr на протяжении многих недель не является ОПП (хотя и может иметь большое клиническое значение: см. Приложение В). В контексте данных Рекомендаций ОПП определяется как процесс, приводящий к повышению SCr на 50% в течение одной недели или на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов (Рекомендация 2.1.1). Важно, что нет четкой договоренности относительно того, когда именно этот промежуток времени в 1 неделю или в 48 часов происходит. Недвусмысленно заявляется, что это не должна быть первая неделя или первые 48 часов госпитализации или пребывания в ОИТ. Кроме того, «временное окно» не связывается с продолжительностью воздействия провоцирующего фактора. Например, у больного длительность сепсиса может составлять 2 недели, но ОПП разовьется только на 2-й неделе. Важно, что срок 1 неделя или 48 часов необходимы для диагностики ОПП, а не для определения стадии. Определение стадии может происходить в течение всего эпизода ОПП, например, если у больного в течение 5 дней SCr повысился на 50%, а в конечном счете к 3 неделе отмечено трехкратное увеличение, то следует диагностировать ОПП и окончательную стадию определить как стадию 3.

Как и для любых клинических критериев, сроки для диагностики ОПП в определенной мере условны. Например, заболевание, при котором SCr в течение 2 недель повысился на 50%, не будет соответствовать диагностическим критериям ОПП, даже если в конечном счете приведет к полной утрате функции почек. Таким же образом медленный процесс, приводящий к неуклонному повышению SCr в течение 2-х недель, а затем – к быстрому нарастанию SCr на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов, должен быть классифицирован как ОПП. Таковы неизбежные погрешности классификаций любых болезней. Однако есть один вариант развития событий, который заслуживает особого внимания: пациент с повышением SCr на момент обращения. Как уже обсуждалось, для диагностики ОПП необходимо второе значение SCr (для сравнения). Таким значением может быть второе измерение SCr, полученное в пределах 48 ч, и если оно на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) выше, чем первое значение, то можно диагностировать ОПП. Или же в качестве второго значения SCr можно рассматривать исходное значение SCr, которое было известно ранее или рассчитано по формуле MDRD (см. Таблицу 9). Однако при этом возникают два затруднения. Во-первых, за какой срок до текущего эпизода должно быть ретроспективно выяснено исходное значение, чтобы оно было валидным, и во-вторых, как можно сделать заключение об «остроте», если мы видим больного впервые?

Обе эти проблемы требуют комплексного подхода, а также клинической оценки. В целом, у пациентов без ХБП оправдано допускать, что уровень SCr является стабильным в течение нескольких месяцев и даже лет, поэтому предыдущие значения SCr, полученные за 6 месяцев или даже за год, могли бы обоснованно отражать исходный преморбидный уровень. Однако у больных с ХБП и медленным ростом SCr в течение нескольких месяцев может оказаться необходимым экстраполировать исходный SCr на основании данных предшествующих исследований. С учетом предполагаемой остроты особенно важно охарактеризовать течение заболевания, которое рассматривается как причина ОПП. Например, у больного с лихорадкой и кашлем, сохраняющимися в течение 5 дней, и инфильтративными изменениями в легких при рентгенографии, имеются основания предполагать, что клиническое состояние является острым. Если окажется, что $SCr \geq 50\%$ от исходного уровня, это соответствует определению ОПП. И, напротив, у больного с повышением SCr при отсутствии какого-либо острого заболевания или воздействия нефротоксических веществ для постановки диагноза ОПП потребуются доказательства наличия какого-либо острого процесса. Для подтверждения остроты заболевания большое значение имеют доказанные изменения SCr.

Клиническая оценка

Несмотря на то, что определение и классификация, обсуждаемые в Главе 2.1, служат основой

для установления клинического диагноза ОПП, они не могут заменить собой клиническую оценку. Несмотря на то, что подавляющее большинство случаев будет соответствовать как диагностическим критериям ОПП, так и клинической оценке, ОПП все еще остается клиническим диагнозом – не все случаи ОПП впишутся в предложенные определения и не все случаи, соответствующие определению, следует диагностировать как ОПП. Однако такие исключения должны быть крайне редкими.

Псевдо-ОПП. Как и при других клинических диагнозах, устанавливаемых на основании результатов лабораторных исследований (как например, гипонатриемия), клиницист должен интерпретировать лабораторные данные осторожно, с учетом клинической ситуации. Наиболее очевидный пример: лабораторные ошибки или ошибки при выдаче результатов. Ошибочные лабораторные значения, разумеется, нельзя использовать при диагностике заболевания, а «подозрительные» результаты всегда необходимо проверять. Другой пример, когда два значения SCr получены в разных лабораториях. Несмотря на то, что коэффициент вариации для SCr очень низок (<5%) при различных методах определения в клинике, вариабельность (расхождение результатов) между различными лабораториями может оказаться значительно выше, хотя вряд ли достигнет 50%. Принимая во внимание, что для диагностики ОПП по SCr, всегда используют как минимум 2 значения, вариации и расхождения еще больше возрастают – коэффициент вариации для сравнения двух лабораторных тестов равен квадрату корня из суммы квадратов каждого коэффициента. Хотя международная стандартизация измерений SCr в значительной степени устранила межлабораторные расхождения в будущем, необходимо соблюдать осторожность при интерпретации лабораторных значений, полученных в разных лабораториях. Более того, суточные колебания уровня SCr могут достигать 10% за счет различий диеты и физической активности. И наконец, на уровень измеренного креатинина могут влиять эндогенные (например, билирубин, аскорбиновая кислота, мочевая кислота) и экзогенные хромогены, а также лекарственные средства (например, цефалоспорины, триметоприм, циметидин). Таким образом, кумулятивный эффект этих различных факторов, влияющих на точность, расхождения и биологическую вариабельность, может достигать уровня, который скажется на диагностике ОПП. Аналогичная проблема существует и в отношении объема мочи. В частности, вне ОИТ объем мочи часто не измеряется, и данные о количестве выделенной мочи могут оказаться неточными, особенно у пациентов без катетера. Наконец, как обсуждалось в Главе 2.1, критерий объема мочи, основанный на массе тела, приведет к тому, что некоторые больные с сильно выраженным ожирением будут подходить под определение ОПП при отсутствии у них каких-либо нарушений со стороны почек. При интерпретации таких данных всегда необходимо учитывать клиническую ситуацию.

Атипичное ОПП. Дополнительная проблема, помимо псевдо-ОПП, ситуация, когда случай ОПП не соответствует критериям определения. Такие случаи необходимо дифференцировать от состояний, при которых данные просто отсутствуют (обсуждалось выше), и относить к ситуациям, при которых имеющиеся данные не заслуживают доверия. Например, больной может получать очень большое количество внутривенных растворов, так что SCr окажется ложно пониженным.⁶⁵ Аналогично, массивные переливания крови приведут к тому, что SCr отразит в большей степени функцию почек донора, чем пациента. Однако в таких случаях редко обходится без развития олигурии, и, следовательно, у большинства больных ОПП будет диагностировано даже при отсутствии повышения SCr. Тем не менее, клиницист должен знать о возможности ложного понижения SCr вследствие переливания большого объема жидкости или массивных гемотрансфузий, когда даже при нормальном значении SCr нельзя исключить ОПП. Изменения продукции креатинина также хорошо известны при таких состояниях, как распад мышечной ткани, при котором продукция увеличивается, и при атрофии мышц (в том числе, при тяжелых заболеваниях печени), когда продукция снижена. Продукция креатинина также может снижаться при сепсисе,⁶⁶ вероятно, вследствие снижения мышечной перфузии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение В: Подходы к диагностике при нарушении функции и структуры почек.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 2.5: Диагностический подход к нарушениям функции и структуры почек

Определение ОПП, ХБП и ОБП

Определения «острое почечное повреждение» и «хроническая болезнь почек» были сформулированы отдельными Рабочими Группами в соответствии с различными критериями. Каждое определение основывалось на изменениях функции или структуры почек. ОПП и ХБП имеют множество причин, каждая из которых может вызывать изменения функции или структуры почек, не соответствующие критериям ОПП или ХБП. Тем не менее, пациенты с такими заболеваниями и состояниями могут нуждаться в медицинской помощи для восстановления функции почек и обратного развития структурных нарушений, и во избежание неблагоприятных последствий. Единая и систематизированная терминология позволила бы расширить представления и обмен информацией об этих заболеваниях и нарушениях, а также повысить качество оказания медицинской помощи, исследований и состояния здоровья населения. В этой связи с целью обеспечения интегрированного клинического подхода к больным с функциональными и структурными изменениями почек Рабочая группа предложила рабочее определение «острые болезни почек» (ОБП).

В Таблице 11 сравниваются определения ОПП, ХБП и ОБП. Кроме того, мы включили рабочее определение «нет известной болезни почек» (НБП) для случаев, не соответствующих этим критериям, с учетом того, что для определения объема обследования, необходимого для диагностики изменений структуры и функции почек, требуется клиническая оценка. В следующих разделах мы подробно остановимся на каждом компоненте этих определений.

Таблица 11. Определения ОПП, ХБП и ОБП

	Функциональные критерии	Структурные критерии
ОПП	Повышение SCr на 50% в течение 7 дней <i>ИЛИ</i> Повышение SCr на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 2-х дней <i>ИЛИ</i> Олигурия	Критерии отсутствуют
ХБП	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² > 3 месяцев	Повреждение почек > 3 месяцев
ОБП	ОПП <i>ИЛИ</i> СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² < 3 месяцев <i>ИЛИ</i> Снижение СКФ ≥ 35% или повышение SCr > 50% в течение < 3 месяцев	Повреждение почек < 3 месяцев
НБП	СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² Стабильный SCr	Повреждение отсутствует

СКФ измеряют или рассчитывают по формуле. При ОПП расчетная СКФ не настолько точно соответствует измеренной СКФ, как при ХБП. О повреждении почек судят по результатам морфологического исследования, показателям анализов крови и мочи, на основании визуализирующих методов, а также – для ХБП – на основании наличия у пациента почечного трансплантата. НБП говорит об отсутствии функциональных или структурных критериев, соответствующих определениям ОПП, ОБП или ХБП. У отдельных пациентов необходимость и объем дополнительного обследования, требующегося для оценки функции и структуры почек, определяется клинической ситуацией. ОБП – острые болезни почек; ОПП – острое почечное повреждение; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НБП – нет известной болезни почек; SCr – уровень креатинина в сыворотке крови.

СКФ и SCr

ХБП, ОБП и ОПП диагностируются на основании показателей, отражающих функцию почек. В Таблице 12 представлены примеры диагностики этих заболеваний в зависимости от СКФ и разной степени повышения SCr.

Чтобы наглядно продемонстрировать взаимосвязь между изменениями SCr и pСКФ, мы смоделировали изменения pСКФ, которые могли бы быть результатом изменений SCr, соответствующим определению ОПП по KDIGO, в когортах больных Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration («Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек»).^{67,68} На Рисунке 6 изображена взаимосвязь данных изменений pСКФ с определением и стадиями ОПП. Не у всех пациентов с ОПП можно было бы диагностировать ОПП на основании критерия, основанного на pСКФ.

Алгоритм диагностики, основанный на СКФ/ SCr

На Рисунке 7 представлен алгоритм диагностики, основанный на последовательном подходе к трем вопросам: i) Снижена ли СКФ или повышен ли SCr (в соответствии с критериям в Таблице 12)?; ii) Повышается ли SCr или снижается СКФ (в соответствии с критериями в Таблице 12)?; и iii) Разрешились ли снижение СКФ или повышение SCr через 3 месяца? В зависимости от того, были ли ответы на эти последовательные три вопроса «да» или «нет», можно идентифицировать все комбинации при диагностике ОПП, ОБП и ХБП. В данном разделе мы рассматриваем этот алгоритм и демонстрируем его применение для классификации больных с острыми и хроническими заболеваниями почек в двух ранее упомянутых когортах.

Таблица 12. Примеры ОПП, ХБП и ОБП в зависимости от СКФ и повышения SCr

Исходная СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Повышение SCr в течение 7 последовательных дней	СКФ в течение следующих 3 месяцев	Диагноз
>60	>1,5 x	Н/Д	ОПП
>60	<1,5 x	< 60	ОБП без ОПП
>60	< 1,5 x	> 60	НБП

Исходная СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Изменение SCr в течение 7 последующих дней	СКФ в течение следующих 3-х месяцев	Диагноз
<60	> 1,5 x	Н/Д	ОПП+ХБП
<60	<1,5 x	Снизилась на > 35%	ОБП без ОПП+ХБП
<60	<1,5 x	Снизилась на < 35%	ХБП

СКФ измеряют или рассчитывают по формуле. При ОПП расчетная СКФ не настолько точно соответствует измеренной СКФ, как при ХБП.

ОБП – острая болезнь почек; ОПП – острое почечное повреждение; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НБП – нет известной болезни почек; SCr – уровень креатинина в сыворотке крови.

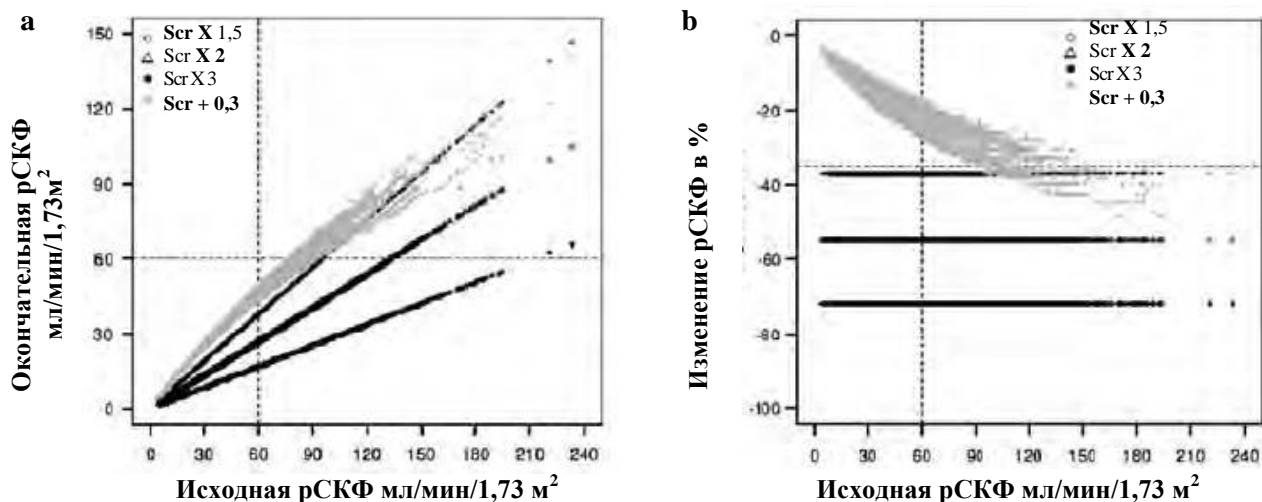


Рисунок 6. Изменения рСКФ и окончательная рСКФ, соответствующая определению и стадиям ОПП по KDIGO в когортах Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. На рисунках (a) и (b) показана окончательная рСКФ и процент изменения рСКФ соответственно, согласующиеся с определением и стадиями ОПП по KDIGO. Горизонтальная линия на рисунках а и б обозначает пороговое значение для ОБП (<60 мл/мин/1,73 м² и снижения СКФ > 35% от исходной соответственно). Точки над горизонтальной линией обозначают субъектов, соответствующих критериям диагностики ОПП, основанным на SCr, но не критериям, основанным на рСКФ. ОБП – острая болезнь почек; ОПП – острое почечное повреждение; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; KDIGO – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes); SCr – уровень креатинина в сыворотке крови. (LesleyInker, частное сообщение)

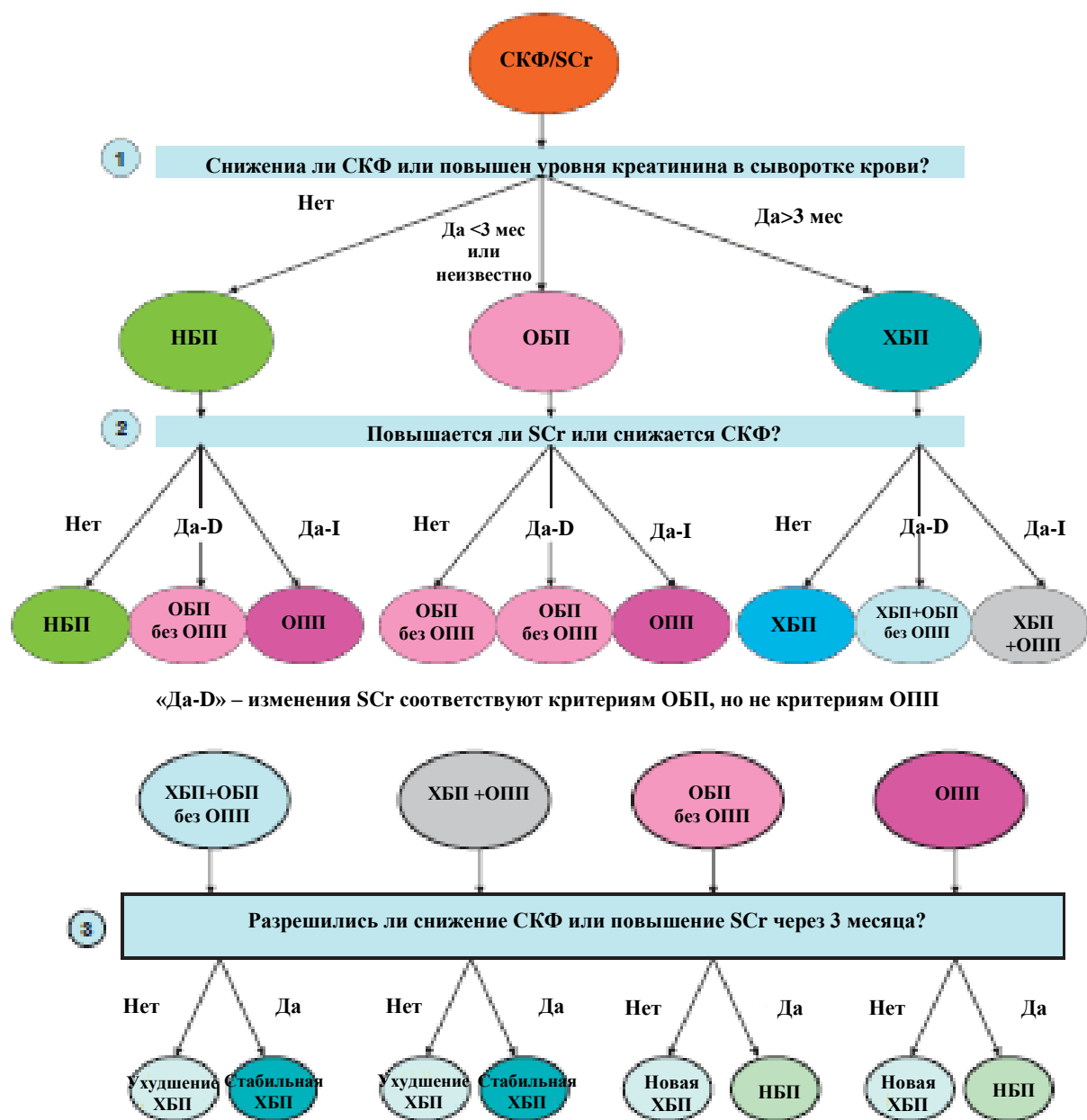


Рисунок 7. Алгоритм диагностики, основанный на показателях GFR/SCr. Описание см. в тексте. ОБП – острая болезнь почек; ОПП – острое почечное повреждение; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НБП – нет известной болезни почек; SCr – уровень креатинина в сыворотке крови.

Для ответа на Вопрос 1 необходимо установить учетные показатели СКФ и SCr, а также показатели за 3 предыдущих месяца. Учетными показателями СКФ/SCr можно считать любые параметры СКФ или SCr в течение периода наблюдения. Ответ на этот вопрос позволяет разделить больных на три группы: НБП, ОБП и ХБП. Для ответа на Вопрос 2 необходимо повторно определить функцию почек после установления учетных показателей СКФ или SCr. Ответ «Нет» говорит о том, что динамика SCr или СКФ после определения учетного показателя не соответствует критериям ОПП или ОБП. Ответ «Да-D» указывает, что повышение SCr и снижение СКФ соответствует критериям ОБП, но не ОПП; ответ «Да-I» – что повышение SCr соответствует критерию ОПП. Чтобы ответить на Вопрос 3, необходимо повторно оценить СКФ и/или SCr через 3 месяца после определения учетного показателя. Ответ «Да» означает, что СКФ >60 и свидетельствует об НБП. Ответ «Нет» говорит о том, что СКФ < 60 и, в зависимости от предыдущего уровня СКФ, указывает на стабильное течение, возникновение *de novo* или ухудшение течения ХБП.

Олигурия как показатель функции почек

Несмотря на то, что диурез сам по себе – недостаточно хороший показатель функции почек, олигурия, как правило, отражает снижение СКФ. Если СКФ в норме (около 125 мл/мин, что у взрослого человека с массой тела 70 кг соответствует примерно 107 мл/кг/ч), то уменьшение объема выделяемой мочи $< 0,5$ мл/кг/ч должно отражать реабсорбцию более 99,5% гломерулярного фильтрата. Столь выраженная стимуляция канальцевой реабсорбции обычно сопровождается нарушениями кровоснабжения, ассоциированными со снижением СКФ. Олигурия при нормальной СКФ наблюдается редко и, как правило, связана с нарушением баланса электролитов и повышением SCr , достаточным для соответствия критериям ОПП. Следовательно, если значения СКФ и SCr в норме и остаются стабильными в течение 24 ч, обычно нет необходимости измерять диурез, чтобы оценить функцию почек.

В принципе олигурия (как она определяется критериями для диагностики ОПП) может наблюдаться в отсутствие снижения СКФ. Например, при низком потреблении жидкости и электролитов объем мочи может снизиться до менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч или менее 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч. С другой стороны, даже выраженное снижение СКФ при ХБП обычно не приводит к олигурии, если еще не начат диализ.

Как описано в Главе 2.1, пороговые значения диуреза, используемые для диагностики ОПП, определены эмпирически и обоснованы в меньшей степени, чем пороговые значения повышения SCr . Диагностические мочевые показатели, например концентрация в моче натрия и креатинина, а также фракционная реабсорбция натрия и мочевины, остаются полезными для дифференциальной диагностики причин ОПП, но не используются для установления диагноза (см. Приложение D).

Таблица 13. Маркеры повреждения почек при ОБП и ХБП

Маркеры	ОБП	ХБП
Морфологическое исследование	X	X
<i>Показатели в анализе мочи</i>		
Эритроциты/эритроцитарные цилиндры	X	X
Лейкоциты/лейкоцитарные цилиндры	X	X
Клетки канальцевого эпителия/цилиндры	X	X
Мелкие и крупные зернистые цилиндры	X	X
Белок	X	X
Показатели в анализе крови (канальцевые синдромы)	X	X
<i>Изменения при визуализирующих исследованиях</i>		
Увеличение размеров почек	X	X
Уменьшение размеров почек	—	X
Разные размеры почек	—	X
Гидронефроз	X	X
Кисты	X	X
Конкременты	X	X
Трансплантация почки в анамнезе	—	X

Для диагноза ОПП наличия признаков повреждения почек не требуется. При ОПП признаки повреждения почек не служат основанием для отдельного диагноза ОБП. ОБП – острая болезнь почек; ХБП – хроническая болезнь почек.

Повреждение почек

В Таблице 13 описаны показатели, свидетельствующие о повреждении почек при ОБП и ХБП. Повреждение почек наиболее часто выявляется с помощью анализов мочи и визуализирующих исследований. Большинство признаков и отклонений, выявляемых при визуализации, могут свидетельствовать либо об ОБП, либо о ХБП в зависимости от длительности персистирования нарушения. Одно важное исключение – маленькие почки (одна или обе), свидетельствующие о

ХБП, что будет отдельно обсуждаться ниже. Повреждение почек не является критерием ОПП, однако может присутствовать. Выявление в моче клеток канальцевого эпителия и крупных зернистых цилиндров, часто пигментированных (описываются как «грязно-коричневые» цилиндры), помогает дифференцировать причины ОПП, но не входит в диагностические критерии.

Маленькие размеры почек как маркер почечного повреждения

Истончение коркового вещества считают характерным признаком ХБП и часто рассматривают в качестве специфического диагностического симптома ХБП. Размеры почек в большинстве случаев оценивают при УЗИ. В исследовании 665 здоровых добровольцев⁶⁶ медиана длины левой почки составила 11,2 см, правой – 10,9 см. Размер почек уменьшался с возрастом (почти целиком за счет снижения толщины паренхимы). Самые низкие значения 10-х перцентилей длины левой и правой почек у лиц в возрасте 30 лет составили примерно 10,5 см и 10,0 см соответственно по сравнению с 9,5 см и 9,0 см соответственно у лиц в возрасте 70 лет.

Таблица 14. Комплексный подход к интерпретации параметров функции и структуры почек для диагностики ОПП, ОБП и ХБП

Диагноз	Параметры			
	СКФ/ SCr	Олигурия	Повреждение почек	Маленькие размеры почек
ОПП	X	X		
ОБП	X		X	
ХБП	X	X	X	X

X указывает на то, что показатель может приниматься во внимание при установлении диагноза.

ОБП – острая болезнь почек; ОПП – острое почечное повреждение; ХБП – хроническая болезнь почек

Комплексный подход к диагностике ОПП, ОБП и ХБП

Во всех случаях, когда у пациентов имеются нарушения функции или структуры почек, необходимо осуществлять клиническую оценку ситуации. Рабочая группа полагает, что диагностический подход должен начинаться с определения СКФ и SCr. Однако точно оценить функцию и структуру почек без исследования маркеров почечного повреждения (в том числе, анализа мочи, микроскопии осадка мочи и визуализирующих исследований) невозможно. В Таблице 14 представлен комплексный подход к диагностике, основанный на оценке состояния функции и структуры почек. В зависимости от интерпретации каждого показателя по отдельности может быть установлен клинический диагноз (обозначен «X»).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение D: Рекомендации по обследованию и общим принципам ведения больных с ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Раздел 3: Профилактика и лечение ОПП

Глава 3.1: Мониторирование и поддержание параметров гемодинамики с целью предотвращения и лечения ОПП

Как обсуждалось в Главе 2.3 и Приложении D, у больных с ОПП, а также с высоким риском развития ОПП, необходимо внимательно следить за состоянием гемодинамики. Это обусловлено в первую очередь тем, что гипотензия вызывает снижение почечного кровотока и, если она тяжелая или длительная, может привести к повреждению почек. Во-вторых, поврежденные почки утрачивают способность к ауторегуляции почечного кровотока – того механизма, который поддерживает относительно постоянный кровоток несмотря на колебания АД более определенного уровня (в среднем около 65 мм рт. ст.).

Контроль АД и сердечного выброса требует тщательного подбора доз вводимых растворов и вазоактивных препаратов. При дефиците объема циркулирующей крови (ОЦК) вазопрессоры могут еще более снизить кровоток в тканях. И, напротив, у больных с ОПП повышен риск перегрузки объемом (см. Главу 3.2), и продолжительное восполнение объема жидкости, несмотря на уже имеющееся повышение внутрисосудистого объема, может приносить вред. Растворы и вазоактивные препараты следует применять осторожно и в соответствии с результатами мониторинга показателей гемодинамики. Оценка и мониторинг показателей гемодинамики обсуждаются в Приложении D.

В данной главе будет обсуждаться лечение, направленное на коррекцию нарушений гемодинамики. Существующие методы лечения гипотензии включают введение растворов, вазопрессоров, а также протоколы, объединяющие эти методы, с целью воздействия на гемодинамику. Имеется большое количество литературы по данному вопросу, и более полные сведения читатель найдет в различных обзорах и руководствах, посвященных интенсивной терапии и нефрологии.⁷⁰⁻⁸¹

Растворы

3.1.1: При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП, в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема мы предлагаем использовать главным образом изотонические растворы кристаллоидов, а не растворы коллоидов (альбумин или крахмал). (2B)

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на то, что гиповолемия считается значимым фактором риска развития ОПП, отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых бы непосредственно сравнивалась роль растворов по сравнению с плацебо в предотвращении ОПП, за исключением случаев контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) (см. Главу 4.4). Считается, что оптимизация гемодинамического статуса и восполнение любой степени дефицита жидкости окажет положительное влияние на функцию почек, поможет минимизировать дальнейшее распространение повреждения почек и может потенциально способствовать восстановлению после ОПП и минимизации любых остаточных функциональных нарушений. ОПП представляет собой континуум объем-зависимого и объем-независимого ОПП (Рисунок 8)^{78,82}; большие многоцентровые исследования показали, что положительный водный баланс является важным фактором, ассоциированным с повышенной 60-дневной смертностью^{78,83,84}.

Количество и тип растворов, которые следует применять для регидратации у больных в критических состояниях, остаются предметом споров. Данные Рекомендации посвящены в основном выбору типа растворов (коллоидных vs. кристаллоидных) для предотвращения и лечения ранней стадии ОПП. Тремя основными конечными точками в анализируемых исследованиях были влияние на смертность, потребность в ЗПТ и, по возможности, частота развития ОПП. Несмотря на большое количество сравнительных исследований применения различных растворов с целью регидратации, работы, в которых не анализировались исходы ОПП, не вошли в систематический обзор в этих Рекомендациях. В Таблице 1 Приложения

суммированы РКИ, в которых оценивали эффективность растворов крахмала для предотвращения ОПП.

Альбумин или раствор натрия хлорида

Роль физиологии альбумина у пациентов в критических состояниях, а также доводы «за» и «против» применения альбумина у больных с гипоальбуминемией недавно подробно обсуждалась.⁸⁵ Результаты исследования SAFE (Saline vs. Albumin Fluid Evaluation) – РКИ, сравнивавшего применение 4% раствора человеческого альбумина и 0,9% (физиологического) раствора натрия хлорида у больных в ОИТ, продемонстрировали, что введение альбумина с целью регидратации безопасно, хотя и не более эффективно, чем применение физиологического раствора (в большинстве центров применение изотонического раствора хлорида натрия является стандартом терапии). Кроме того, в исследовании SAFE не было выявлено различий в почечных исходах, по крайней мере – что касается потребности в ЗПТ и ее продолжительности.⁸⁶ В этом двойном «слепом» исследовании было отмечено, что больные в группе альбумина получали исследуемой жидкости на 27% меньше по сравнению с группой физиологического раствора (2247 мл vs. 3096 мл), а общая задержка жидкости у них была примерно на 1 л меньше⁸⁶. Более того, очень малое число больных в данном исследовании получали большие объемы для регидратации (> 5 л), следовательно, результаты нельзя экстраполировать на всех пациентов. Рабочая группа отмечает, что хотя изотонические кристаллоидные растворы могут применяться в качестве начальной терапии при дефиците внутрисосудистого объема, коллоидные растворы по-прежнему играют важную роль у пациентов, нуждающихся в дополнительном введении жидкости.



Рисунок 8. Концептуальная модель развития и клинического течения ОПП. Концепция ОПП включает как объем-зависимые, так и объем-независимые состояния. Это не взаимоисключающие состояния, и больной может переходить из одного состояния в другое. Время отмечено по оси x; рисунок отражает сужение «терапевтического окна» в зависимости от развития повреждения и ухудшения функции почек. Биомаркеры, характеризующие повреждение и нарушение функции почек, начинают появляться при ухудшении состояния, но традиционные маркеры функции (например, азот мочевины и креатинин) отстают от предполагаемых «чувствительных» маркеров повреждения почек. Смертность возрастает по мере ухудшения функции почек. ОПП – острое почечное повреждение. Воспроизведено из: Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, *et al.* Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 962-967 с разрешения Американского общества нефрологов,⁸² предоставлено Центром по проверке авторских прав (США), Inc.; доступно по ссылке <http://cjasn.asnjournals.org/content/3/4/962.long>

Гидроксиэтилкрахмал vs раствор натрия хлорида

Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) – относительно недорогой заменитель человеческого альбумина, наиболее часто используемый для коррекции гиповолемии. Существуют различные препараты ГЭК, которые отличаются по концентрации, средней молекулярному весу (МВ), молярному замещению и замещению гидроксильных групп гидроксиэтиловыми. Средний МВ различных препаратов ГЭК варьирует от 70000 до 670000 Да. Влияние растворов на коллоидное осмотическое давление в значительной степени зависит от концентрации коллоидных частиц в растворе; например, 6% раствор ГЭК является изоонкотическим, а 10% раствор ГЭК – гиперонкотическим. Количество гидроксиэтиловых групп на молекулу глюкозы

характеризуется показателем молярного замещения и варьирует от 0,4 (тетракрахмал) до 0,7 (гептакрахмал). Соответственно растворы ГЭК с молярным замещением 0,5 или 0,6 называются «пентакрахмалами» или «гексакрахмалами». Совсем недавно появились также новые тетракрахмалы (ГЭК 130/0,4 и ГЭК 130/0,42).⁸⁷ Крахмалы с высоким молярным замещением могут ухудшать свертывание крови за счет снижения концентрации фактора VIII: VIIIc и фактора фон Виллебранда. Кроме того, они могут влиять на активность тромбоцитов за счет блокады гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитарных рецепторов фибриногена. Более мелкие молекулы крахмала и крахмалы с меньшим молекулярным замещением на коагуляцию практически не влияют⁸⁸.

Помимо отрицательного влияния на свертывание крови, проблемой оказалось нарушение функции почек, ассоциированное главным образом с применением гипертонических ГЭК. Гипертонические ГЭК могут приводить к развитию патологического состояния, известного как «осмотический нефроз», при котором возможно нарушение функции почек⁸⁹. Было рекомендовано даже «избегать применения ГЭК в ОИТ и в периоперационном периоде» (резюме по этому спорному вопросу см. в работах Saint-Aurin и соавт.⁹⁰ и Vincent⁹¹).

Первое крупное рандомизированное исследование у пациентов с сепсисом сравнивало ГЭК 200/0,60-0,66 с желатином и выявило большую частоту развития ОПП в группе ГЭК при отсутствии различий в выживаемости⁹². Спорные моменты этого исследования касаются более высоких исходных значений SCr в группе ГЭК, небольшого размера выборки и короткого периода наблюдения, составившего 34 дня. В исследовании VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis – эффективность объемного замещения и инсулинотерапии при тяжелом сепсисе)⁹³ пациенты с тяжелым сепсисом были рандомизированы в группы терапии гипертоническим (10%) раствором низкомолекулярного ГЭК (ГЭК 200/0,5) или изотоническим модифицированным лактированным раствором Рингера. В группе ГЭК средняя кумулятивная доза составила 70,4 мл/кг массы тела. Смертность достоверно не отличалась, хотя наблюдалась тенденция к ее повышению через 90 дней. Однако в группе терапии гипертоническим раствором ГЭК отмечено достоверное повышение частоты развития ОПП (34,9% vs. 22,8%) и увеличение длительности проведения ЗПТ (Таблица 1 в Приложении). Это исследование также критиковали за i) использование гипертонического коллоидного раствора, который, по данным экспериментальных исследований, может негативно влиять на почки⁹⁴; ii) значительное превышение рекомендуемой суточной дозы 10% раствора ГЭК 200/0,5 более чем на 10% у >38% больных; iii) у 10% включенных в исследование больных уже имелось нарушение функции почек, которое являлось противопоказанием для введения 10% раствора ГЭК 200/0,5⁹⁵. *Post-hoc* анализ результатов исследования VISEP показал, что кумулятивная доза ГЭК была достоверным независимым предиктором как смертности, так и потребности в ЗПТ к 90-му дню наблюдения. Средняя кумулятивная доза ГЭК в исследовании VISEP составила 70 мл/кг по сравнению с 31 мл/кг в работе Schortgen и соавт.⁹²

Систематический обзор РКИ по применению ГЭК для восстановления баланса жидкости при сепсисе, включавший в общей сложности 1062 больных (в том числе 537 пациентов из исследования VISEP), продемонстрировал, что при использовании ГЭК риск развития ОПП почти в 2 раза выше, чем при применении кристаллоидных растворов.⁹⁶ Принимая во внимание эти ограничения, результаты данных исследований следует интерпретировать с осторожностью. Более того, в большом проспективном наблюдательном исследовании показано, что инфузия любых растворов ГЭК (средний объем 555 мл/сут, межквартильный размах 500-1000) не является независимым фактором риска нарушения функции почек⁹⁷; однако недавно в большой когорте больных в критическом состоянии (около 8000 человек) инфузия 10% ГЭК 200/0,5 вместо ГЭК 130/0,4 оказалась независимым фактором риска потребности в ЗПТ⁸⁷. Наконец, в недавнем исчерпывающем Кокрановском обзоре⁹⁸ был сделан вывод об отсутствии доказательств, основанных на РКИ, которые бы свидетельствовали, что регидратация коллоидными, а не кристаллоидными растворами снижает риск смерти при травмах, ожогах или после оперативных вмешательств.

Механизмы повреждения почек, обусловленного применением коллоидных растворов, окончательно не установлены, но могут включать как прямые молекулярные эффекты, так и воздействие повышенного онкотического давления⁹⁹. Эти проблемы привели к широкому применению изоонкотических растворов низкомолекулярных крахмалов для восполнения объема жидкости. Теоретически такие растворы могут обладать более низкой нефротоксичностью; однако до сих пор никакие проспективные рандомизированные исследования, обладающие достаточной статистической силой, не показали клинических преимуществ и безопасности этих растворов по сравнению с кристаллоидными. В недавнем исследовании Magder и соавт. сравнивали 10% ГЭК 250/0,45 и изотонический раствор натрия хлорида у 262 больных после кардиохирургических вмешательств¹⁰⁰. Исследователи анализировали, потребовалось ли больным из группы ГЭК наутро после операции на сердце меньше катехоламинов (основное показание к переводу из ОИТ) по сравнению с пациентами, получавшими физиологический раствор, и обнаружили, что это действительно так (10,9% vs. 28,8%; $P=0,001$). Важно, что в этом исследовании не было выявлено признаков нефротоксичности: не было различий в ежедневных показателях креатинина, частоте развития ОПП по критериям RIFLE за время госпитализации (16% в обеих группах), или потребности в ЗПТ (1% в каждой группе). Важно также отметить, что больные в группе терапии физиологическим раствором получили примерно на 60% больший объем растворов за время пребывания в ОИТ по сравнению с пациентами из группы ГЭК (887 vs. 1397 мл; $P<0,0001$). Несмотря на то, что общий объем жидкости был небольшим в обеих группах, сторонники использования коллоидных растворов для регидратации отметят, что именно по этой причине у больных, нуждающихся в восполнении больших объемов жидкости, коллоидные растворы предпочтительнее.

Тоничность коллоидных растворов у разных препаратов также может различаться. Недавно был проведен метаанализ¹⁰¹, включавший 11 рандомизированных исследований (общее число больных=1220): в семи из них изучали гиперонкотический раствор альбумина, в четырех – гиперонкотический раствор крахмала. Применение гиперонкотического раствора альбумина снижало вероятность развития ОПП на 76%, а гиперонкотического раствора крахмала – повышало вероятность ОПП на 92% (отношение шансов [ОШ] 1,92; ДИ 1,31-2,81; $P=0,0008$). Параллельно отмечено и влияние на смертность. На основании результатов данного метаанализа был сделан вывод о том, что почечные эффекты гиперонкотических коллоидных растворов, по-видимому, являются «коллоид-специфическими», при этом применение альбумина способствует ренопротекции, а гиперонкотический раствор крахмала оказывает нефротоксическое действие. В 2010 г. в Австралии и Новой Зеландии было запланировано начало исследования по применению 6% ГЭК 130/0,4 в растворе NaCl по сравнению с раствором только NaCl с участием 7000 пациентов. Это исследование позволит получить высококачественные данные, полезные для использования в клинической практике¹⁰².

Таким образом, применение изотонического раствора NaCl в качестве стандартного способа восполнения внутрисосудистого объема для предотвращения или лечения ОПП основано на отсутствии четких доказательств превосходства коллоидных растворов в этой ситуации, а также некоторых данных, свидетельствующих о том, что определенные коллоидные растворы могут вызвать ОПП, не говоря уж об их высокой стоимости. Общеизвестно, что коллоидные растворы могут применяться у некоторых больных в качестве вспомогательного средства для регидратации – например, у пациентов, нуждающихся в больших объемах жидкости или при определенных клинических состояниях (например, при циррозе печени со спонтанным перитонитом или при ожогах). Точно так же, хотя гипотонические или гипертонические кристаллоидные растворы могут применяться в определенных клинических ситуациях, выбор кристаллоидного раствора с измененной тоничностью обычно диктуется иными целями, чем просто восполнение объема (например, гипер- или гипонатриемией). Одна из проблем, связанных с физиологическим раствором, заключается в том, что он содержит 154 ммоль/л хлорида, и вливание больших объемов может привести к относительной или абсолютной гиперхлоремии (см. обзор Kaplan и соавт.¹⁰⁵). Несмотря на отсутствие доказательств прямого

негативного воздействия NaCl-индуцированной гиперхлоремии, в буферных солевых растворах содержание хлоридов приближенно к физиологическому, и их применение с меньшей вероятностью приведет к нарушению кислотно-основного состояния. Тем не менее, остается неясным, способствует ли применение буферных растворов улучшению результатов лечения.

Вазопрессоры

3.1.2: У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска развития ОПП мы рекомендуем использовать вазопрессоры в комбинации с растворами. (1С)

ОБОСНОВАНИЕ

Сепсис и септический шок являются главными факторами, способствующими развитию ОПП⁷, и потребность в применении вазопрессорных препаратов в этой популяции больных, по-видимому, в высокой степени ассоциирована с ОПП. Несмотря на значительную распространенность ОПП при критических состояниях в целом, и при тяжелом сепсисе в частности, успехи в улучшении исходов при этом осложнении невелики.¹⁰⁴ Септический шок является прототипом состояния, характеризующегося высоким сердечным выбросом и низкой сосудистой резистентностью, хотя сходные физиологические нарушения наблюдаются при тяжелом панкреатите, анафилаксии, ожогах и печеночной недостаточности. Персистирующая при шоке гипотензия, не поддающаяся коррекции, несмотря на продолжающееся агрессивное восполнение жидкости, или даже при достижении оптимального внутрисосудистого объема, переводит больных в группу риска развития ОПП. В условиях сосудистой атонии сохранение или улучшение перфузии почек может быть достигнуто только за счет применения системных вазопрессоров сразу после восстановления внутрисосудистого объема жидкости¹⁰⁵.

Какие вазопрессоры наиболее эффективны для предотвращения и лечения ОПП при септическом шоке неизвестно. Большинство исследований были посвящены применению норэпинефрина, допамина или вазопрессина. В небольших открытых исследованиях было продемонстрировано увеличение клиренса креатинина (CrCl) после 6-8-часовой инфузии норэпинефрина¹⁰⁶ или терлипрессина¹⁰⁷, а также снижение потребности в эпинефрине и увеличение диуреза и CrCl на фоне применения вазопрессина¹⁰⁸. В большом РКИ¹⁰⁹ сравнивали применение допамина и норэпинефрина в качестве вазопрессоров первого выбора при шоке, статистически значимых различий между группами в отношении показателей функции почек и смертности выявлено не было. Тем не менее, в группе терапии допамином было больше случаев аритмии по сравнению с группой норэпинефрина, а анализ в подгруппах показал, что применение допамина ассоциировалось с более высокой частотой летальных исходов к 28 дню у больных с кардиогенным шоком, но не у пациентов с септическим или гиповолемическим шоком. Таким образом, несмотря на отсутствие различий в отношении основных исходов при применении допамина и норэпинефрина в качестве вазопрессоров первого выбора, использование допамина сопровождалось большим числом нежелательных явлений¹⁰⁹.

Вазопрессин завоевал популярность как препарат для лечения шока, рефрактерного к норэпинефрину¹¹⁰. В отличие от норэпинефрина он повышает АД и увеличивает диурез, но до сих пор не доказано ни увеличение выживаемости, ни снижение потребности в ЗПТ при его применении¹¹¹. В недавно проведенном *post-hoc* (апостериорном) анализе вышеупомянутых РКИ сравнивали эффекты вазопрессина и норэпинефрина, при этом для диагностики ОПП использовали критерии RIFLE¹¹². У больных, относящихся к категории RIFLE-R, на фоне терапии вазопрессинном наблюдалась тенденция к более редкому переходу в категорию F или класс L, соответственно, и более низкая частота применения ЗПТ, чем при использовании норэпинефрина. Частота летальных исходов у больных, относящихся к категории R, и леченных вазопрессинном либо норэпинефринном, составила соответственно 30,8% vs. 54,7% ($P=0,01$), однако при проведении множественного логистического регрессионного анализа эти различия не достигали статистической значимости. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что вазопрессин снижает частоту развития почечной недостаточности и смертности у больных с септическим шоком, входящих в группу риска повреждения почек. Рабочая Группа

пришла к заключению, что имеющихся клинических данных недостаточно, чтобы сделать вывод о превосходстве одного вазоактивного препарата над другим в отношении предотвращения развития ОПП, но подчеркнула, что нельзя лишать пациентов с сосудистым шоком вазоактивных препаратов из-за опасений, связанных с нарушением почечного кровотока. Действительно, адекватное применение вазоактивных препаратов после восполнения объема жидкости способно улучшить почечный кровоток у больных с сосудистым шоком.

Поддержание параметров гемодинамики в соответствии с протоколами

3.1.3: У пациентов с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству (2С) и у больных с септическим шоком (2С) с целью предотвращения развития или усугубления ОПП мы предлагаем поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно протоколам.

ОБОСНОВАНИЕ

Тактика реанимационных мероприятий, разработанная для лечения больных с гипотензией, обусловленной септическим шоком, и основанная на достижении определенных физиологических конечных точек в первые 6 ч после госпитализации, получила название «ранняя целенаправленная терапия» (РЦТ). Такой подход был одобрен «Движением за выживание при сепсисе»¹¹³ и получил значительное признание, несмотря на то, что его эффективность была оценена в единственном одноцентровом РКИ. Эту протоколированную стратегию, включающую использование растворов, вазоактивных препаратов и переливания препаратов крови, и нацеленную на физиологические параметры, многие эксперты рекомендуют для предотвращения повреждения органов у больных с септическим шоком.

Точно так же, с целью обеспечения оптимальной доставки кислорода к тканям в периоперационном периоде, всесторонне изучались протоколы ведения хирургических больных с высоким риском послеоперационного ОПП. У этих больных целенаправленная терапия определяется как мониторинг параметров гемодинамики в пределах определенных целевых значений, и достижения этих значений за определенный период времени. Эти протоколы в сочетании с объединенными мерами по поддержанию гемодинамики и перфузии тканей позволяют снизить риск ОПП при обширных хирургических вмешательствах у больных с повышенным риском (возраст > 60 лет, неотложное хирургическое вмешательство, высокие показатели по шкале оценки Американского общества анестезиологов или при высоком коморбидном фоне).

Протоколы коррекции нарушений гемодинамики при септическом шоке

Раннее начало инфузионной терапии при гипотензии у больных с сепсисом было стандартным методом лечения на протяжении десятилетий^{93,113,114}. Однако оставалось неясным, какой объем жидкости вводить, как длительно, и какой тип растворов является оптимальным для поддержания физиологических параметров при септическом шоке^{93,113,114}. В 2001 г. Rivers и соавт.¹¹⁵ опубликовали результаты небольшого ($n=263$) открытого одноцентрового исследования, в котором изучали протокол лечения, названный авторами «ранней целенаправленной терапией» при неотложной терапии септического шока. РЦТ основана на предположении, что ранняя, проводимая в соответствии с протоколом регидратация с предварительно установленными физиологическими конечными точками, позволит предотвратить повреждение органов и улучшить исход у больных, поступающих в стационар с септическим шоком.

У больных с гипотензией на фоне тяжелой инфекции быстро оценивают признаки гипоперфузии тканей и микроциркуляторных нарушений посредством измерения среднего артериального давления и уровня лактата в плазме крови¹¹⁵. Уровень лактата в крови не является ни чувствительным, ни специфичным, но служит легкодоступным показателем гипоперфузии ткани и действительно коррелирует с неблагоприятными исходами при сепсисе^{116,117}. Ранняя диагностика септического шока позволяет начать протокольную

регидратацию, направленную на восстановление перфузии тканей в первые 6 ч после установления диагноза. Физиологические цели: i) восстановление среднего артериального давления до уровня ≥ 65 мм рт. ст.; ii) достижение центрального венозного давления в пределах 8-12 мм рт.ст.; iii) нормализация уровня лактата в крови; iv) сатурация кислорода в центральной вене ($ScvO_2$) $>70\%$; v) диурез $\geq 0,5$ мл/кг/ч.

В исследовании Rivers и соавт. ведение больных в соответствии с протоколом привело к более быстрому началу применения инфузионной терапии, большему количеству переливаний крови, и, у небольшого числа пациентов, более раннему использованию добутамина в первые 6 часов, по сравнению со стандартной неотложной помощью. Больничная летальность в контрольной группе составила 46,5% по сравнению с 30,5% в группе РЦТ ($P<0,01$).¹¹⁵ В ходе последующих наблюдений (в основном в наблюдательных исследованиях) обнаружены менее выраженные, но в целом сходные эффекты¹¹⁸⁻¹²², хотя и не без исключений¹²³.

В исследовании Rivers и соавт. отдельный анализ исходов ОПП не проводился, но при оценке тяжести состояния по специфическим функциональным мульти-органым шкалам (APACHE II и SAPS 2) обнаружено достоверное улучшение на фоне РЦТ. В более позднем исследовании предотвращение ОПП было более эффективным у больных, рандомизированных в группу модифицированной РЦТ (без измерения $ScvO_2$), по сравнению с группой стандартной терапии¹¹⁹. Спорные моменты исследования Rivers и соавт. включают: i) сложный, многоступенчатый протокол, для которого отдельные вмешательства не были валидированы; ii) привлечение «команды медперсонала» в группе активной терапии, провоцирующее Хоторнский эффект; iii) высокая смертность в группе стандартной терапии; iv) дизайн исследования (небольшое одноцентровое). Три крупных многоцентровых клинических исследования в США, Великобритании и Австралии должны в настоящее время дать окончательную оценку этой многообещающей терапии.

Целенаправленная терапия для поддержания параметров гемодинамики в периоперационном периоде у хирургических больных с высоким риском

Попытки улучшить доставку кислорода к тканям за счет оптимизации поддержки гемодинамики у хирургических больных с высоким риском (с целью предотвращения ОПП и других неблагоприятных исходов) проводятся на протяжении многих лет¹²⁴⁻¹²⁶. Недавно проведенный мета-анализ этих исследований, выполненный Brienza и соавт.¹²⁷, показал, что протоколированная терапия (независимо от типа протокола), направленная на достижение и поддержание физиологических целевых значений, может достоверно снизить частоту развития ОПП в послеоперационном периоде.

Основной проблемой при интерпретации результатов этих исследований является отсутствие стандартизированных целевых показателей гемодинамики и оксигенации тканей, а также стратегий лечения, используемых для верификации эффективности этих мероприятий по сравнению со стандартной периоперационной терапией. В недавно проведенном мета-анализе учитывались гетерогенность исследуемых популяций, виды хирургических вмешательств, методы мониторингования и тактика лечения¹²⁷. Основная стратегия целенаправленной терапии по предотвращению ОПП в периоперационном периоде базируется на протоколах, позволяющих избежать гипотензии и оптимизировать доставку кислорода и включающих осторожное и сбалансированное использование жидкости, вазопрессоров (при наличии показаний), инотропных препаратов и препаратов крови при необходимости¹²⁷.

Относительные достоинства и соотношение польза/риск для каждой отдельной составляющей РЦТ при успешной реанимации больных с септическим шоком требует дальнейшего изучения. Учитывая определенные ограничения имеющихся в настоящее время исследований и отсутствие исследований по сравнению эффективности отдельных протоколов, мы можем только сделать вывод, что при септическом шоке и при оперативных вмешательствах, сопряженных с высоким риском, проведение мероприятий согласно протоколу, по-видимому, лучше, чем без протокола.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение рандомизированных исследований для сравнения изотонических кристаллоидных vs коллоидных растворов для восполнения внутрисосудистого объема с целью предотвращения или лечения ОПП при различных ситуациях (критических состояниях, хирургических вмешательствах с высоким риском, сепсисе), в том числе в подгруппах больных. В частности, коллоидные растворы могут повысить эффективность восполнения объема жидкости, но некоторые из них (крахмалы) также внушают опасения из-за возможного воздействия на почки. Если при использовании коллоидных растворов уменьшается перегрузка объемом, это может привести к улучшению результатов терапии.
- Необходимо сравнить эффективность предотвращения ОПП при использовании специфических растворов с определенным электролитным составом или типом коллоидных частиц. В частности, необходимо сравнить физиологические растворы электролитов и растворы хлорида натрия.
- Необходимы исследования для сравнения различных типов вазопрессоров с целью предупреждения и лечения ОПП у больных с нестабильной гемодинамикой. Имеются данные о том, что одни вазопрессоры более эффективны в отношении сохранения функции почек, чем другие (например, аналоги вазопрессина по сравнению с катехоламинами); необходимы исследования, позволяющие сравнить их в данной ситуации.
- Выбор в качестве показателя регидратации значений целевого среднего артериального давления в диапазоне 65-90 мм рт.ст. (возможно, с учетом возраста, постоянного уровня АД или сопутствующих заболеваний) также нуждается в дальнейшем изучении.
- Необходимо установить специфические составляющие целенаправленной терапии, которые увеличивают преимущества для больных с риском ОПП. Является ли время начала протоколированной коррекции гемодинамики основным положительным фактором: профилактически у хирургических больных с высоким риском или как можно раньше при тяжелом сепсисе? В отличие от преимуществ профилактической терапии или РЦТ, протоколированное использование инотропных препаратов для нормализации смешанной венозной сатурации или сверхнормализации доставки кислорода к тканям на «поздних сроках» при критических состояниях не приводит к снижению частоты ОПП¹²⁸ и улучшению результатов лечения^{128,129}. Является ли критичным мониторинг гемодинамики и собственно протокол, стандартизирующий поддерживающую терапию? Требуется ли одно или несколько вмешательств, способных улучшить результаты? Таким образом, чтобы установить приоритеты для больных с риском ОПП (если таковые в действительности имеются) необходимы дальнейшие исследования для определения специфических компонентов целенаправленной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 1 Приложения. РКИ по изучению эффективности применения крахмалов для предотвращения развития ОПП.

Приложение D: Рекомендации по обследованию и общим принципам ведения больных с ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 3.2: Общие поддерживающие мероприятия при ОПП, в том числе лечение осложнений

В предыдущей главе обсуждались поддерживающие мероприятия по предотвращению ОПП, многие из которых будет необходимо продолжить и при развитии ОПП у ряда больных. Более того, основная цель раннего лечения ОПП заключается в предотвращении дальнейшего повреждения и обеспечении восстановления функции почек. Зачастую эти цели оказываются достижимы при пристальном внимании к поддерживающей терапии. Однако по мере ухудшения функции почек развиваются осложнения, требующие иного лечения. Некоторые из этих вопросов обсуждались в Главе 2.3, кроме того, несколько руководств посвящены главным образом лечению различных осложнений, возникающих при ОПП¹³⁰⁻¹³³, и мы адресуем читателя к этим источникам (см. список использованной литературы). Особое внимание следует уделить оценке ОЦК и инфузионной терапии, профилактике и/или лечению гиперкалиемии и метаболического ацидоза, сведениям об изменении фармакокинетики многих лекарственных средств, в сочетании с отменой всех потенциально нефротоксических препаратов и коррекцией доз лекарственных средств, экскретируемых почками, в соответствии с функцией почек. Наконец, ряд других глав данного раздела Рекомендаций посвящен обсуждению поддерживающих мероприятий (например, применению диуретиков для контроля водного баланса).

Глава 3.3: Контроль гликемии и нутритивная поддержка

Контроль гликемии при критических состояниях: воздействие на почки и исходы

3.3.1: У пациентов в критическом состоянии мы предлагаем проводить инсулинотерапию, направленную на поддержание целевого уровня глюкозы плазмы крови: 110-149 мг/дл (6.1-8.3 ммоль/л). (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Как подчеркивалось в недавнем обзоре,¹³⁴ стрессовая гипергликемия – отличительный клинический признак критических состояний. Медиаторы стресса, а также центральная и периферическая инсулинорезистентность, по-видимому, играют ведущую роль в развитии стрессовой гипергликемии. Показано, что медиаторы воспаления и контррегуляторные гормоны блокируют ключевые элементы инсулинового сигнального пути. Введение экзогенного инсулина нормализует уровень глюкозы в крови в этих ситуациях. Инсулинотерапия может препятствовать развитию инсулинорезистентности печени при острых критических состояниях. В обширных наблюдательных исследованиях выявлена стойкая практически линейная взаимосвязь между уровнями глюкозы в крови у больных, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда, и неблагоприятными клиническими исходами, даже у пациентов без сахарного диабета^{135,136}.

Однако никогда не было полностью ясно, действительно ли гликемия служит медиатором этих исходов или просто является отличительным признаком более тяжелых больных, у которых наблюдается хорошо известный контррегуляторный стрессовый ответ на болезнь¹³⁷. Интересно, что в недавнем исследовании Kosiborod и соавт.¹³⁵, изучавшем больных с инфарктом миокарда, было показано, что ассоциация между гипогликемией и повышенной смертностью наблюдалась только в группе больных со спонтанно развившейся гипогликемией. Напротив, ятрогенная гипогликемия, обусловленная инсулинотерапией, не сопровождалась повышенным риском смерти.

Как правило, у больных с риском ОПП, а также при лечении пациентов с развившимся ОПП, проводится строгий контроль гликемии. Было высказано предположение, что строгий гликемический контроль позволит снизить частоту и тяжесть ОПП. После эпохального исследования Van den Berghe и соавт.¹³⁸, дальнейшие исследования подтвердили преимущества (снижение заболеваемости и смертности), а также предоставили некоторые дополнительные теоретические сведения о сути строгого гликемического контроля у больных в критическом состоянии¹³⁹. Вторичный анализ оригинального исследования, включавшего 1548 хирургических больных, находящихся в ОИТ на искусственной вентиляции легких, показал, что интенсивная инсулинотерапия (ИИТ), направленная на поддержание целевого уровня глюкозы в плазме крови, равного 80-110 мг/дл (4,44-6,11 ммоль/л), была ассоциирована с существенным снижением затрат на лечение по сравнению с традиционной инсулинотерапией (ТИТ) с целевыми значениями глюкозы в плазме, равными 180-200 мг/дл (9,99-11,1 ммоль/л)¹⁴⁰. Тем не менее, когда Van den Berghe и соавт. повторили свое первоначальное исследование в другой популяции больных, находящихся в критическом состоянии (преимущественно у пациентов ОИТ терапевтического, а не хирургического профиля), первичные конечные точки, которым служили показатели больничной летальности, в обеих группах не отличались (40% в группе ТИТ vs. 37,3% в группе ИИТ; $P=0,33$)¹⁴¹. Как и в первоначальном исследовании с участием пациентов ОИТ хирургического профиля, в этом отмечено улучшение показателей по ряду вторичных конечных точек, в том числе снижение частоты развития ОПП и потребности в ЗПТ. В первоначальном исследовании, включавшем хирургических больных, тяжелое ОПП (максимальный $SCr > 2,5$ мг/дл [>221 мкмоль/л]) в группе ИИТ развилось в 7,2% случаев по сравнению с 11,2% случаев в группе ТИТ ($P=0,04$); потребность в ЗПТ также была ниже в группе ИИТ по сравнению с группой ТИТ (в 4,8% vs. в 8,2% случаев соответственно; $P=0,007$)¹³⁸. Среди пациентов ОИТ терапевтического профиля в группе ИИТ также наблюдалось

достоверное снижение частоты ОПП (удвоение SCr у 5,4%) по сравнению с группой ТИТ (8,9%, $P=0,04$), хотя потребность в ЗПТ не различалась¹⁴¹. Недавно Schetz и соавт.¹⁴², провели анализ, объединивший «почечные» конечные точки из обоих исследований, и с использованием модифицированных критерии RIFLE для диагностики ОПП. Им удалось продемонстрировать, что строгий контроль гликемии привел к снижению частоты развития тяжелого ОПП (максимальное увеличение SCr в 2-3 раза от исходного) с 7,65% до 4,5% ($P=0,0006$) в объединенной группе из 2707 больных. Потребность в ЗПТ не снизилась ни в общей группе, ни в группе терапевтических пациентов ОИТ, но была достоверно ниже у хирургических больных, леченых ИИТ (4% vs. 7,4%, $P=0,008$).

В нескольких новых исследованиях получены дополнительные сведения об эффективности и безопасности строгого гликемического контроля у больных в критических состояниях^{93,95,143-146}. Thomas и соавт.¹⁴⁵ провели систематический обзор, обобщив результаты рандомизированных исследований по изучению строгого гликемического контроля у 2864 больных в критических состояниях, и обнаружили на фоне ИТТ снижение риска развития ОПП на 38%, а также незначительную тенденцию к уменьшению потребности в остром диализе. Однако ИИТ сопровождалась более чем 4-кратным увеличением риска гипогликемии. Большое число публикаций, свидетельствующих об ассоциации неконтролируемой гипергликемии с увеличением частоты ОПП после кардиохирургических вмешательств, инициировало проведение одноцентрового РКИ (с участием 400 больных), нацеленного на сравнение строгого и традиционного контроля гликемии во время операции^{143,144}. Исследователи обнаружили, что такой подход не снижает периоперационную заболеваемость и смертность (в том в отношении композитной конечной точки – развития ОПП в течение 30 дней после операции): композитная конечная точка отмечена в 44% случаев в группе ИИТ по сравнению с 46% случаев в группе ТИТ. Несмотря на одинаковую частоту развития гипогликемии в обеих группах, в группе ИИТ частота инсультов была достоверно выше (4,3%) по сравнению с группой ТИТ (0,54%), а также наблюдалась тенденция к более высокой смертности и более частому возникновению блокады сердца в послеоперационном периоде, что увеличивало сомнения в безопасности применения такого подхода.

Дальнейшее проспективное сравнение интенсивной и традиционной инсулинотерапии у больных с сепсисом в критическом состоянии, было проведено в исследовании VISEP, в ходе которого также был выполнен сравнительный факторный анализ (2x2) инфузий кристаллоидных и коллоидных растворов.⁹³ Больные с тяжелым сепсисом или септическим шоком из 18 ОИТ были рандомизированы в группу ИИТ (целевой уровень глюкозы в крови: 80-110 мг/дл [4,44-6,11 ммоль/л]; $n=247$) или группу ТИТ (целевой уровень глюкозы в крови: 180-200 мг/дл [9,99-11,1 ммоль/л]; $n=290$) (Таблицы 2 и 3 в Приложении). Отсутствовали достоверные различия показателей 28- и 90-дневной летальности, данных оценки по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – динамическая оценка органной недостаточности) и частоты развития ОПП между группами. Однако более частое (12% vs. 2%; $P<0,001$) развитие гипогликемии (уровень глюкозы в крови < 40 мг/дл [$< 2,22$ ммоль/л]) в группе ИИТ стало причиной досрочного завершения исследования в этой группе. В последующей публикации по результатам данного исследования Thomas и соавт. провели повторный мета-анализ (обсуждался выше) с включением этих данных. Анализ группы, состоящей из 3397 больных (в том числе, из исследования VISEP) показал, что риск развития ОПП в группе ИИТ снизился на 36%, но этот комбинированный показатель больше не был статистически достоверным (относительный риск [OR] 0,74; 95% ДИ 0,47-1,17).⁹⁵ В подробном обзоре исследования VISEP Thomas и соавт. также отметили, что другое многоцентровое комбинированное исследование интенсивной инсулинотерапии в ОИТ (исследование GLUCOCONTROL, сравнивающее эффекты двух режимов инсулинотерапии с целью контроля гликемии в ОИТ; доступно по ссылке: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>) было остановлено после включения 1101 больных из-за более высокой частоты гипогликемии при ИИТ⁹⁵. Подобные результаты дают серьезные основания для сомнений, касающихся эффективности и безопасности применения ИИТ для строгого гликемического контроля с целью предотвращения или

снижения заболеваемости и смертности у больных с высоким риском ОПП и поражения других органов.

В недавнем сравнительном мета-анализе интенсивной и традиционной инсулинотерапии Wiener и соавт.¹⁴⁶ вновь выявили большую частоту гипогликемии в группе ИИТ, однако соотношение данных в настоящее время свидетельствует об отсутствии улучшения выживаемости при таком подходе. Данный мета-анализ включал 29 РКИ, общее число больных составило 8432. В 27 исследованиях сообщалось об отсутствии различий в показателях больничной летальности (21,6% в группе ИИТ vs. 23,3% в группе ТИТ), общий ОР составил 0,93 (95% ДИ 0,85-1,03; $P=nd$). В 9 исследованиях отсутствовали различия в отношении начала ЗПТ. Наблюдалось достоверное снижение частоты развития септицемии при строгом контроле гликемии, однако это сопровождалось значимым увеличением риска гипогликемии (уровень глюкозы в крови < 40 мг/дл [$< 2,22$ ммоль/л]) у больных, рандомизированных в группу ИИТ, общий ОР составил 5,13 (95% ДИ 4,09-6,43; $P<0,05$).

Таким образом, сводный анализ результатов первых многоцентровых исследований не подтвердил первоначальные выводы о положительном влиянии ИИТ на функцию почек; риск гипогликемии при таком подходе значителен, и даже положительное влияние ИИТ на выживаемость вызывает сомнения. Недавнее международное исследование NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation – нормогликемия в ОИТ и оценка выживаемости при использовании алгоритма регулирования уровня глюкозы), с целевым количеством включенных больных 6100, было организовано с целью окончательного выяснения соотношения польза/риск для строго гликемического контроля у больных в критических состояниях (Таблица 3 в Приложении).^{147,148} В этом исследовании взрослые пациенты в течение 24 часов после поступления в ОИТ были рандомизированы в группу интенсивного контроля гликемии (целевой уровень глюкозы в крови: 81-108 мг/дл [4,50-5,99 ммоль/л]) или традиционной инсулинотерапии (целевой уровень глюкозы в крови ≤ 180 мг/дл [$\leq 9,99$ ммоль/л]).¹⁴⁸ Первичным исходом была смерть от любых причин в течение 90 дней после рандомизации. Исходные характеристики в обеих группах были сопоставимыми. Всего умерли 829 больных в группе интенсивного контроля гликемии (27,5%) и 751 пациент (24,9%) в группе традиционной инсулинотерапии (ОШ для группы интенсивного контроля = 1,14; 95% ДИ 1,02-1,28; $P=0,02$). Эффективность терапии у хирургических и терапевтических больных достоверно не отличилась. Между группами терапии отсутствовали различия в частоте начала ЗПТ (15,4% vs. 14,5%) Тяжелая гипогликемия (уровень глюкозы в крови ≤ 40 мг/дл [$\leq 2,22$ ммоль/л]) наблюдалась у 6,8% больных в группе интенсивного контроля и у 0,5% больных в группе традиционной инсулинотерапии ($P<0,001$). Таким образом, крупнейшее рандомизированное сравнительное исследование применения интенсивной или традиционной инсулинотерапии показало, что интенсивный контроль гликемии действительно повышает смертность взрослых пациентов ОИТ: при целевом уровне глюкозы в крови ≤ 180 мг/дл ($\leq 9,99$ ммоль/л) смертность была ниже, чем при целевом значении, равном 81-108 мг/дл (4,50-5,99 ммоль/л). Более того, это исследование подтвердило постоянно выявляемую повышенную частоту развития гипогликемии, ассоциированной с ИИТ, при отсутствии каких-либо доказанных преимуществ в отношении снижения смертности, органной дисфункции или бактериемии.

Определенные методологические различия в работе Leuven и исследовании NICE-SUGAR, возможно, явились причиной различий в исходах.¹⁴⁹ Так, разными были целевые значения уровня глюкозы в крови в контрольных группах и группах активного воздействия, пути введения инсулина и типы инсулиновых помп, точки забора крови и погрешности глюкометров, а также методы нутритивной поддержки и уровни оценки. В конце концов, Griesdale и соавт.¹⁵⁰ провели сравнительный мета-анализ исследований интенсивного vs. традиционного контроля гликемии, который включал большую часть исследований из мета-анализа Wiener, а также несколько новых работ, в том числе данные исследования NICE-SUGAR. Для всех 26 исследований, в которых имелись данные о смертности, общий ОР смерти при проведении ИИТ по сравнению с ТИТ составил 0,93 (95% ДИ 0,83-1,04). Для 14 исследований, содержащих

информацию о гипогликемии, общий ОР при проведении ИИТ составил 6,0 (95% ДИ 4,5-8,0). Однако анализ в подгруппах показал, что у пациентов ОИТ хирургического профиля ИИТ, по-видимому, оказывает положительное влияние, а у других пациентов (терапевтического или смешанного профиля) – нет. Несмотря на то, что первоначально лучшие результаты были получены в исследованиях, включавших преимущественно больных ОИТ хирургического,¹³⁸ а не терапевтического¹⁴¹ профиля, и этот более поздний мета-анализ, по-видимому, подтвердил такую тенденцию, следует отметить, что подобный феномен не наблюдался в исследовании NICE-SUGAR. В целом, имеющиеся результаты не поддерживают применение ИИТ, направленной на достижение уровня глюкозы ниже 110 мг/дл (6,11 ммоль/л) у больных в критическом состоянии, хотя анализ в подгруппах свидетельствует, что дальнейшие исследования могут раскрыть преимущества для больных в периоперационном периоде, возможно, при использовании менее интенсивного контроля гликемии.

Взвесив соотношение между потенциальными пользой и риском (см. Таблицу 2 Приложения), Рабочая Группа предлагает использовать инсулин для профилактики тяжелой гипергликемии у больных в критических состояниях, но в свете потенциальной опасности развития тяжелой гипогликемии, рекомендует, чтобы среднее значение уровня глюкозы в крови не превышало 150 мг/дл (9,33 ммоль/л), а инсулиноterapia не проводилась при уровне глюкозы в крови ниже 110 мг/дл (6,11 ммоль/л). Рабочая Группа признает, что предлагаемые пороговые значения никогда прямо не оценивались в РКИ, а интерполированы на основании сравнительных исследований.

Вопросы питания при предотвращении и лечении ОПП у больных в критическом состоянии

Белково-калорийная недостаточность – важный независимый предиктор больничной летальности у больных с ОПП. В проспективном исследовании с участием 300 больных с ОПП у 42% при поступлении наблюдались признаки тяжелой недостаточности питания.¹⁵¹

Нутриционная поддержка больных с ОПП должна осуществляться с учетом метаболических нарушений и провоспалительного статуса, ассоциированных с нарушением функции почек, основного и сопутствующих заболеваний, а также нарушений нутриционного баланса, вызванного ЗПТ. Лишь в очень небольшом числе систематических исследований оценивалось влияние питания на клинические исходы, рассматриваемые в данном руководстве (смертность, потребность в ЗПТ и частота развития ОПП). Таким образом, рекомендации основаны преимущественно на мнении экспертов. Несколько групп экспертов разработали клинические практические рекомендации по лечебному питанию больных с ОПП, в том числе получающих ЗПТ.¹⁵²⁻¹⁵⁶ Обновленная информация по этой теме также представлена в недавнем описательном обзоре.¹⁵⁷

3.3.2: У больных с любой стадией ОПП мы предлагаем обеспечивать общее поступление калорий на уровне 20-30 ккал/кг/сут. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Метаболизм углеводов при ОПП характеризуется развитием гипергликемии вследствие периферической инсулинорезистентности^{158,159} и ускоренного глюконеогенеза в печени – в основном за счет превращения аминокислот высвобождаемых при катаболизме белков, который не удается подавить инфузиями экзогенной глюкозы.¹⁶⁰ Кроме того, часто наблюдается гипертриглицеридемия, обусловленная ингибированием липолиза. Клиренс экзогенно применяемых липидов может быть снижен.¹⁶¹ Изменения энергетического метаболизма, как правило, вызваны не ОПП как таковым, но обусловлены острыми сопутствующими заболеваниями и осложнениями.¹⁶² Потребление энергии при ОПП не увеличивается. Даже при полиорганной недостаточности количество расходуемой энергии не превышает 130% от энергии, расходуемой в покое. Оптимальное значение коэффициента калории/азот при ОПП четко не установлен. В ретроспективном исследовании больных с ОПП, которым проводилась

продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ), менее отрицательный или слабо положительный азотистый баланс был ассоциирован с поступлением энергии примерно 25 ккал/кг/сут.¹⁶³ В рандомизированном сравнительном исследовании больных с ОПП, в котором поступление энергии составляло 30 и 40 ккал/кг/сут, поступление большего количества калорий не приводило к более положительному азотистому балансу, но ассоциировалось с большей частотой гипергликемии и гипертриглицеридемии и более положительным балансом жидкости.¹⁶⁴ Эти наблюдения показали целесообразность поддержания общего поступления энергии в количестве не ниже 20 ккал/кг/сут, но и не выше 25-30 ккал/кг/сут, что эквивалентно 100-130% от энергозатрат в покое. Поступление энергии должно обеспечиваться за счет углеводов из расчета 3-5 (максимум 7) г/кг массы тела, и жиров в количестве 0,8-1,0 г/кг массы тела.

3.3.3: Мы предлагаем избегать ограничения поступления белка для предотвращения или отсрочки начала ЗПТ (2D)

3.3.4: Мы предлагаем назначать 0,8-1,0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП, не нуждающимся в диализе и без признаков гиперкатаболизма, (2D), 1,0-1,5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ (2D), и вплоть до 1,7 г/кг/сут максимально – пациентам, получающим продленную заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом. (2D).

ОБОСНОВАНИЕ

Гиперкатаболизм белков, обусловленный воспалением, стрессом и ацидозом, часто наблюдается у больных в критических состояниях.^{157,165,166} Оптимальная потребность в белках у больных с ОПП не установлена. Больные с ОПП подвержены высокому риску возникновения синдрома недостаточного питания. Поскольку недостаточность питания у больных в критических состояниях сопровождается повышением смертности, нутриционная поддержка должна быть направлена на поступление достаточного количества белков для поддержания метаболического равновесия. Следовательно, не следует ограничивать применение белковых препаратов, имея в виду замедлить нарастание уровня азота мочевины в крови, которое ассоциируется со снижением СКФ. С другой стороны, существуют немногочисленные доказательства того, что гиперкатаболизм можно преодолеть, просто увеличив потребление белков выше физиологической нормы. В то время, как в перекрестном исследовании больных с ОПП азотистый баланс коррелировал с потреблением белков и вероятность того, что он будет положительным, повышалась при потреблении белка в количестве более 2 г/кг/сут,¹⁶⁷ в другом исследовании с потреблением белка 2,5 г/кг/сут лишь у 35% больных был достигнут положительный азотистый баланс.¹⁶⁸ На данный момент не имеется доступной информации в отношении результатов, клинической эффективности и безопасности потребления такого большого количества белка, которое само по себе может способствовать усугублению ацидоза и азотемии и потребовать увеличения дозы диализа.

Благодаря продолжительности и высокой скорости фильтрации, методы продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) позволяют лучше контролировать азотемию и перегрузку объемом, ассоциированные с нутритивной поддержкой. Но они могут, вместе с тем, привести к дополнительным потерям водорастворимых низкомолекулярных веществ, в том числе нутриентов.¹⁶⁹ Нормализованная скорость катаболизма белков у больных с ОПП, получающих ПЗПТ, составила по некоторым сообщениям 1,4-1,8 г/кг/сут.¹⁷⁰⁻¹⁷² В недавнем исследовании онкологических больных с ОПП в критическом состоянии, находящихся на продленном низко-поточном диализе (ПНПД), пациенты с более высокими уровнями азота мочевины и альбумина в крови (что было обусловлено инфузиями больших объемов препаратов для парентерального питания) имели относительно более низкий риск смерти.¹⁷³

При ПЗПТ теряются примерно 0,2 г аминокислот на 1 литр фильтрата, общая суточная потеря аминокислот составляет 10-15 г. Кроме того, в зависимости от вида диализной терапии и типа диализной мембраны в сутки теряется 5-10 г белка. Потеря таких же количеств белка и аминокислот обычно происходит и при перитонеальном диализе (ПД). При нутритивной

поддержке необходимо учитывать потери, связанные с ПЗПТ, в том числе ПД, обеспечивая поступление максимально 1,7 г аминокислот на 1 кг массы тела в сутки.

3.3.5: У пациентов с ОПП мы предлагаем осуществлять питание преимущественно энтерально. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Энтеральное питание у больных с ОПП может быть затруднено из-за нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и уменьшения всасывания питательных веществ вследствие отека стенки кишечника.¹⁷⁴ Кроме того, на функцию ЖКТ у больных в критическом состоянии отрицательно влияют многочисленные факторы, такие как лекарственные препараты (седативные, опиаты, катехоламины и др.), изменения уровня глюкозы, электролитные нарушения, сахарный диабет, искусственная вентиляция легких. В то же время поступление нутриентов в просвет кишечника помогает поддерживать целостность кишечной стенки, уменьшает ее атрофию и снижает вероятность транслокации бактерий и эндотоксинов из просвета кишечника. Более того, ОПП – основной фактор риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений.¹⁷⁵ Энтеральное питание должно производить защитный эффект, уменьшая риск возникновения стрессовых язв или кровотечений. Клинические исследования свидетельствуют, что энтеральное питание ассоциировано с улучшением исходов/выживаемости у больных в ОИТ.^{176,177} Следовательно, энтеральное питание является рекомендованной формой нутритивной поддержки больных с ОПП. Если питание через рот невозможно, то в течение 24 ч следует начать энтеральное питание (питание через зонд), которое, как было показано, является безопасным и эффективным.¹⁷⁸

Педиатрические аспекты

У детей с ОПП физиологические потребности в основных питательных веществах зависят от возраста, отражая связанную с развитием динамику роста и метаболизма. Работы по изучению пищевых потребностей у детей в критических состояниях и с ОПП ограничиваются наблюдательными исследованиями. Относительно поступления калорий общепризнано, что дети в критическом состоянии, как и взрослые, должны получать 100-130% от величины основного обмена, который можно оценить с приемлемой точностью и достоверностью по формуле Caldwell-Kennedy:¹⁷⁹ (затраты энергии в покое [ккал/кг/сут] = $22 + 31,05 \times \text{масса тела [кг]} + 1,16 \times \text{возраст [годы]}$).

В недавнем исследовании нутриционной поддержки у 119 детей с ОПП, получающих ПЗПТ, максимальное поступление калорий во время лечения в среднем составило 53, 31 и 21 ккал/кг/сут, и поступление белка – 2,4, 1,9 и 1,3 г/кг/сут у детей в возрасте < 1 года, от 1 года до 13 лет и > 13 лет соответственно.¹⁸⁰ Несмотря на то, что эти значения не валидированы в отношении исходов, они дают представление о количестве поступающих основных питательных веществ, обычно достигаемом и переносимом детьми с ОПП, находящимися на ПЗПТ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы РКИ для оценки соотношения польза/риск для диет с низким, средним и высоким содержанием белка на разных стадиях ОПП.
- Принимая во внимание нарушение функции ЖКТ при ОПП, необходимо в проспективных РКИ оценить возможные преимущества энтерального питания по сравнению с парентеральным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 2 Приложения: Профиль доказательности РКИ по сравнению с конвенциональной сахароснижающей терапией для предотвращения ОПП.

Таблица 3 Приложения: Рандомизированные клинические исследования эффективности терапии инсулина для предотвращения развития ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 3.4: Использование диуретиков при ОПП

Диуретики часто применяются у больных с риском ОПП и в процессе лечения уже возникшего ОПП. Поскольку перегрузка объемом – один из основных симптомов ОПП, у больных с ОПП часто используют диуретики для улучшения контроля водного баланса. Недавние наблюдательные исследования показали, что 59-79% больных с ОПП уже получали диуретики к моменту консультации нефролога или до начала ЗПТ.^{181,182} Кроме того, олигурическая ОПП характеризуется худшим прогнозом, чем не-олигурическая ОПП, и врачи часто назначают диуретики, чтобы перевести олигурическую ОПП в не-олигурическую.¹⁸³ Диуретики также применяются для контроля водного баланса и обеспечения возможности введения питательных растворов и различных препаратов. Более того, некоторые диуретики обладают потенциальным нефропротективным действием, которое может помочь предотвратить развитие ОПП и ускорить восстановление. Однако диуретики также могут нанести вред за счет избыточного снижения ОЦК и присоединения «преренального компонента», ухудшая течение уже имеющегося ОПП. Следовательно, необходимо оценить применимость диуретиков в аспекте улучшения результатов лечения больных с ОПП не только для коррекции водного баланса.

3.4.1: Мы рекомендуем не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП. (IV)

3.4.2: Мы предлагаем не использовать диуретики для лечения ОПП за исключением случаев перегрузки объемом. (2C)

ОБОСНОВАНИЕ

Петлевые диуретики обладают рядом эффектов, способных защищать от развития ОПП. Они снижают потребление кислорода в петле Генле за счет ингибирования транспорта натрия, потенциально уменьшая таким образом ишемическое повреждение. Петлевые диуретики действуют в просвете толстого сегмента восходящей части петли Генле и ингибируют $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -котранспортер,^{184,185} приводя к снижению высокой осмоляльности мозгового вещества и уменьшению способности реабсорбировать воду. Ингибирование активного транспорта натрия также снижает потребление кислорода клетками почечных канальцев, в результате чего уменьшается ишемическое повреждение большинства чувствительных сегментов канальцев, расположенных во внешней зоне мозгового вещества;¹⁸³ следовательно, фуросемид может защитить почки от ишемического повреждения.¹⁸⁶ Кроме того, фуросемид может ускорить восстановление после ОПП за счет «вымывания» некротического детрита, блокирующего просвет канальцев, и за счет ингибирования простагландин-дегидрогеназы, что приводит к снижению реноваскулярного сопротивления и увеличению почечного кровотока.^{186,187} Принимая во внимание эти свойства, можно было бы ожидать, что петлевые диуретики предотвратят развитие или улучшат течение ОПП. Однако лишь единичные данные подтверждают это предположение, и имеются определенные доказательства отрицательного эффекта применения петлевых диуретиков для предотвращения и лечения ОПП.¹⁸⁸⁻¹⁹¹ Фуросемид – диуретик, наиболее часто назначаемый в неотложных ситуациях,¹⁸³⁻¹⁸⁵ его эффективность для предотвращения или лечения ОПП изучена в целом ряде РКИ. Так, оказалось, что профилактическое применение фуросемида с целью предотвращения ОПП после кардиохирургических вмешательств не эффективно или даже оказывает отрицательное действие,^{189,190} а его использование для профилактики КИ-ОПП лишь увеличивает риск ОПП.¹⁹¹ Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что применение петлевых диуретиков может увеличить смертность больных с ОПП в критических состояниях,¹⁸¹ в то же время существуют противоречивые данные об отсутствии их отрицательного влияния при ОПП.¹⁸² Наконец, показано, что применение фуросемида для лечения ОПП было неэффективно и, возможно, опасно.^{188,192}

Отсутствуют данные о снижении частоты развития или тяжести ОПП на фоне применения диуретиков. Но и соавт.^{192,193} проанализировали применение петлевого диуретика (фуросемида)

для предотвращения и лечения ОПП в двух обширных систематических обзорах. Фуросемид не оказывал достоверного влияния на больничную летальность, риск потребности в ЗПТ, количество сеансов диализа, а также долю больных с сохраняющейся олигурией. Результаты большинства недавних обзоров¹⁹³ представлены на Рисунках 9 и 10. Исследования по первичной профилактике включали больных, перенесших операции на сердце,¹⁸⁹ коронарографию¹⁹¹ и обширные общие операции или вмешательства на сосудах.¹⁹⁴ В двух из этих исследований у всех участников имелось исходное умеренное нарушение функции почек. В двух из трех исследований сообщалось о показателях летальности у больных, рандомизированных в группу фуросемида ($n=103$) vs. плацебо ($n=99$), общий ОР составил 2,67 (95% ДИ 0,75-7,25; $P=0,15$). Во всех трех исследованиях была указана частота проведения ЗПТ: в группе фуросемида ($n=128$) vs. плацебо ($n=127$); общий ОР составил 4,08 (95% ДИ 0,46-35,96; $P=0,21$). Таким образом, субанализ, проведенный для разделения исследования по первичной и вторичной профилактике, не изменил вывода о том, что с учетом ограничений, обусловленных размером выборки в этом исследовании, фуросемид не эффективен для предотвращения ОПП.

Систематический обзор и мета-анализ Но и Power¹⁹³ также включали 6 исследований, в которых фуросемид применяли для лечения ОПП в дозах от 600 до 3400 мг/сут (Рисунок 9 и Рисунок 10).¹⁹² Достоверного снижения больничной летальности или потребности в ЗПТ не обнаружено. Единственное крупное исследование по изучению применения фуросемида для лечения ОПП было проведено Cantarovich и соавт.¹⁸⁸ и включало 338 больных с ОПП, нуждающихся в проведении диализа. Больные были рандомизированы в группы терапии фуросемидом (внутри в дозе 25 мг/кг/сут в/в или 35 мг/кг/сут) или плацебо. Несмотря на то, что интервал времени, спустя который диурез достиг 2 л/сут, был меньшим в группе фуросемида (5,7 дней), чем в группе плацебо (7,8 дней, $P=0,004$), различия в выживаемости и числе сеансов диализа отсутствовали. Современные результаты не подтверждают того, что фуросемид способен снизить летальность у больных с ОПП.

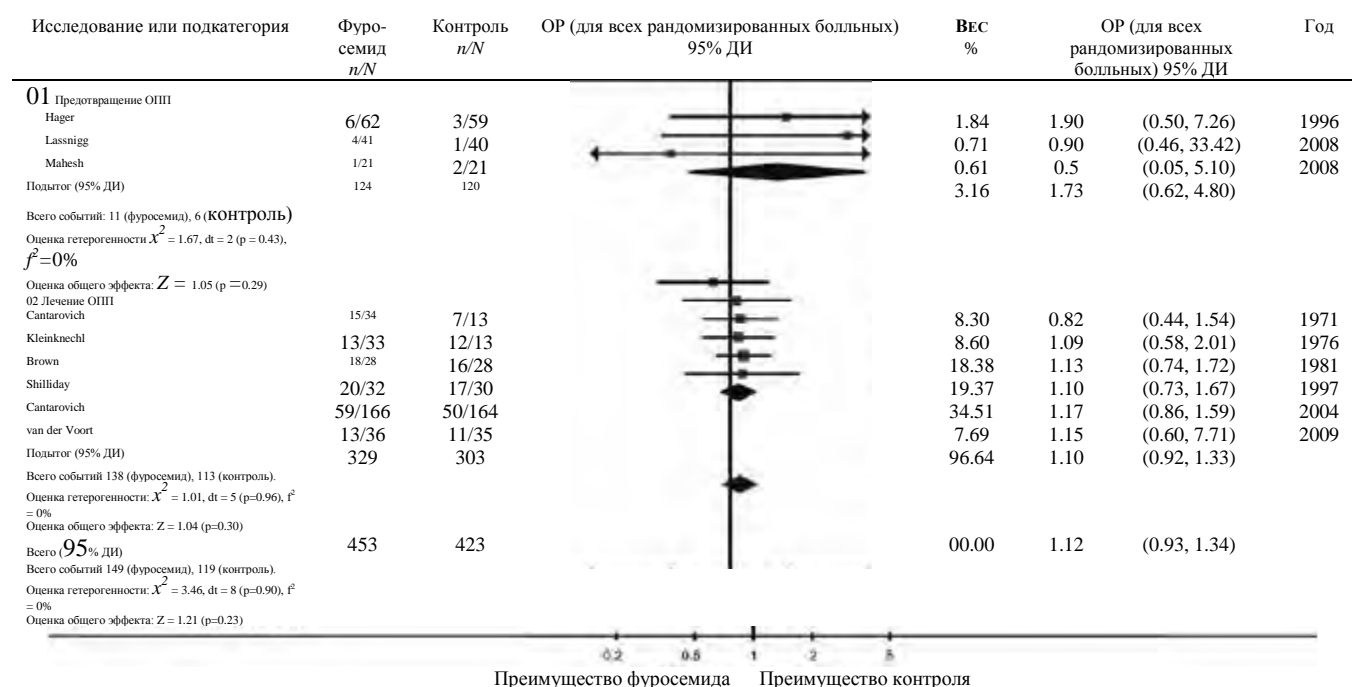


Рисунок 9. Влияние фуросемида на общую смертность по сравнению с контролем.Приведеноиз: Но KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. Anaesthesia 2010; 65: 283-293 с разрешения John Wiley и Sons¹⁹³; доступно по ссылке: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/full>

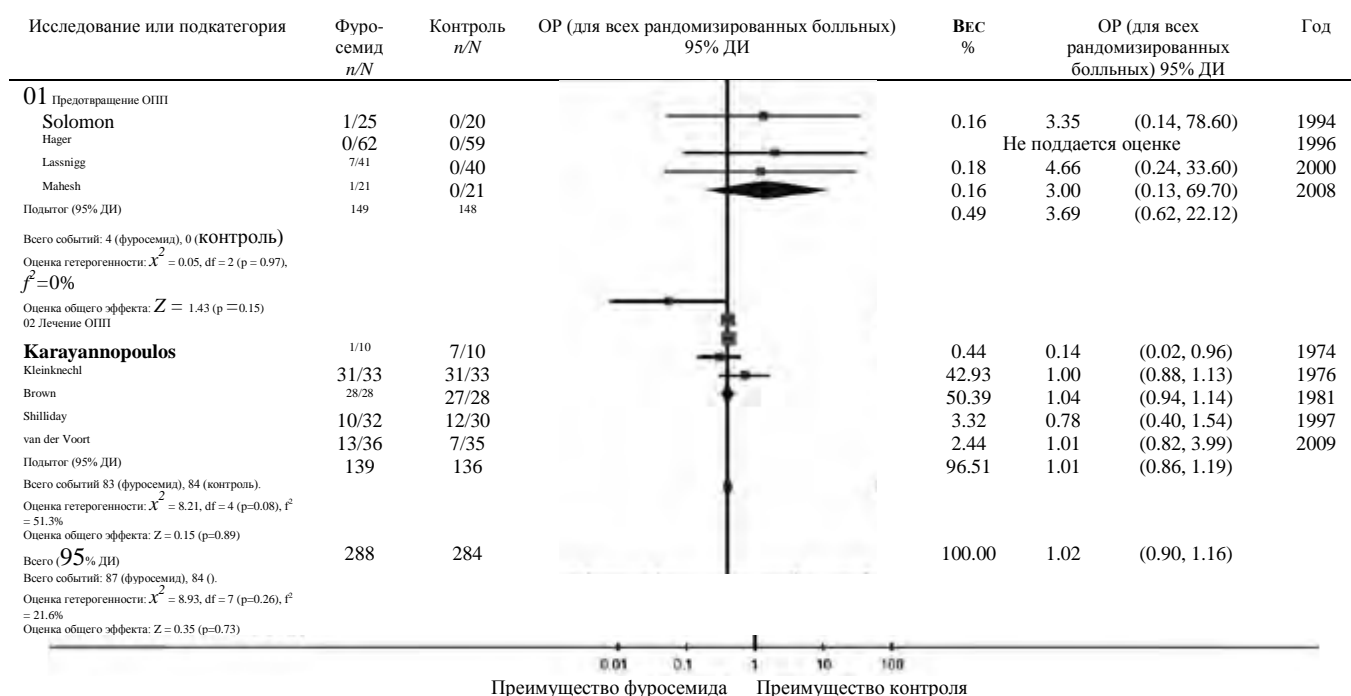


Рисунок 10. Влияние фуросемида на потребность в ЗПТ по сравнению с контролем. Приведено из: Но КМ, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; 65: 283-293 с разрешения John Wiley и Sons¹⁹³; доступно по ссылке: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/full>

Тем не менее, фуросемид может быть полезным для контроля водного баланса, что позволит облегчить искусственную вентиляцию в соответствии с тактикой протективной искусственной вентиляции у гемодинамически стабильных пациентов с острым легочным повреждением. С другой стороны, данные литературы также свидетельствуют, что высокие дозы фуросемида (> 1 г/сут) могут быть ототоксичными. В первом мета-анализе Но и Sheridan¹⁹² у больных, получавших высокие дозы фуросемида (в пределах 1-3,4 г/сут), глухота или звон в ушах возникали чаще, чем в контрольной группе (ОР 3,97; 95% ДИ 1,00-15,78; $P=0,05$). Применение фуросемида в виде постоянной инфузии в дозе 0,5 мг/кг/ч не сопровождалась развитием ототоксичности.¹⁹⁵ В сочетании с результатами нескольких небольших исследований, показавших, что профилактическое применение диуретиков для предотвращения ОПП в действительности увеличивает частоту развития ОПП, эти данные вызвали серьезные сомнения относительно использования петлевых диуретиков с целью предотвращения или лечения ОПП в любых ситуациях. Мы также пришли к заключению, что отсутствуют данные об уменьшении тяжести ОПП или улучшении его исходов при использовании петлевых диуретиков. Несмотря на то, что применение петлевых диуретиков на ранней стадии или при уже развившемся ОПП облегчает контроль водного баланса, гиперкалиемии и гиперкальциемии, что и является клиническими показаниями к их назначению, какая-либо предполагаемая роль в предотвращении или улучшении течения ОПП не доказана.

В двух недавних исследованиях изучалось, действительно ли назначение фуросемида больным, получающим ПВВГФ, ассоциируется с более быстрым прекращением диализной терапии. Как и ожидалось, van der Voort и соавт. обнаружили увеличение объема мочи и экскреции натрия, но такое вмешательство не привело ни к укорочению длительности нарушения функции почек ни к увеличению частоты восстановления их функции.¹⁹⁵ Во втором исследовании Uchino и соавт.¹⁹⁶ проанализировали данные из исследования B.E.S.T. kidney и обнаружили, что из 529 больных в критическом состоянии, которые выжили на фоне ПЗПТ, у 313 ПЗПТ была успешно прекращена, тогда как 216 больным потребовалось «повторная ЗПТ» после временного перерыва. Объем выделяемой мочи (за 24 ч до прекращения ПЗПТ) оказался достоверным предиктором успешного прекращения терапии, но применение диуретиков отрицательно влияло на прогностическую способность показателя объема мочи. Таким

образом, положительная роль петлевых диуретиков в прекращении ЗПТ при ОПП не доказана.

Маннитол

Маннитол в прошлом часто использовался для предотвращения ОПП, однако большинство исследований являются ретроспективными, недостаточно мощными и, в целом, не соответствуют критериям Рабочей Группы, чтобы быть включенными в Рекомендации. Маннитол широко применяли в профилактических целях оперированным больным. Хотя в большинстве таких случаев маннитол увеличивает диурез, существует высокая вероятность того, что он не оказывает дополнительного положительного эффекта (кроме адекватного водного баланса) на частоту развития ОПП.

В одном исследовании применение петлевых диуретиков и маннитола при контраст-индуцированной нефропатии вызвало ухудшение течения ОПН.¹⁹¹ Weisberg и соавт.¹⁹⁷ рандомизировали больных, которым проводились исследования с применением контраста, в группу солевых растворов или одного из трех почечных вазодилататоров/диуретиков (допамин [2 мкг/кг/мин], маннитол [15 г/дл в полу-изотоническом растворе NaCl, вводимый со скоростью 100 мл/ч] или предсердный натрийуретический пептид). Применение допамина, маннитола и предсердного натрийуретического пептида было ассоциировано с гораздо более высокой частотой нарушения функции почек у больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами, получающими только солевой раствор.

Маннитол часто добавляют к раствору для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения с целью уменьшения частоты нарушения функции почек, но результаты этих исследований не очень убедительны.¹⁹⁸ В двух небольших рандомизированных исследованиях (у больных с исходно нормальной функцией почек в одном¹⁹⁹ и с подтвержденным нарушением функции почек – во втором²⁰⁰) ни один из показатели функции почек не различался. Более убедительные результаты получены при оценке профилактического назначения маннитола непосредственно перед снятием зажима с сосуда во время трансплантации почки.^{201,202} В единичных контролируемых исследованиях показано, что введение 250 мл 20% раствора манитола непосредственно перед удалением зажима с сосуда снижает частоту развития посттрансплантационного ОПП, о чем свидетельствует более низкая потребность в диализе после трансплантации. Однако к 3-му месяцу после трансплантации показатели функции почек у больных, получавших и не получавших маннитол, не отличались.²⁰³

Предполагалось также, что маннитол полезен при рабдомиолизе благодаря своей способности стимулировать осмотической диурез и снижать интракомпарментальное давление в поврежденных и раздавленных конечностях.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Следует еще раз отметить, что эти исследования либо были не рандомизированными, либо не обладали достаточной статистической мощностью. Отдельное руководство по повреждениям при синдроме длительного сдавления, возникающем при катастрофах, обычно у жертв землетрясений, находится в стадии подготовки Рабочей Группой по оказанию помощи при поражениях почек при катастрофах и стихийных бедствиях Международного общества нефрологов (ISN Renal Disaster Relief Task Force).

Таким образом, несмотря на экспериментальные данные о положительном влиянии маннитола, полученные в исследованиях на животных, и единичные данные, полученные у человека, статистически адекватные проспективные РКИ по сравнению маннитола с другими методами лечения отсутствуют. Принимая во внимание эти соображения, Рабочая Группа пришла к выводу, что использование маннитола для предотвращения ОПП с научной точки зрения не доказано.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Учитывая возможность уменьшения перегрузки объемом, с одной стороны, а также ухудшение функции почек и риск развития почечного повреждения – с другой, необходимы дальнейшие исследования по оценке безопасности применения петлевых диуретиков для лечения больных с ОПП.

Глава 3.5: Вазодилатирующие препараты: допамин, фенолдопам и натрийуретические пептиды

Использование допамина для предотвращения или лечения ОПП

Ранее допамин широко использовали для защиты почек от повреждения при критических состояниях. Однако отрицательные результаты многочисленных, в том числе рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с адекватными размерами выборки и мощностью,²⁰⁷ привели тому, что в большинстве случаев допамин более не используется. Введение здоровым добровольцам низких доз допамина (1-3 мг/кг/мин) вызывает почечную вазодилатацию, натрийурез и увеличение СКФ; в связи с этими эффектами его назначали для профилактики контраст-индуцированного ОПП, а также ОПП, возникающего при операциях по поводу аневризмы аорты, при ортотопической трансплантации печени, односторонней нефрэктомии, трансплантации почки и при проведении интерферонотерапии.²⁰⁸ Большинство исследований по профилактическому применению низких доз допамина были небольшими, рандомизированы несоответствующим образом и не обладали достаточной статистической мощностью, а их конечные точки имели сомнительное клиническое значение. Более того, согласно современным данным, вазодилатирующее действие допамина на почечные сосуды, обнаруженное у здоровых индивидуумов, не наблюдается у больных с ОПП. Lauschke и соавт.²⁰⁹ при доплерографии обнаружили, что допамин достоверно увеличивает почечное сосудистое сопротивление у пациентов с ОПП. Kellum и Decker²¹⁰ не выявили преимуществ терапии допамином для предотвращения или лечения ОПП при проведении мета-анализа с адекватной статистической мощностью, а Marik²¹¹ не обнаружил таковых преимуществ при систематическом обзоре данных.

Кроме того, существуют некоторые данные, что применение допамина с целью предотвращения или лечения ОПП оказывает отрицательный эффект. И, хотя по результатам мета-анализа Friedrich и соавт.²¹² и не было обнаружено достоверного увеличения частоты нежелательных явлений или доказательств отрицательного влияния низких доз допамина, в значительном числе публикаций продемонстрированы нежелательные эффекты допамина, в том числе и при использовании низких доз. Допамин может провоцировать развитие тахикардий и ишемии миокарда, снижает кровоток в интестинальных сосудах, вызывает гипопитуитаризм и подавляет функцию Т-клеток.²⁰⁸ Вышеупомянутые потенциальные неблагоприятные эффекты, наряду с отсутствием исследований в поддержку применения допамина для предотвращения или лечения ОПП, послужили дополнительным аргументом для отказа от его использования с целью предотвращения и лечения ОПП.

3.5.1: Мы рекомендуем не использовать низкие дозы допамина для предотвращения или лечения ОПП. (1A)

ОБОСНОВАНИЕ

В мета-анализе Friedrich и соавт.²¹² не рассматривали по отдельности исследования по применению допамина в профилактических целях и исследования по использованию допамина для лечения больных с уже развившимся ОПП, поскольку во многих оригинальных исследованиях этого не делалось.²¹⁰ Авторы проанализировали 61 рандомизированное или квази-рандомизированное контролируемое исследование по применению низких доз допамина и не обнаружили ни улучшения выживаемости (Рисунок 11), ни уменьшения потребности в диализе (Рисунок 12), ни улучшения функции почек, а увеличение диуреза отмечено только в первые сутки терапии допамином.²¹² И точно так же, несмотря на тенденцию в группе допамина к транзиторному увеличению диуреза, снижению SCr и увеличению СКФ в первые сутки (но не на 2-й и 3-й день) терапии, отсутствовали доказательства длительного положительного влияния на функцию почек.

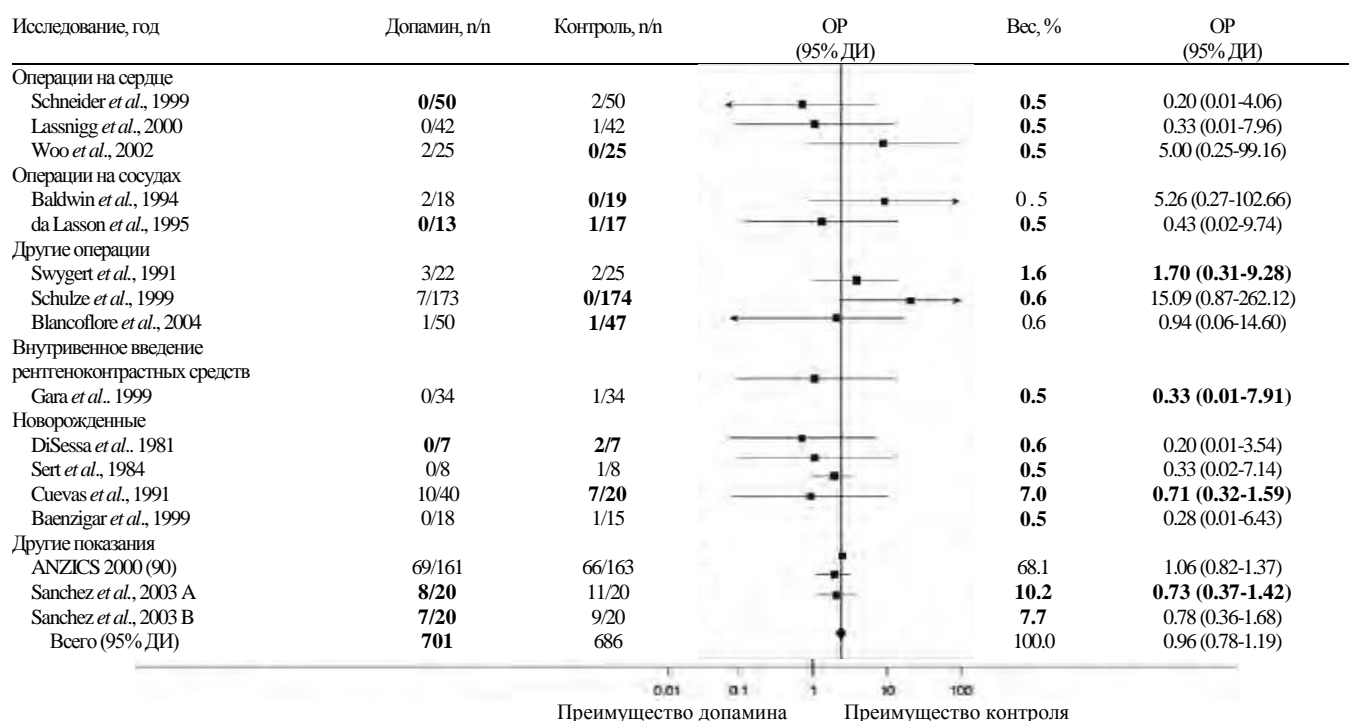


Рисунок 11. Влияние низких доз допамина на смертность. Приведено из: Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS *et al.* Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005; 142: 510-524 с разрешения Американской коллегии торакальных специалистов²¹²; доступно по ссылке: <http://www.annals.org/content/142/7/510.full>

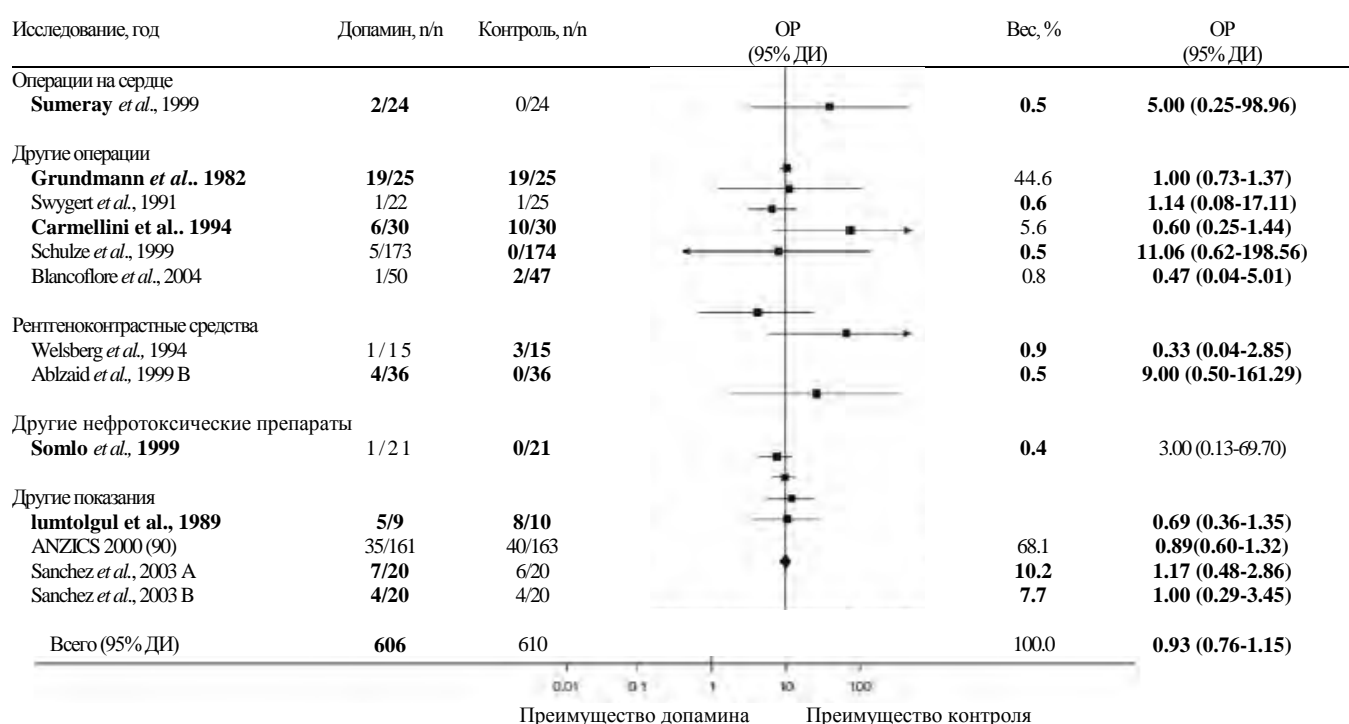


Рисунок 12. Влияние низких доз допамина на потребность в ЗИТ. Приведено из: Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS *et al.* Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med 2005; 142: 510-524 с разрешения Американской коллегии торакальных специалистов²¹²; доступно по ссылке: <http://www.annals.org/content/142/7/510.full>

В более раннем систематическом обзоре Kellum и соавт.²¹⁰ проанализировали исследования, в которых частота развития ОПП рассматривалась как исход. Частота ОПП составила 15,3% в группе терапии допамином и 19,5% – в контрольной группе (ОР 0,79 [0,54-1,13]). Как и в работе

Kellum и соавт., анализ исследований по предотвращению ОПП, проведенный Рабочей Группой, не выявил каких-либо преимуществ допамина по сравнению с плацебо. Аналогичным образом – анализ качественных исследований, включавших только больных, получавших лечение по поводу уже развившегося ОПП, не показал положительного эффекта терапии допамином. Кроме того, было специально проведено относительно крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, включавшее 328 больных в критическом состоянии с ранней стадией ОПП. Исследование было достаточно мощным, чтобы обнаружить даже незначительное положительное воздействие.²⁰⁷ Это исследование показало, что низкие дозы допамина не влияли ни на функцию почек, ни на потребность в диализе, ни на длительность пребывания в ОИТ или в стационаре в целом, ни на смертность (Таблица 4 Приложения). Таким образом, во всех этих работах не обнаружено доказательств эффективности терапии допамином для предотвращения и лечения ОПП.

Использование фенолдопама для предотвращения или лечения ОПП

Фенолодопама мезилат – селективный агонист допаминовых рецепторов типа 1, обладающий таким же воздействием на почечную гемодинамику, как и низкие дозы допамина, но без системной альфа- или бета-адренергической стимуляции.²¹³

3.5.2: Мы предлагаем не использовать фенолдопам для предотвращения или лечения ОПП. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Результаты экспериментов на животных, а также небольшие по объему исследования у людей (с периоперационным измерением СКФ при проведении аорто-коронарного шунтирования или операций с пережатием аорты), дали основания полагать, что фенолдопам может предотвращать развитие ОПП или уменьшать тяжесть повреждения.¹³⁹ Cogliati и соавт.²¹⁴ провели двойное слепое рандомизированное исследование эффективности инфузий фенолдопама для защиты почек от повреждения у 193 кардиохирургических больных высокого риска, которых рандомизировали в группу непрерывной 24-часовой инфузии фенолдопама в дозе 0,1 мкг/кг/мин (95 больных) или в группу плацебо (98 больных). ОПП диагностировали при $SCr \geq 2$ мг/дл (≥ 177 мкмоль/л) в послеоперационном периоде в сочетании с повышением SCr на $\geq 0,7$ мг/дл ($\geq 61,9$ мкмоль/л) при сравнении дооперационного уровня с максимальным уровнем после операции. ОПП развилось у 12 больных из 95 (12,6%), получавших фенолдопам, и у 27 больных из 98 (27,6%) из группы плацебо ($P=0,02$), ЗПТ была начата у 0 больных из 95 в группе фенолдопама и у 8 больных из 98 (8,2%) в группе плацебо соответственно ($P=0,004$). Эти результаты дали основания полагать, что 24-часовая инфузия фенолдопама в дозе 0,1 мкг/кг/мин предотвращает развитие ОПП у больных высокого риска, перенесших операцию на сердце. Мета-анализ 1059 больных из 13 исследований, включая вышеупомянутое, показал что фенолдопам снижает потребность в ЗПТ и больничную летальность у кардиохирургических больных.²¹⁵ Однако пул исследований включал как исследования по профилактике или по раннему лечению ОПП, так и скорректированные исследования с дизайном «случай-контроль», и лишь небольшое количество истинно рандомизированных исследований. В настоящее время проводится РКИ с участием 1000 больных, в котором изучается способность фенолдопама снижать потребность в ЗПТ после кардиохирургических вмешательств (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00621790); до его завершения показания к терапии фенолдопамом остаются не доказанными.

Наконец, Morelli и соавт.²¹⁶ в проспективном двойном слепом исследовании рандомизировали 300 больных с сепсисом без нарушения функции почек в группу инфузий фенолдопама (0,09 мкг/кг/мин) или в группу плацебо; терапия продолжалась в течение всего времени пребывания в ОИТ. В группе фенолдопама частота развития ОПП оказалась достоверно ниже (у 29 vs. 51 пациент, $P=0,006$; ОШ 0,47, $P=0,005$), а время пребывания в ОИТ короче, при отсутствии увеличения числа осложнений. Частота развития тяжелого ОПП,

потребность в диализе и смертность в обеих группах не различались. Эти результаты нуждаются в подтверждении в более крупном исследовании, которое должно обладать достаточной мощностью, чтобы оценить эффективность в повышении «бездиализной» выживаемости.

Обнадёживающие результаты исследований на экспериментальных моделях ОПП свидетельствуют о многочисленных защитных эффектах фенолдопама при ОПП (в том числе, противовоспалительном), не связанных с вазодилатацией.^{217,218} Необходимо проведение дальнейших крупных исследований, чтобы установить, является ли фенолдопам нефропротективным препаратом.^{213,219} Как будет обсуждаться далее (Раздел 4), несмотря на многообещающие результаты пилотного исследования, фенолдопам в конечном счете оказался неэффективен для предотвращения КИ-ОПП,²²⁰ а его применение в качестве мощного антигипертензивного препарата (единственное одобренное показание к применению) сопровождается значительным риском развития гипотензии.

Фенолдопама мезилат также оценивали как препарат для ранней терапии ОПП. Tumlin и соавт.²²¹ в рандомизированном плацебо-контролируемом пилотном исследовании не обнаружили преимуществ при использовании низких доз фенолдопама мезилата у пациентов ОИТ с ранней стадией ОПП, хотя была выявлена тенденция к более снижению 21-дневной летальности и в потребности в диализе у больных, леченных фенолдопамом (различия в частоте «бездиализной» выживаемости составили 11%). При вторичном анализе результатов данного исследования на фоне фенолдопама отмечена тенденция к снижению числа пациентов с начальной стадией ОКН, достигших первичной конечной точки (среди больных без сахарного диабета и перенесших кардиохирургические вмешательства).

Brienza и соавт.²²² провели проспективное многоцентровое РКИ по применению фенолдопама на ранней стадии ОПП у больных в критическом состоянии. Исследование включало взрослых пациентов со стабильной гемодинамикой и сохранной функцией почек. 100 пациентам в течение 4-х дней проводили инфузии либо фенолдопама (0,1 мкг/кг/мин) либо допамина (2 мкг/кг/мин); плацебо-контроль отсутствовал. Первичной конечной точкой исследования было сравнение максимального изменения SCr в обеих группах за 4-дневный период наблюдения. Максимальное значение SCr и максимальный прирост SCr во время исследования в группах фенолдопама и допамина не отличались, однако в группе фенолдопама к концу инфузии SCr снизился на $0,29 \pm 0,77$ мг/дл ($25,6 \pm 68,1$ мкмоль/л), что достоверно отличалось от группы допамина ($0,09 \pm 0,94$ мг/дл [$7,96 \pm 83,1$ мкмоль/л]; $P = 0,05$). Кроме того, максимальное снижение SCr от исходного уровня было достоверно больше в группе фенолдопама. Различия в частоте сердечных сокращений, уровне АД, частоте эпизодов гипотензии или объеме выделенной мочи (за исключением транзиторного увеличения диуреза в первые сутки терапии допамином) отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что у больных с нарушением функции почек в критическом состоянии продолжительная инфузия фенолдопама в дозе 0,1 мкг/кг/мин улучшает функцию почек по сравнению с «почечной» дозой допамина, а значимые неблагоприятные эффекты отсутствуют. Исследование, однако, имело ряд недостатков, в том числе отсутствие истинного контроля (не было группы плацебо), расслепление исследователей и нестандартное определение ОПП, но, тем не менее, наряду с другими положительными данными литературы, эти результаты являются дополнительным аргументом в дискуссии о применении фенолдопама для лечения ранней стадии ОПП у больных в критических состояниях. Landoni и соавт.²²³ в недавно опубликованном мета-анализе показали, что фенолдопам снижает риск потребности в острой ЗПТ и уменьшает внутрибольничную смертность от всех причин (15,1%) по сравнению с контролем (18,9%; ОШ 0,64; 95% ДИ 0,4-0,91), наряду с незначительной тенденцией к более частой гипотензии и увеличению потребности в применении вазопрессоров в группе фенолдопама.

Мы обнаружили три исследования по профилактическому применению препарата с адекватными размером выборки и дизайном (Таблицы 5 и 6 Приложения), в которых сообщалось о частоте ОПП у больных, рандомизированных в группу фенолдопама ($n=1790$) или плацебо ($n=1839$). Общий ОР составил 0,96 (95% ДИ 0,76-1,2, $P=\text{нд}$). Только в одном

исследовании представлены данные о смертности (к 8 дню) у больных с сепсисом, рандомизированных в группу фенолдопама (35%, $n=150$) или плацебо (44%, $n=150$), ОР составил 0,79 (95% ДИ 0,59-1,05; $P=0,1$).

Из двух исследований терапии фенолдопамом при ОПП, вошедших в наш анализ, только одно²²¹ содержало сведения о летальности (21-дневной) у больных в критическом состоянии с ранней стадией ОПП, леченных фенолдопамом (11/80; 13,8%) или плацебо ($n=19/75$, 25,3%; $P=0,068$) (Таблицы 7 и 8 Приложения). В другом исследовании²²² сообщалось об изменении функции почек у больных ОПП, рандомизированных в группу фенолдопама ($n=50$) или допамина ($n=50$). Динамику функции определяли по абсолютной разнице значений SCr в начале и в конце инфузии препарата и максимальному снижению относительно уровня на момент включения в исследование, и она была достоверно больше в группе фенолдопама, ОР составил 0,96 (95% ДИ 0,76-1,2; $P=нд$). В обоих исследованиях была указана частота начала ЗПТ у больных с ОПП в группе фенолдопама ($n=130$) и плацебо ($n=125$). В исследовании Tumlin и соавт. потребность в ЗПТ не различалась и составила 16,25% (у 13 больных из 80) в группе фенолдопама и 25,3% (у 19 пациентов из 75) в группе плацебо ($P=0,163$). В работе Brienza и соавт. потребность в ЗПТ была крайне низкой – ЗПТ проводилась всего 5 больным: трем в группе допамина и двум в группе фенолдопама ($P=нд$). Однако в целом отсутствуют данные достаточно мощных многоцентровых исследований с клинически значимыми конечными точками и соответствующей безопасностью, чтобы рекомендовать использование фенолдопама для предотвращения или лечения ОПП. Рекомендация не использовать фенолдопам придает большее значение избеганию возможной гипотензии и негативных последствий использования этого вазодилататора, и меньшее значение – потенциальной пользе, которую можно прогнозировать только на основании одноцентровых исследований относительно низкого качества.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- В то время как дальнейшее проведение рандомизированных исследований по изучению применения фенолдопама для лечения ОПП в разных клинических ситуациях (в критических состояниях, при операциях высокого риска, особенно на сердце, при сепсисе) может обсуждаться, фармакологические стратегии, направленные на дилатацию почечных сосудов, до настоящего времени не принесли положительных результатов; по-видимому, необходимо рассматривать другие подходы.

Использование натрийуретических пептидов для предотвращения или лечения ОПП

Несколько натрийуретических пептидов, находящихся в стадии разработки или применяемых в клинической практике для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и нарушения функции почек, потенциально могли бы использоваться для предотвращения или лечения ОПП.

Предсердный натрийуретический пептид (ПНП) состоит из 28 аминокислот и обладает мочегонным, натрийуретическим и вазодилатирующим действием.²²⁴ ПНП секретируется в основном предсердными кардиомиоцитами, причем скорость высвобождения увеличивается в ответ на растяжение предсердий.²²⁵ Первые исследования на животных показали, что ПНП снижает сопротивление прегломерулярных сосудов и повышает – постгломерулярных, что ведет к увеличению СКФ.²²⁶ Кроме того, он ингибирует канальцевую реабсорбцию натрия. Увеличение СКФ и диуреза также подтверждено в клинических исследованиях.²²⁷ Таким образом, можно было бы ожидать, что ПНП окажется полезным при лечении ОПП, и для проверки этого предположения было проведено несколько РКИ.

3.5.3: Мы предлагаем не использовать предсердный натрийуретический пептид (ПНП) для предотвращения (2С) или лечения (2В) ОПП.

ОБОСНОВАНИЕ

Существует несколько исследований с отрицательными результатами по профилактическому

применению ПНП. Так, например, ПНП оказался неэффективен в двух исследованиях по предотвращению первичной дисфункции почечного трансплантата^{228,229} и в одном – по профилактике КИ-ОПП.²³⁰ Положительные результаты небольших клинических исследований по применению ПНП для лечения ОПП инициировали проведение рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего 504 больных в критическом состоянии с ОПП.²³¹ Пациентам в течение 24 ч проводилась внутривенная инфузия ПНП (0,2 мкг/кг/мин) или плацебо. Первичным исходом была бездиализная выживаемость в течение 21 дня после лечения. Несмотря на большое количество участвующих в исследовании больных, не было выявлено влияния терапии ПНП на 21-дневную бездиализную выживаемость, смертность или изменение концентрации креатинина в плазме крови. Следует заметить, что среднее значение SCr на момент включения (4,4 мг/дл [389 мкмоль/л] в группе анаретида и 5,0 мг/дл [442 мкмоль/л] в группе плацебо) говорит о том, что вмешательство в этом исследовании осуществлялось на поздней стадии ОПП. Анализ в подгруппах показал, что бездиализная выживаемость была выше в группе терапии среди больных с олигурией (< 400 мл/сут; ПНП 27%, плацебо 7%, $P=0,008$). Однако в другом исследовании с участием 222 больных с олигурической почечной недостаточностью каких-либо преимуществ от применения ПНП не обнаружено.²³² Доза и длительность терапии ПНП, а также первичный исход были такими же, как и в предыдущем исследовании. В обоих исследованиях доза ПНП (0,2 мкг/кг/мин) могла быть слишком высокой: гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) чаще выявлялась в группе ПНП (в первом исследовании в 46% vs. 18% случаев, $P<0,001$; во втором – в 97% vs. 58% случаев, $P<0,001$), и это могло нивелировать потенциальное преимущество почечной вазодилатации у этих больных. При последующем анализе, неуспех этих исследований, помимо слишком высокой дозы препарата, относили также за счет позднего начала терапии у больных с тяжелым ОПП и неадекватной продолжительности инфузии (только 24 часа).

В многообещающем, но не обладающем достаточной статистической мощностью исследовании по изучению применения ПНП для лечения ОПП непосредственно после кардиохирургического вмешательства, частота ЗПТ после операции в группе терапии была ниже по сравнению с группой плацебо.²³³ В этом исследовании Sward и соавт. рандомизировали 61 больного с ОПП, развившимся после операции на сердце (увеличение SCr $\geq 50\%$ от исходного уровня <1,8 мг/дл [<159 мкмоль/л]), в группу инфузий ПНП или плацебо. Инфузии проводились до тех пор, пока SCr не оказывался ниже уровня имевшегося на момент включения в исследование, либо до смерти больного или достижения одного из четырех предварительно заданных критериев начала диализа. Следует отметить, что все больные получали инфузии фуросемида (20-40 мг/ч), а олигурия (определяемая как объем выделяемой мочи $\leq 0,5$ мл/кг/ч в течение 3-х ч) была критерием исключения и автоматическим показанием к началу диализа. Первичной конечной точкой была частота начала диализа в течение 21 дня после включения. У больных, леченных ПНП, CrCl был достоверно выше на 3-й день исследования ($P=0,04$). Согласно предварительно заданным критериям начала диализа, диализ в течение 21 дня после операции потребовался 21% больных в группе ПНП и 47% – в группе плацебо (отношение рисков 0,28; 95% ДИ 0,10-0,73; $P=0,009$). Частота достижения комбинированной вторичной конечной точки (диализ или смерть) также оказалась ниже в группе ПНП (28%) по сравнению с группой плацебо (57%; отношение рисков 0,35; 95% ДИ 0,14-0,82; $P=0,017$). Частота гипотензии в первые 24 ч составила 59% в группе ПНП и 52% в контрольной группе ($P=nd$).

Любопытно обсудить возможные причины положительных результатов данного исследования в сравнении с результатами предыдущих крупных исследований по изучению применения ПНП для предотвращения и лечения ОПП. Не исключено, что этот результат является ложно-положительным и недостаточно мощным. Другое возможное объяснение заключается в том, что ПНП применяли на ранней стадии ОПП (среднее значение SCr в предыдущих исследованиях было гораздо выше) и в более низких дозах (50 нг/кг/мин vs. 200 нг/кг/мин), что позволило избежать значимой частоты гипотензии, наблюдавшейся в

предыдущих исследованиях. Еще одним преимуществом этого исследования являются заранее установленные показания к началу диализа. Позднее Sward и соавт.²³⁴ сравнили влияние ПНП и фуросемида на почечную гемодинамику у 19 больных с нормальной функцией почек, перенесших операции на сердце и находящихся на ИВЛ, измерив показатели почечного кровотока, СКФ и экстракцию кислорода почками. Инфузия ПНП (25-50 нг/кг/мин) увеличивала СКФ, фильтрационную фракцию, фракционную экскрецию натрия и объем выделяемой мочи, а также увеличивала канальцевую реабсорбцию натрия на 9% и потребление кислорода почками на 26%. Инфузия фуросемида (0,5 мг/кг/ч) увеличивала объем мочи в 10 раз, а фракционную экскрецию натрия в 15 раз, в то время как канальцевая реабсорбция натрия снижалась на 28%, а потребление кислорода почками на 23%. Фуросемид также вызывал снижение СКФ на 12% и фильтрационной фракции на 7%. Таким образом, несмотря на то, что баланс влияния на почечную гемодинамику и каналы у этих двух препаратов говорит в пользу фуросемида, который улучшает соотношение доставка/потребление кислорода почками, ПНП с большей вероятностью способен быстро улучшать СКФ. В этой связи можно было бы считать, что инфузии фуросемида пациентам, участвовавшим в «положительных» исследованиях ПНП, вероятно обеспечивали хорошую защиту почек от ишемии за счет снижения канальцевой реабсорбции натрия и потребления кислорода, хотя СКФ и увеличивалась в группе ПНП. Необходимо проведение более крупных проспективных исследований по изучению эффективности ПНП для улучшения бездиализной выживаемости у таких пациентов, причем как с инфузиями фуросемида, так и без них.

При объединенном анализе 11 исследований по профилактике развития ОПП с участием 818 больных обнаружена тенденция к снижению потребности в ЗПТ в группе ПНП (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21-0,99; $P=0,05$). Отдельный анализ исследований, в которых использовались только низкие дозы препаратов ПНП, дал сходные результаты. В исследованиях по профилактике ОПП отсутствовали достоверные различия показателей смертности между группой ПНП и контролем (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,19-2,35; $P=0,53$), и специальный анализ тех исследований, в которых изучались низкие дозы ПНП, дал аналогичные результаты. Однако эти исследования, как правило, были низкого качества, в некоторых не сообщалось об исходном значении SCr, отсутствовали четкие определения ОПП или показаний к ЗПТ (Таблицы 10 и 11 Приложения); качественным было только одно из них.

Nigwekar и соавт. недавно провели систематический обзор и мета-анализ применения ПНП при ОПП.²³⁵ Авторы обнаружили 19 соответствующих критериям работ, среди которых 11 исследований были посвящены предотвращению и 8 – лечению ОПП. Объединенный анализ восьми исследований по лечению ОПП, включающий 1043 больных, не выявил достоверных различий в потребности в ЗПТ в группе ПНП и контрольной группе (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,32-1,08; $P=0,12$). Показатели смертности в группах также не отличались (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,72-1,43; $P=0,89$). Однако применение низких доз ПНП было ассоциировано с достоверным снижением потребности в ЗПТ (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,12-0,96; $P=0,04$). Частота гипотензии в группе ПНП при использовании низких доз ПНП была сопоставима с частотой гипотензии в контрольной группе (ОШ 1,55; 95% ДИ 0,84-2,87), но достоверно повышалась при назначении высоких доз ПНП (ОШ 4,13; 95% ДИ 1,38-12,41). Наконец, объединенный анализ исследований, включавших олигурическое ОПП, не показал каких-либо достоверных преимуществ терапии ПНП в отношении потребности в ЗПТ (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,19-1,12; $P=0,09$) или смертности (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,62-1,43; $P=0,79$). Среди исследований по применению ПНП для лечения ОПП, включенных в анализ Nigwekar,^{231,232} только в двух размер выборки и качество соответствовали критериям включения в наш систематический обзор (Таблицы 12 и 13 Приложения); в них не обнаружено достоверных различий между результатами обоих исследований, включавших в общей сложности 720 больных (в том числе 351 пациента, получавших ПНП) (Таблица 12 Приложения). Таким образом, хотя отдельный анализ результатов использования низких и высоких доз ПНП позволяет предполагать благоприятный эффект, подавляющее большинство данных литературы свидетельствует о неэффективности терапии ПНП при ОПП. Поэтому Рабочая Группа предлагает не использовать

эти препараты для предотвращения или лечения ОПП. Этот вывод основан на том, что избежание потенциальной гипотензии и других негативных последствий, ассоциированных с применением вазодилататоров у больных с высоким периоперационным риском или пациентов ОИТ, имеет большее значение, чем потенциальная польза. К тому же, доказательства этой пользы относительно невысокого качества и получены из ретроспективного анализа подгрупп в негативных многоцентровых исследованиях.

Уродилатин – другой натрийуретический пептид, который вырабатывается клетками почечных канальцев и влияет на почечную гемодинамику так же, как и ПНП, не вызывая системной гипотензии.²³⁶ Ограниченное число работ свидетельствует, что уродилатин улучшает течение ОПП, развившегося в послеоперационном периоде.²³⁷ Терапия уродилатином (в дозе 6-20 нг/кг/мин) проводилась у 51 больного, перенесшего ортотопическую трансплантацию сердца, в период до 96 ч после операции. Частота развития ОПП в этой группе составила 6% по сравнению с 20% в группе исторического контроля (у больных, не получавших уродилатин).²³⁷ Однако в другом небольшом плацебо-контролируемом исследовании с участием 24 больных, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца, частота ОПП не изменилась,²³⁸ хотя в группе уродилатина длительность гемофильтрации (ГФ) и частота интермиттирующего гемодиализа (ИГД) были достоверно ниже. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что натрийуретические пептиды могут играть важную роль в лечении ранней стадии ОПП после операций на сердце, но необходимы дальнейшие проспективные исследования для подтверждения данного потенциального показания.

Несиритид (мозговой натрийуретический пептид) – самый современный натрийуретический пептид, введенный в клиническую практику, который одобрен к применению Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA) только для лечения острой декомпенсированной ХСН. Мета-анализ данных результатов ряда исследований применения несиритида при ХСН вызвал некоторую дискуссию.²³⁹⁻²⁴¹ Sackner-Bernstein и соавт.²³⁹ проанализировали сведения о смертности из 12 рандомизированных исследований; в трех из них были представлены данные о 30-дневной смертности, и выявилась тенденция к повышению риска летального исхода у больных, получавших несиритид. В другом мета-анализе 5 рандомизированных исследований, включавших 1269 больных,²⁴⁰ те же авторы также выявили взаимосвязь между применением несиритида и ухудшением функции почек, которое определяли как увеличение $SCr > 0,5$ мг/дл ($> 44,2$ мкмоль/л). Несиритид в дозе $\leq 0,03$ мкг/кг/мин достоверно увеличивал риск нарушения функции почек по сравнению с неинотропной терапией и с общей контрольной группой (включавшей больных, которым назначались инотропные препараты). Даже использование доз несиритида $\leq 0,015$ мкг/кг/мин сопровождалось увеличением частоты нарушения функции почек по сравнению с контролем. Различия в частоте диализной терапии между группами отсутствовали. В другом ретроспективном исследовании с помощью многофакторного анализа проводили поиск независимых факторов риска 60-дневной смертности в группе из 682 пожилых больных с сердечной недостаточностью, леченных и не леченных несиритидом.²⁴² Когда больные были стратифицированы по наличию/отсутствию терапии несиритидом, оказалось, что ОПП является независимым фактором риска смерти только у пациентов, получавших этот препарат. Примечательно то, что среди больных с сердечной недостаточностью, у которых развилось ОПП, терапия несиритидом оказалась единственным независимым предиктором смертельного исхода.

Производители несиритида собрали группу экспертов, которые пришли к заключению о необходимости дальнейших исследований влияния терапии несиритидом на функцию почек и выживаемость больных с декомпенсированной ХСН. Группа экспертов также подчеркнула, что назначение несиритида показано при острой декомпенсации ХСН, а не для постоянной интермиттирующей терапии или других целей, и, в частности, отметила, что препарат не следует использовать для улучшения функции почек или вместо диуретической терапии у пациентов с ХСН, поскольку отсутствуют доказательства целесообразности применения препарата по этим показаниям. В настоящее время проводится многоцентровое РКИ по

изучению клинической эффективности неситрида при острой декомпенсированной сердечной недостаточности с участием 7000 больных (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure; Clinicaltrials.gov identifier NCT00475852). До завершения этого исследования неситрид одобрен к применению только при симптоматической острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

Неконтролируемые исследования применения неситрида для кардиоваскулярной терапии у больных с ХСН, перенесших операцию на сердце, свидетельствуют о положительном влиянии на функцию почек. Mentzer и соавт.²⁴³ провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование инфузий неситрида в дозе 0,01 мкг/кг/мин или плацебо в течение 24-96 ч у больных с хронической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$), перенесших операцию на сердце в условиях искусственного кровообращения. Изучение применения неситрида в сочетании с анестезией у больных во время кардиохирургических вмешательств (The Nesiritide Administered Peri-Anesthesia in Patients Undergoing Cardiac Surgery trial) представляло собой поисковое исследование по оценке безопасности с пятью первичными конечными точками: тремя «почечными» и двумя – «гемодинамическими». Исходные характеристики пациентов в обеих группах достоверно не отличались; SCr составил $\sim 1,1$ мг/дл (97,2 мкмоль/л), СКФ ~ 80 мл/мин/1,73 м². В обеих группах средняя продолжительность инфузии исследуемого препарата составила около 40 ч. Функция почек в периоперационном периоде, которую количественно оценивали по трем «почечным» первичным конечным точкам, была лучше в группе неситрида (максимальное увеличение SCr составило 0,15 мг/дл [13,3 мкмоль/л] по сравнению с 0,34 мг/дл [30,1 мкмоль/л] в группе плацебо, $P < 0,001$; pСКФ снизилась на $-10,2$ мл/мин/1,73 м² по сравнению с $-17,8$ мл/мин/1,73 м² в группе плацебо, $P = 0,001$; объем мочи за первые 24 ч составил $2,9 \pm 1,21$ л по сравнению с $2,3 \pm 1$ л в группе плацебо; $P < 0,001$). Относительный риск развития ОПП в группе неситрида по сравнению с группой плацебо составил 0,58 (0,27-1,21); показатель 180-дневной смертности также был ниже в группе неситрида (ОР 0,48 [0,22-1,05]; $P = 0,046$) (Таблица 9 Приложения). Эти тенденции наиболее четко прослеживались в небольшой подгруппе из 62 больных, у которых дооперационный SCr был $> 1,2$ мг/дл (> 106 мкмоль/л). Несмотря на то, что в послеоперационном периоде SCr возрос в обеих группах, в группе неситрида его значение вернулось к исходному в течение 12 ч, а в группе плацебо оставалось повышенным в течение всей госпитализации. Группы не отличались по использованию вазоактивных препаратов и гемодинамическим показателям. Нежелательные явления также были сходными в обеих группах, как и 30- и 180-дневная летальность (хотя данные о летальности были неполными). Таким образом, применение неситрида во время и после операции на сердце в условиях искусственного кровообращения у больных с преоперационным нарушением функции левого желудочка, по-видимому, оказывал положительное кратковременное действие на функцию почек. При этом непосредственные неблагоприятные эффекты были сравнимы с таковыми при инфузии плацебо; однако, как упоминалось выше, такое показание к применению препарата не одобрено FDA. Интересной темой для размышления является то, что исходя из полученных результатов, любое нефропротективное действие этого вазоактивного препарата во время и после искусственного кровообращения опосредовано не изменением системной перфузии (одинаково в обеих группах), а скорее влиянием на регионарную перфузию или плейотропным эффектом. К сожалению, эти многообещающие результаты пилотного исследования не подтвердились в проспективных клинических исследованиях.

Проспективное рандомизированное клиническое исследование (Nesiritide Study) не выявило положительного влияния неситрида на потребность в диализе в течение 21 дня и/или частоту летальных исходов после кардиохирургических вмешательств высокого риска.²⁴⁴ Однако было обнаружено, что профилактическое использование неситрида сопровождалось снижением частоты развития ОПП (последняя определялась по критериям AKIN) в ближайшем послеоперационном периоде (6,6% в группе неситрида по сравнению с 28,5% в группе плацебо, $P = 0,004$). Недавно Lingegowda и соавт.²⁴⁵ оценили, действительно ли наблюдаемое положительное действие неситрида на функцию почек оказывает какое-либо отдаленное

влияние на кумулятивную выживаемость больных и почечные исходы. Были проанализированы данные всех 94 больных из Nesiritide Study в среднем за $20,8 \pm 10,4$ мес. наблюдения. Кумулятивная выживаемость в группах не отличалась, но у больных с ОПП, развившейся во время госпитализации, показатели смертности были выше, чем у пациентов без ОПП (41,4% vs. 10,7%; $P=0,002$). Представляется, что возможное нефропротективное действие неситрида в ближайшем послеоперационном периоде не ассоциировано с улучшением отдаленной выживаемости у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства высокого риска.

Таким образом, несмотря на то, что результаты целого ряда небольших исследований свидетельствуют о возможных преимуществах применения натрийуретических гормонов для предотвращения или лечения ОПП в различных клинических ситуациях, решающие исследования в поддержку применения в этих целях ПНП, мозгового натрийуретического пептида или неситрида отсутствуют. Таким образом, Рабочая группа предлагает не использовать эти препараты для предотвращения или лечения ОПП.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Мы рекомендуем проведение дальнейших исследований по изучению применения ПНП в дозах ниже 0,1 мкг/кг/мин для предотвращения или лечения ОПП. Существует вероятность того, что назначение низких доз ПНП (0,01-0,05 мкг/кг/мин) в течение более продолжительного времени, чем в предыдущих крупных исследованиях, может оказаться эффективным для профилактики или лечения ранних стадий ОПП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 4 Приложения: Сравнительные РКИ по изучению эффектов допамина и плацебо для лечения ОПП.

Таблица 5 Приложения: Уровни доказательности РКИ, оценивающих фенолдопам в сравнении с контролем для предотвращения ОПП.

Таблица 6 Приложения: Сводная таблица РКИ по изучению эффектов фенолдопама для предотвращения ОПП.

Таблица 7 Приложения: Уровни доказательности сравнительных РКИ фенолдопама и плацебо для лечения ОПП.

Таблица 8 Приложения: Сводная таблица РКИ терапии фенолдопамом при ОПП.

Таблица 9 Приложения: Сводная таблица РКИ неситрида в сравнении с контролем для предотвращения ОПП.

Таблица 10 Приложения: Уровни доказательности РКИ терапии анаритидом в сравнении с контролем для предотвращения ОПП.

Таблица 11 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние терапии анаритидом по сравнению с контролем на предотвращение ОПП.

Таблица 12 Приложения: Уровни доказательности сравнительных РКИ анаритида и плацебо для лечения ОПП.

Таблица 13 Приложения: Сводная таблица сравнительных РКИ применения ПНП и плацебо для лечения ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 3.6: Использование факторов роста

Восстановление после ОПП сопровождается увеличением экспрессии различных факторов роста, действие которых опосредуется аутокринными, паракринными и эндокринными механизмами. Появление рекомбинантных факторов роста стимулировало проведение исследований по изучению их терапевтических возможностей при ОПП. Экспериментальные исследования показали обнадеживающие результаты, касающиеся отдельных факторов роста,²⁴⁶ в том числе, инсулино-подобного фактора роста-1 (ИФР-1), фактора роста гепатоцитов и, позднее, эритропоэтина. Недавно были установлены физиологические основы для применения эритропоэтина с целью предотвращения ОПП.²⁴⁷

3.6.1: Мы рекомендуем не использовать рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста – 1 (рчИФР-1) для предотвращения или лечения ОПП. (IV)

ОБОСНОВАНИЕ

ИФР-1 представляет собой пептид, обладающий сосудорасширяющими, митогенными и анаболическими свойствами. В нескольких моделях ОПП у животных рчИФР-1 ускорял восстановление функции почек.²⁴⁸⁻²⁵¹ Эффективность терапии ИФР-1 у взрослых с угрозой ОПП или уже развившимся ОПП была оценена в трех двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ.²⁵²⁻²⁵⁴ Franklin и соавт.²⁵² назначали рчИФР-1 каждые 12 ч в течение 3 дней после операции 54 больным, перенесшим операцию на брюшном отделе аорты. Хотя ОПП не развилось ни у одного пациента, у небольшой части больных, леченных ИФР-1, наблюдалось снижение СКФ по сравнению с группой плацебо (22% vs. 33%). Hladunewich и соавт.²⁵⁴ в течение 6 дней вводили рчИФР-1 или плацебо 43 больным, перенесшим трансплантацию трупной почки. К 7-му дню ни клиренс инулина, ни диурез или фракционная экскреция натрия в группах терапии и плацебо не отличались, отсутствовали различия в минимальном значении SCr через 6 недель, а также в доле больных, которым потребовался диализ в посттрансплантационном периоде. Hirschberg и соавт.²⁵³ при лечении 72 больных с ОПП, обусловленном преимущественно сепсисом или гемодинамическим шоком, применяли либо рчИФР-1, либо плацебо в течение 10,6 дней. Показатели СКФ, объема мочи, потребности в ЗПТ и смертности не отличались. Таким образом, несмотря на терапевтическую эффективность в различных моделях ОПП у животных, рчИФР-1 оказался не в состоянии предотвратить развитие или ускорить выздоровление при ОПП у человека. Кроме того, следует учитывать высокую стоимость этого вида терапии.

На основании анализа трех имеющихся в настоящее время РКИ по применению рчИФР-1, результаты которых были в целом отрицательными или как минимум противоречивыми, и принимая во внимание отсутствие преимуществ и наличие опасений, касающихся потенциально отрицательного воздействия этого препарата, а также его стоимости, Рабочая Группа выступает против его использования у больных с ОПП.

Эритропоэтин

Эффективность эритропоэтина для предотвращения ОПП после планового шунтирования коронарных артерий оценивали в небольшом пилотном исследовании.²⁵⁵ Больные перед операцией получали эритропоэтин в дозе 300 ЕД/кг или раствор хлорида натрия внутривенно. ОПП диагностировали при увеличении SCr на 50% от исходного значения в первые 5 дней после операции. ОПП развилось у 13 пациентов из 71: у 3 больных из 36 в группе эритропоэтина (8%) и у 10 больных из 35 в группе плацебо (29%); $P=0,035$. Степень повышения концентрации SCr и снижения уровня рСКФ в послеоперационном периоде была достоверно ниже в группе эритропоэтина по сравнению с плацебо.

Недавно Endre и соавт.²⁵⁶ провели проспективное рандомизированное исследование эффективности эритропоэтина для первичной профилактики ОПП у пациентов ОИТ (Таблица

14 Приложения). Отбор больных в группу терапии осуществлялся в соответствии с содержанием в моче двух биомаркеров – ферментов щеточной каемки проксимальных почечных канальцев: с-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Рандомизация в группу плацебо либо в группы терапии (двумя различными дозами эритропоэтина) осуществлялась при концентрации биомаркеров выше 46,3. Первичным исходом было относительное среднее увеличение SCr от исходного через 4-7 дней. Концентрация биомаркера являлась основанием для выделения больных с более тяжелым поражением и бóльшим риском ОПП, диализа или смерти; однако повышение уровня маркеров в моче было транзиторным. Использование биомаркеров позволило провести рандомизацию в течение в среднем 3,5 ч в положительной выборке. Не было различий в частоте нежелательных явлений, обусловленных действием эритропоэтина, также отсутствовали различия в частоте наступления первичных исходов в группах терапии и плацебо.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Недавние исследования у животных свидетельствуют о возможной клинической эффективности эритропоэтина при ОПП. В различных моделях ОПП у грызунов эритропоэтин стабильно способствовал восстановлению функции. Нефропротективное действие эритропоэтина может быть обусловлено плеiomорфными свойствами, в том числе антиапоптозным и антиоксидантным действием, стимуляцией клеточной пролиферации и мобилизацией стволовых клеток.²⁴⁷ Несмотря на то, что одно недавнее РКИ по предотвращению ОПП у человека дало отрицательный результат, необходимы дальнейшие РКИ по изучению эффективности эритропоэтина при ОПП у человека.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 14 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих эффекты терапии эритропоэтином по сравнению с плацебо на предотвращение ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 3.7: Антагонисты аденозиновых рецепторов

Активация тубулогломерулярной обратной связи в ответ на повышение концентрации хлоридов в просвете дистальных почечных канальцев происходит на ранних стадиях ишемического ОПП. Аденозин, высвобождаемый как часть механизма тубулогломерулярной обратной связи, взаимодействует с гломерулярными аденозиновыми рецепторами типа A1, приводя к констрикции афферентной артериолы, снижению почечного кровотока и СКФ, задержке натрия и воды. Этот хорошо известный эффект аденозина дал стимул к проведению ряда исследований, в которых изучалась способность антагонистов аденозина предотвращать или оказывать лечебное воздействие при ОПП, главным образом при трех клинических синдромах с высоким риском ОПП: перинатальной асфиксии, контраст-индуцированном повреждении и кардиоренальном синдроме. Теофиллин является неселективным антагонистом аденозиновых рецепторов.

3.7.1: Мы предлагаем для новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией, имеющих высокий риск развития ОПП, возможность однократного использования теофиллина. (2В)

ОБОСНОВАНИЕ

ОПП наблюдается у 60% новорожденных с перинатальной асфиксией.²⁵⁷ Экспериментальные исследования свидетельствуют о важной роли опосредованной аденозином вазоконстрикции сосудов почек у новорожденных в условиях нормокапнической гипоксемии.²⁵⁸ Потенциальный нефропротективный эффект теофиллина при перинатальной асфиксии был оценен в трех рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях,²⁵⁹⁻²⁶¹ включавших 171 доношенного новорожденного. Теофиллин вводили всем новорожденным на первом часу жизни – однократно внутривенно болюсно в дозе 5 мг/кг^{259,261} или 8 мг/кг.²⁶⁰ Во всех трех исследованиях в течение первых 3-5 дней жизни в группе терапии теофиллином наблюдалось достоверное повышение СКФ и объема мочи (с более отрицательным балансом жидкости) и снижение экскреции β_2 -микроглобулина по сравнению с группой плацебо. В каждом исследовании терапия теофиллином была ассоциирована с достоверным снижением риска тяжелого нарушения функции почек (на 17-25% vs. 55-60% в группе плацебо, ОР 0,3-0,41). Положительный эффект был избирательным в отношении функции почек, в то время как частота осложнений со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, легких и желудочно-кишечного тракта оставалась прежней. Терапия не повлияла на выживаемость больных. Как и в исследованиях у доношенных новорожденных, у 50 крайне недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, которым в течение первых двух дней жизни назначали теофиллин в дозе 1 мг/кг, наблюдалось увеличение СКФ и объема выделяемой мочи по сравнению с группой плацебо.²⁶² Дальнейшее изменение функции почек отслеживалось в течение первого года жизни Bhat и соавт.,²⁶⁰ которые обнаружили одинаково сохраняемые гломерулярную и канальцевую функции в обеих группах через 6 последующих недель. Следовательно, несмотря на то, что теофиллин явно улучшает функцию почек на первой неделе жизни у новорожденных, перенесших асфиксию, общее преимущество этого препарата у новорожденных пациентов ОИТ менее очевидно в аспекте полного отдаленного восстановления функции почек при плацебо-контроле, а также отсутствия влияния на выживаемость больных.

Появление в последние годы селективных антагонистов аденозиновых рецепторов типа A1 индуцировало проведение нескольких интересных клинических исследований, акцент в которых был сделан на профилактике и лечении кардиоренального синдрома. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 63 больных с ХСН введение одной дозы антагониста аденозиновых рецепторов типа A1 BG9719 достоверно стимулировало диурез и повышало СКФ.²⁶² При одновременном введении с фуросемидом BG9719 усиливал диуретический эффект и предотвращал снижение СКФ, обусловленное петлевым диуретиком.

Ролофиллин – другой антагонист аденозиновых рецепторов типа A1, изучался в двух двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью. В первом исследовании ролофиллин или плацебо назначались либо одновременно с фуросемидом в течение 3-х дней (146 пациентов), либо в виде однократной инфузии (у 35 больных, резистентных к диуретикам).²⁶⁴ В обеих подгруппах ролофиллин увеличивал диурез и CrCl по сравнению с плацебо. Второе исследование включало 301 пациента с нарушением функции почек, госпитализированных по поводу острой сердечной недостаточности, которые получали либо плацебо, либо одну из трех доз ролофиллина в течение 3-х дней.²⁶⁵ В группе ролофиллина наблюдалось дозозависимое снижение SCr по сравнению с группой плацебо в течение 14 дней, а также тенденция к уменьшению 60-дневной смертности или числа повторных госпитализаций, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или почек.

Недавно завершились три пилотных исследования III фазы с участием 2500 больных, целью которых было подтверждение нефропротективного действия ролофиллина при кардиоренальном синдроме и оценка безопасности препарата. Недавно были опубликованы окончательные результаты исследования PROTECT.²⁶⁶ Ролофиллин по сравнению с плацебо не оказывал положительного действия на три первичные конечные точки: выживаемость, выраженность сердечной недостаточности и изменение функции почек. Постоянное нарушение функции почек развилось у 15% больных в группе ролофиллина и у 13,7% – в группе плацебо ($P=0,44$). К 60-му дню частота летальных исходов или повторных госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми или почечными причинами, в группах ролофиллина и плацебо была сопоставимой (30,7% и 31,9%, соответственно; $P=0,86$). Частота нежелательных явлений в целом была одинаковой; однако только у пациентов из группы ролофиллина наблюдались судороги – известное возможное нежелательное явление, связанное с применением антагонистов A1-рецепторов. Таким образом, ролофиллин, по-видимому, не эффективен для лечения ОПП, обусловленного кардиоренальным синдромом.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Представляется, что если и существуют преимущества при использовании антагонистов аденозиновых рецепторов для уменьшения опосредованной тубуло-гломерулярной обратной связью вазоконстрикции и увеличения почечного кровотока и СКФ при ОПП, то они могут быть ограничены определенными популяциями (например, новорожденные с асфиксией). Эти преимущества следует сопоставлять с потенциальными нежелательными эффектами препаратов: как почечными (увеличение почечного кровотока и дистальной доставки натрия может оказывать негативное влияние, увеличивая потребление кислорода канальцами на фоне ОКН), так и внепочечными (снижение судорожного порога). Таким образом, для уточнения значимости применения теofilлина у новорожденных необходимы дальнейшие исследования.

Глава 3.8: Предотвращение ОПП, обусловленного применением аминогликозидов и амфотерицина В

Нефротоксичность аминогликозидов

Противомикробные препараты из группы аминогликозидов – антибиотики, обладающие сильным бактерицидным действием в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий при одновременном назначении с бета-лактамами и другими противомикробными средствами, действующими на клеточную стенку бактерий.²⁶⁷⁻²⁶⁹

Прогрессирующая устойчивость к другим противомикробным препаратам и отсутствие новых альтернатив аминогликозидам способствовали росту их применения в последнее время. Аминогликозиды характеризуются многими положительными свойствами, в том числе обладают значительной стабильностью, предсказуемой фармакокинетикой, низкой частотой иммунологически опосредованных побочных эффектов и отсутствием гемато- и гепатотоксического действия. Нефротоксичность и в меньшей степени ототоксичность и нейромышечная блокада остаются основными проявлениями токсичности аминогликозидов, лимитирующей дозы этих препаратов. Осторожное дозирование и терапевтический лекарственный мониторинг аминогликозидов с учетом принципов фармакокинетики и фармакодинамики могут снизить риск ОПП при использовании этих клинически эффективных, но нефротоксичных антибиотиков.²⁷⁰ По данным ряда недавно опубликованных мета-анализов и рекомендаций по лечению, риск ОПП, обусловленного применением аминогликозидов, достаточно высок, в связи с чем их более не следует добавлять к другим стандартным противомикробным препаратам при эмпирической или направленной терапии ряда тяжелых грамположительных или грамотрицательных бактериальных инфекций.²⁷¹⁻²⁷⁶ Существенный риск ОПП при использовании аминогликозидов побудил некоторых авторов призвать к исключению аминогликозидов из современных схем терапии инфекционных заболеваний.²⁷⁷ Тем не менее, ожидаемого устранения аминогликозидов из нашего терапевтического арсенала не произошло из-за прогрессирующей резистентности микроорганизмов к бета-лактамам, хинолонам и ряду других классов противомикробных препаратов.

3.8.1: Мы предлагаем не использовать аминогликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда недоступны альтернативные менее нефротоксичные препараты. (2А)

ОБОСНОВАНИЕ

Аминогликозиды обладают многими полезными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, но основным проявлением дозолимитирующей токсичности остается лекарственное ОПП.²⁷⁰ Риск вызванного аминогликозидами ОПП достаточно высок (в некоторых наблюдениях – до 25% случаев в зависимости от критериев диагностики ОПП и исследуемой популяции),^{271-276,278} поэтому их не следует более использовать в качестве стандартной эмпирической или направленной терапии, кроме случаев, когда другой альтернативы нет. Существенный риск ОПП при использовании аминогликозидов заставляет некоторых авторов рекомендовать исключить аминогликозиды из современных схем терапии.²⁷⁷ Безусловно, их применение должно ограничиваться только случаями тяжелых инфекций, когда аминогликозиды являются лучшим или единственно возможным методом лечения.

Аминогликозиды необходимо применять в течение как можно более короткого времени. Повторное введение аминогликозидов в течение нескольких дней или недель может привести к накоплению препарата в почечном интерстиции и в клетках канальцевого эпителия,²⁷⁹ что обуславливает более высокий риск развития нефротоксичности при повторных курсах аминогликозидов. Риск нефротоксичности, связанной с применением аминогликозидов, повышен у пациентов пожилого возраста (> 65 лет), при уже имеющемся нарушении функции почек, а также у больных с сепсисом и гиповолемией при быстром изменении ОЦК. Другими факторами риска аминогликозид-индуцированного ОПП являются сахарный диабет,

одновременное применение других нефротоксических препаратов, длительный курс терапии, повышенная концентрация препарата в крови или повторные курсы аминогликозидов в течение короткого периода времени.²⁶⁷⁻²⁷⁹

3.8.2: Мы предлагаем для пациентов с нормальной функцией почек и в стабильном состоянии, назначение аминогликозидов в однократной суточной дозе, а не режимы введения препарата несколько раз в день. (2В)

ОБОСНОВАНИЕ

Аминогликозиды характеризуются зависимой от концентрации препарата бактерицидной активностью и длительным «постантибиотическим эффектом», что позволяет увеличивать интервал дозирования для повышения эффективности и снижения токсичности препарата. Такой режим дозирования, наряду с другими мероприятиями по уменьшению поступления аминогликозидов в клетки почечных канальцев, предотвращению апоптоза, ограничению оксидативного повреждения и защите митохондриальной функции, рекомендуется для уменьшения риска ОПП и сохранения терапевтического действия этих важных противомикробных препаратов.²⁸⁰⁻²⁹⁶ Однократное введение суточной дозы или увеличение интервала дозирования аминогликозидов предоставляют ряд теоретических и практических преимуществ в отношении сохранения противомикробной активности с одновременным ограничением возможного нефротоксического действия. Такой удобный и недорогой режим дозирования аминогликозидов широко распространен во многих центрах, где используют этот потенциально токсичный, хотя и высокоэффективный класс антибиотиков.

У больных с нормальной и стабильной функцией почек аминогликозиды для уменьшения нефротоксичности следует вводить один раз в сутки (так называемый увеличенный интервал дозирования). Фармакокинетические и фармакодинамические свойства аминогликозидов делают предпочтительным применение высоких доз через увеличенные интервалы времени. Ключевой терапевтический показатель эффективности – отношение максимальной концентрации препарата в крови к минимальной ингибирующей концентрации, подавляющей рост микроорганизма ($C_{max}/МИК$); это отношение должно быть больше 10. Аминогликозиды вызывают продолжительный постантибиотический эффект (подавление роста бактерий после того, как уровень препарата в крови становится ниже МИК). Продолжительность постантибиотического эффекта прямо коррелирует с максимальной концентрацией препарата в крови. Подобные фармакокинетические/фармакодинамические характеристики делают привлекательным режим однократного введения суточной дозы при использовании аминогликозидов.

Нефротоксическое действие аминогликозидов было очень хорошо изучено,^{280-282,284-293,295,296} оно опосредовано, главным образом, связыванием аминогликозидов с рецептором – мегалином – экспрессируемым клетками эпителия проксимальных извитых канальцев.²⁹³ Аминогликозиды накапливаются в проксимальных извитых канальцах, где прочно связываются с полианионными мембранами, содержащими фосфолипиды. Аминогликозиды индуцируют образование миелиоидных телец, нарушают синтез белков, функцию митохондрий и, наконец, приводят к апоптозу и последующему некрозу клеток канальцевого эпителия. Наблюдается и гломерулярное повреждение,²⁸⁸ но оно, как правило, вторично и возникает в результате аминогликозид-индуцированного повреждения канальцев. Поскольку связывание аминогликозидов с рецепторами происходит по принципу насыщения, интермиттирующее введение высоких доз аминогликозидов фактически снижает их суточное потребление и накопление по сравнению с многократным применением. Это должно снизить риск нефротоксического действия, по крайней мере, в теории.

Потенциальная эффективность однократного введения суточной дозы аминогликозидов (или других режимов с увеличенным интервалом дозирования) по сравнению с многократным всесторонне изучалась на протяжении многих лет в многочисленных контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях²⁹⁷⁻³⁰⁸ и в большом числе соответствующих

мета-анализов.³⁰⁹⁻³¹⁴ Эти исследования проводились у детей и у пожилых, включали эмпирическую или направленную терапию, лечение инфекции, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами.

Обобщенные результаты обзоров доказательной базы и многочисленных мета-анализов свидетельствуют, что однократный режим дозирования, как правило, реже вызывает развитие ОПП по сравнению с многократным, хотя преимущества однократного введения, по данным этих исследований, незначительны и противоречивы. По этой причине рекомендации по использованию режима однократного введения суточной дозы по сравнению с многократным присвоен уровень доказательности 2. Необходимо отметить, что введение суточной дозы в несколько приемов остается стандартом терапии энтерококкового эндокардита, поскольку подробные рандомизированные сравнительные исследования однократного и многократного введения суточной дозы препарата при энтерококковом эндокардите отсутствуют.^{272,315-317}

Однократное использование суточной дозы аминогликозидов как правило хорошо переносится, но болюсного введения аминогликозидов необходимо избегать. При однократном введении высокой суточной дозы аминогликозидов продолжительность инфузии должна превышать 60 минут чтобы избежать нежелательных явлений, например, нейромышечной блокады. Соблюдение этой рекомендации особенно важно, если больные получают другие препараты, способные вызвать нейромышечную блокаду или страдают заболеванием, при котором нарушается нейромышечная проводимость (например, миастенией).

3.8.3: Мы рекомендуем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда используется многократное введение препаратов в течение более 24 часов. (1A)

ОБОСНОВАНИЕ

Терапевтический лекарственный мониторинг на протяжении многих лет был стандартом терапии при назначении аминогликозидов. Уровни аминогликозидов характеризуются индивидуальной вариабельностью, и незначительные изменения объема распределения, почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации могут повлиять на накопление аминогликозидов в почках и изменить риск нефротоксического действия. В этой связи рекомендуется мониторинг уровня препарата в крови, как при использовании режима однократного введения суточной дозы, так и при использовании других режимов.³¹⁸⁻³²¹ Когда лекарственный мониторинг осуществляется при использовании однократного режима или увеличенного интервала дозирования, максимальная концентрация препарата в крови (C_{max}) должна как минимум в 10 раз превышать МИК, а чтобы ограничить накопление аминогликозидов в клетках почечных канальцев и снизить риск ОПП C_{min} (концентрация препарата в крови непосредственно перед введением очередной дозы) должна быть нулевой уже через 18-24 ч. Стандартная доза аминогликозидов при однократном режиме дозирования составляет 5 мг/кг/сут для гентамицина и тобрамицина (при сохранной функции почек); 6 мг/кг/сут для нетилмицина, и 15 мг/кг/сут для амикацина. При введении несколько раз в сутки дозы гентамицина и тобрамицина составляют 1,7 мг/кг каждые 8 ч, при этом максимальная концентрация препаратов в крови составляет 8 ± 2 мкг/мл (17 ± 4 мкмоль/л), а концентрация перед введением очередной дозы – 1-2 мкг/мл (2-4 ммоль/л). Максимальная концентрация амикацина в крови при введении несколько раз в сутки должна составлять 20 ± 5 мкг/мл (34 ± 9 мкмоль/л), а перед введением очередной дозы – 5-8 мкг/мл (9-14 мкмоль/л). Мы рекомендуем проводить лекарственный мониторинг при длительных курсах терапии аминогликозидами с многократным режимом дозирования, чтобы снизить риск нефротоксичности, и предлагаем проводить лекарственный мониторинг при однократном введении суточной дозы.

3.8.4: Мы предлагаем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда терапия этими препаратами с однократным введением в течение суток продолжается более 48 часов. (2C)

ОБОСНОВАНИЕ

Время, когда следует определять пиковые дозы аминогликозидов при однократном режиме дозирования не стандартизировано и остается предметом дискуссий. Некоторые исследователи при таком режиме дозирования вообще не измеряют терапевтические концентрации препаратов у всех больных. Другие рекомендуют измерять по меньшей мере пиковую концентрацию, чтобы убедиться в том, что она в 10 раз превышает МИК. Многие исследователи рекомендуют как минимум однократно или не реже 1 раза в неделю определять C_{\min} через 12, 18 или 24 ч после введения дозы аминогликозида.²⁶⁷⁻²⁷⁰ Значение C_{\min} в эти интервалы времени должно быть ниже предела, при котором метод исследования позволяет обнаруживать присутствие препарата (< 1 мкг/мл).

Измерение уровня аминогликозидов при многократном дозировании было стандартизировано по C_{\max} через 30 минут после 30-минутной инфузии и C_{\min} непосредственно перед введением следующей дозы для оценки минимального уровня. Аминогликозиды следует назначать больным только после восполнения дефицита объема жидкости в организме; гиповолемия увеличивает риск нефротоксического действия в экспериментальных исследованиях и, предположительно, в клинических исследованиях. Кроме того, экспериментально и клинически показано, что восполнение дефицита калия уменьшает риск ОПП при использовании аминогликозидов.

У больных с уже имеющимися заболеваниями почек или при нестабильных значениях рСКФ и показателей гемодинамики (например, у пациентов в критических состояниях, находящиеся в ОИТ) использовать однократный режим дозирования сложно. У больных в критических состояниях изменения фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков вообще и аминогликозидов в частности, таковы, что необходимо избегать однократного введения суточной дозы и часто мониторировать концентрацию препарата в крови.³²²

3.8.5: Мы предлагаем в тех случаях, когда это возможно и оправдано, местное применение аминогликозидов (т.е. в виде дыхательных аэрозолей, местных инстилляций), а не внутривенное их введение. (2В)

ОБОСНОВАНИЕ

Местные инстилляций аминогликозидов по самым различным показаниям получили широкое распространение в ряде клинических ситуаций, когда возможно накопление аминогликозидов в определенных органах и тканях. Использование для профилактики и лечения инфекционных заболеваний костей и суставов гранул, содержащих аминогликозиды, вошло в повседневную практику как способ снизить нефротоксичность, сохранив противомикробную активность препарата в тканях.³²³ Такой способ применения обеспечивает сохранение местной концентрации аминогликозидов на длительное время. Системы для подачи аминогликозидов в виде аэрозолей в настоящее время используют для достижения высоких концентраций антибиотика в легких при минимальных – в крови и в ткани почек. Такой способ введения успешно применяется у больных муковисцидозом при плохо поддающейся лечению пневмонии, вызванной грамотрицательными бактериями.^{324,325} Тем не менее, было описано как минимум два случая выраженной нефротоксичности при ингаляционном применении тобрамицина.^{326,327}

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Отсутствует стандартный метод терапевтического мониторирования концентрации аминогликозидов при однократном режиме дозирования. Было бы очень полезно единое руководство, разработанное на основе подробных исследований фармакокинетики/фармакодинамики, нацеленных на определение оптимального времени и метода терапевтического мониторирования при однократном введении суточной дозы.
- При назначении аминогликозидов с увеличенным интервалом дозирования пациентам с

предшествующим незначительным или умеренно выраженным нарушением функции почек рекомендуется еще более увеличить интервалы между введением. Необходимо стандартизировать оптимальный режим мониторинга концентрации препарата при редком введении у больных с ХБП и разработать единые рекомендации, основанные на подробных наблюдательных исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики.

- Влияние ИГД и высокопоточной ПЗПТ на эффективность и токсичность аминогликозидов при увеличении интервала дозирования требует дальнейшего изучения. Поскольку стали широко использоваться мембраны с более высоким коэффициентом просеивания, необходимо тщательно изучить их влияние на элиминацию аминогликозидов. Необходимо проведение сравнительных РКИ с использованием стандартных и индивидуальных режимов дозирования с частым мониторингом концентрации препарата и оценкой эффективности и маркеров почечного повреждения в качестве исходов.
- Взаимодействие между аминогликозидами и другими противомикробными препаратами, а также иными потенциально нефротоксичными лекарственными средствами, должно быть тщательно определено в количественном отношении. В наблюдательных исследованиях необходимо более точно оценить степень нефротоксичности аминогликозидов, в том числе и при одновременном применении с такими препаратами, как ванкомицин, амфотерицин В, цефалоспорины, пенициллины широкого спектра действия, колистин, петлевые диуретики, клиндамицин, цисплатин и нестероидные противовоспалительные препараты.

Нефротоксичность Амфотерицина В

Амфотерицин В уже более 50 лет является стандартом терапии при жизнеугрожающих системных микозах. Этот полиеновый противогрибковый препарат нерастворим в воде и требует применения в качестве растворителя дезоксихолатом. Для сохранения растворимости его следует вводить внутривенно, и притом отдельно от растворов электролитов. При широком спектре фунгицидного действия в отношении многих инвазивных системных микозов, часто наблюдается лекарственная нефротоксичность, которая и остается основным проявлением дозолимитирующей токсичности амфотерицина В.³²⁸⁻³³⁰ При использовании амфотерицина В наблюдаются и другие серьезные проявления токсичности, в том числе тромбофлебиты, электролитные нарушения, гипопластическая анемия, и общие проявления с лихорадкой, ознобом, гипотензией и высвобождением цитокинов.^{331,332} ОПП, вызванное амфотерицином В, является клинически значимым и ассоциировано с высокой смертностью, увеличением сроков госпитализации и общих затрат при лечении больных с системной грибковой инфекцией.^{328,330}

За последние два десятилетия в клиническую практику были внедрены три главных достижения в противогрибковой терапии: i) липид-ассоциированные формы амфотерицина В; ii) противогрибковые препараты, относящиеся к классу эхинокандинов, и iii) увеличивающееся число производных азола с расширенным спектром активности против различных патогенных грибов. Терапевтические альтернативы амфотерицину В были долгожданным дополнением к терапии системных микозов и отдельных протозойных и паразитарных инфекций, но возрастающие затраты при их применении и соотношение выгод и потерь в спектре противогрибкового действия требуют рассмотрения, наряду с их благоприятным профилем и низким риском нефротоксического действия. В настоящее время у клиницистов есть большой выбор методов эмпирической или направленной противогрибковой терапии. Возможность избежать развития нефротоксичности – один из основных, но не единственный определяющий фактор при выборе противогрибкового препарата в настоящее время.

3.8.6: Мы предлагаем использовать липид-ассоциированные формы амфотерицина В вместо стандартных. (2А)

ОБОСНОВАНИЕ

Полиеновый противогрибковый антифунгицидный препарат широкого спектра действия

амфотерицина В дезоксихолат на протяжении десятилетий оставался основой терапии системных микозов. Несмотря на его хорошо известную токсичность, выраженная противогрибковая активность амфотерицина В, наряду с активностью в отношении некоторых простейших (*Plasmodium* spp., *Leishmania* spp., *Naegleria* spp.) дает основания полагать, что этот препарат останется стандартным средством в клинической медицине в обозримом будущем.

Нефротоксическое действие амфотерицина В опосредовано различными механизмами, в том числе ишемическим повреждением и прямым токсическим действием на мембраны клеток канальцев и клубочков. Амфотерицин В вызывает спазм приносящей артериолы, что наряду с системным воспалительным ответом, может приводить к уменьшению почечного кровотока. Кроме того, амфотерицин В непосредственно встраивается в клеточные мембраны, нарушая их проницаемость и физиологию.^{331,332} Клетки канальцевого эпителия, расположенные глубоко в мозговом веществе почки, где даже в физиологическом состоянии их мембраны подвергаются выраженному осмотическому стрессу, особенно чувствительны к повреждению. В результате возникает ферментурия, нарушается способность канальцев концентрировать мочу, развивается почечный канальцевый ацидоз, увеличивается потеря калия и магния с мочой и снижается клубочковая фильтрация, приводя к азотемии и снижению синтеза эритропоэтина. Нефротоксическое действие амфотерицина В часто сочетается с действием одновременно назначаемых других потенциально нефротоксических препаратов, таких как циклоsporин А, аминогликозиды, препараты для химиотерапии и др.^{328,329,333}

Были предприняты значительные усилия по ограничению нефротоксического действия и обеспечению возможности длительного применения амфотерицина В дезоксихолата при лечении системных микозов. У животных для профилактики нефротоксичности амфотерицина В были эффективны простые меры, такие как восполнения дефицита натрия и обеспечение адекватного количества калия. В клинической практике эти мероприятия дали неоднозначные результаты, и их способность предотвратить развитие ОПП при лечении тяжелых грибковых инфекция остается неясной. Относительная простота и логичность восполнения объема жидкости и дополнительного введения калия при терапии амфотерицином В говорит в пользу их рутинного применения несмотря на отсутствие убедительных клинических доказательств, позволяющих рекомендовать их использование.

Кроме того, изучались различные схемы дозирования амфотерицина В с целью уменьшения его нефротоксичности. Согласно одной стратегии, для уменьшения нефротоксического действия предлагалось вводить амфотерицин В в виде постоянной, а не 2-х или 4-часовой инфузии.^{329,334} Несмотря на отдельные сведения о том, что постоянная инфузия может уменьшить нефротоксичность, энтузиазм по поводу использования этого режима ограничивается возможным снижением противогрибковой активности. Противогрибковая активность амфотерицина В зависит от его концентрации, поэтому у некоторых больных с инвазивными грибковыми инфекциями при продолжительной инфузии низких доз препарата его активность может оказаться субоптимальной.³³⁴

Другая распространенная стратегия – альтернирующий, а не ежедневный режим введения амфотерицина В.^{335,336} Эта схема лучше переносится и у больных в стабильном состоянии позволяет снизить нефротоксичность без потери эффективности. Однако четкие, полученные в крупных и адекватно контролируемых клинических исследованиях доказательства того, что этот режим уменьшает нефротоксичность, до сих пор отсутствуют.

Одним из основных достижений в применении амфотерицина В за последние 15 лет стало внедрение в практику липид-ассоциированных форм препарата для уменьшения нефротоксичности, связанной со стандартной формой амфотерицина В дезоксихолата. Существуют три липид-ассоциированные формы: коллоидный раствор амфотерицина В, липидный комплекс амфотерицина В и липосомальный амфотерицин В. Коллоидный раствор амфотерицина В представляет собой комплекс из амфотерицина В и сульфата холестерина. Липидный комплекс амфотерицина В образован из амфотерицина В, димиристоила фосфатидилхолина и димиристоила фосфатидилглицерола. Липосомальный амфотерицин В

представляет собой соединение амфотерицина В и гидрогенизированных соевого фосфатидилхолина, дистеароилфосфатидилхолина и холестерина.³³⁷⁻³⁴⁰ К другим лекарственным формам, которые могут еще более снизить вероятность ОПП, вызванного амфотерицином, относятся наночастицы, заключенные в мицеллы из полиаспартовой кислоты.³⁴⁰

Безопасность и эффективность (частота нефротоксичности) липид-ассоциированных форм амфотерицина по сравнению со стандартным амфотерицином В дезоксихолатом изучалась во многих экспериментальных и клинических исследованиях.^{337-339,341-350} В результате подробного анализа этих многочисленных исследований и ряда мета-анализов, посвященных изучению данной проблемы, был сделан вывод, что липид-ассоциированные формы препарата характеризуются меньшей нефротоксичностью по сравнению с амфотерицином В дезоксихолатом.^{344,346} Мы рекомендуем по возможности заменять стандартный амфотерицин В дезоксихолат на липид-ассоциированные формы амфотерицина, чтобы уменьшить риск нефротоксичности.

Более высокая стоимость липид-ассоциированными форм и их сравнительная эффективность при системных микозах остаются предметом серьезных дискуссий. Принимая во внимание имеющиеся данные, можно предположить, что в целом соотношение польза/риск и стоимость/эффективность для этих липид-ассоциированных форм фактически не выше, чем для амфотерицина В дезоксихолата.^{337,339} Попытки увеличения дозы липидных форм амфотерицина с целью дальнейшего увеличения эффективности дали неоднозначные результаты и в настоящее время не рекомендуются.^{342,343}

Липид-ассоциированные формы амфотерицина характеризуются меньшей нефротоксичностью, но требуют иного режима дозирования (дозы в 3-5 раз выше по сравнению с амфотерицином В дезоксихолатом). Некоторые из этих препаратов (например, коллидный раствор амфотерицина В) вызывают генерализованные системные токсические реакции, подобные тем, которые возникают при использовании амфотерицина В дезоксихолата.

3.8.7: Мы рекомендуем при лечении системных микозов или паразитарных инфекций использовать азольные противогрибковые препараты и/или эхинокандиновые препараты, а не стандартный амфотерицин В, если при этом может быть достигнут сопоставимый терапевтический эффект. (1A)

ОБОСНОВАНИЕ

Другой подход к профилактике нефротоксичности амфотерицина – полный отказ от применения полиеновых противогрибковых препаратов и использование альтернативных средств, например, азолов и эхинокандинов.³⁵¹⁻³⁵⁵ Азольные противогрибковые препараты ингибируют синтез стеролов клеточных мембран, блокируя активность 14-деметилазы – фермента, необходимого для синтеза эргостерола. При использовании препаратов из класса азолов нефротоксичность наблюдается редко. Эхинокандины представляют собой ингибиторы бета-гликанаов, которые влияют на синтез клеточной стенки грибов и совершенно отличаются от амфотерицина В по механизму действия. Как азолы (вориконазол, флуконазол, интраконазол и позаконазол), так и эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин и микафунгин) сопоставимы по эффективности с амфотерицином В при многих системных микозах. Преимущество обоих классов противогрибковых препаратов заключается в отсутствии нефротоксичности, присущей амфотерицину В. Как показано в наблюдательных исследованиях, исследованиях с историческим контролем и небольших сравнительных исследованиях, и азолы, и эхинокандины характеризуются меньшей нефротоксичностью по сравнению с амфотерицином В дезоксихолатом.³⁵⁵

Важным аспектом при использовании этих противогрибковых препаратов является их относительная эффективность в отношении возможного возбудителя, против которого направлена терапия. *Candida krusei* в принципе устойчива к азолам, а *Candida parapsilosis* часто резистентна к эхинокандинам. Устойчивые к амфотерицину В штаммы отдельных *Aspergillus*

spp. и *Pseudallescheria boydii* хорошо известны и требуют применения альтернативных методов лечения.

В настоящее время недостаточно данных о том, отличаются ли эхинокандины, азолы или липидные формы амфотерицина В значимо друг от друга по риску нефротоксичности. Адекватно контролируемые крупные рандомизированные исследования по сравнению относительного риска нефротоксичности липидных форм амфотерицина В с азолами или эхинокандинами отсутствуют. При проведении таких исследований возникают трудности с набором достаточного количества больных с одинаковым исходным риском лекарственного ОПП и соотношением воздействия других потенциально нефротоксических препаратов. До тех пор, пока такие исследования не будут завершены, не могут быть даны доказательно обоснованные рекомендации об относительном риске ОПП, обусловленном применением этих препаратов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Некоторые исследования свидетельствуют о том, что липосомальная форма амфотерицина В характеризуется меньшей нефротоксичностью по сравнению с липидным комплексом или коллоидным раствором амфотерицина В. Чтобы ответить на вопрос, так ли это, необходимо проведение у больных с системными микозами РКИ, в которых первичной или вторичной конечной точкой будет частота развития ОПП.
- Следует использовать инновационные стратегии создания лекарственной формы амфотерицина В в микровезикулах, наночастицах или мицеллах для уменьшения нефротоксичности при лечении грибковых инфекций. Необходимы клинические исследования, нацеленные на сравнение существующих и этих новых лекарственных форм, при которых можно было бы оценить экономическую эффективность производных амфотерицина В, не обладающих нефротоксическим действием.
- Тщательный подбор комбинации противогрибковых препаратов с целью повышения эффективности и снижения продолжительности лечения может ограничить токсичность и снизить стоимость лечения грибковых инфекций. Необходимо провести лабораторные и клинические исследования для повышения качества лечения больных с тяжелыми грибковыми инфекциями. Необходимо сравнить стоимость лечения, частоту возникновения ОПП и другие проявления токсичности при коротких курсах комбинированной терапии по сравнению со стандартными режимами дозирования противогрибковых препаратов.
- Необходимы дальнейшие исследования по изучению маркеров ранней нефротоксичности и механизмов предотвращения нефротоксичности при использовании различных лекарственных форм амфотерицина В. Поскольку этот противогрибковый препарат назначают на длительный срок, абсолютно необходима возможность оценить валидность современных биомаркеров лекарственной нефротоксичности. Необходимо сравнить эффективность диагностики ОПП на основании новых или традиционных маркеров, чтобы определить, следует ли добавить один или несколько биомаркеров к стандарту медицинской помощи по предотвращению лекарственного ОПП.

Глава 3.9: Другие методы предотвращения развития ОПП при критических состояниях

Шунтирование коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце

Тип операции на сердце важен для оценки риска поражения почек, связанного с этим вмешательством. Операции на клапанах или аорте ассоциированы с более высоким риском. Один из наиболее неоднозначных факторов риска – шунтирование коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. При шунтировании на работающем сердце не требуется ИК, но это может быть ассоциировано с большей гемодинамической нестабильностью вследствие компрессии желудочков, поскольку для доступа к коронарным артериям затрагивается сердце.³⁵⁶ Существует возможность при стандартной технике операции выполнить шунтирование коронарных артерий (но не операцию на клапанах) без применения искусственного кровообращения. Этот метод получил название аорто-коронарного шунтирования без использования аппарата искусственного кровообращения (в условиях «off-pump»).

Предполагают, что сохранение физиологической перфузии почек при отказе от искусственного кровообращения отчасти сможет нивелировать риск ОПП при шунтировании коронарных артерий. Потенциальными преимуществами коронарного шунтирования на работающем сердце (по сравнению операциями с использованием аппарата искусственного кровообращения) были снижение летальности, риска ОПП (в частности, острого диализа, который по данным Общества торакальных хирургов был ассоциирован с 42% летальных исходов в периоперационном периоде), снижение риска церебральной дисфункции (вследствие инсульта и нейрокогнитивных нарушений, так называемый синдром «pump-head»), снижение длительности пребывания в ОИТ и сроков госпитализации, частоты фибрилляции предсердий. Как и при других аспектах, обсуждаемых в данных Рекомендациях, в качестве конечных точек рассматривали только смертность, риск ЗПТ и риск ОПП. Тем не менее, необходимо помнить, что потенциальные преимущества шунтирования коронарных артерий на работающем сердце могли оказаться по большей части вне фокуса внимания исследователей этих проблем.

3.9.1: Мы предлагаем не считать выполнение аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце тактикой выбора только на основании снижения риска развития интраоперационного ОПП или возникновения необходимости в ЗПТ. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Как детально представлено в Таблицах 15 и 16 Приложения, суммирующих РКИ, соотношение потенциальной пользы и риска не определено. Утверждение о том, что вмешательство на работающем сердце ассоциировано с лучшими исходами (если учитывать три основные конечные точки, используемые в данных Рекомендациях: частоту развития ОПП, потребность в ЗПТ и смертность), имеет низкое качество доказательности.

Недавно было проведено высококачественное РКИ³⁵⁷ с участием 2203 больных (из них только у ~8% больных значение SCr превышало 1,5 мг/дл [>133 мкмоль/л]) (Таблица 6 Приложения). Исследование не выявило достоверных различий в частоте достижения композитного (комбинированного) исхода к 30-му дню исследования при сравнении коронарного шунтирования на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения. Частота наступления композитного исхода через 1 год была выше при вмешательстве на работающем сердце по сравнению с операцией в условиях искусственного кровообращения. Контрольные ангиограммы у большинства пациентов показали, что в целом у больных, прооперированных на работающем сердце, проходимость шунтов была ниже, чем при вмешательствах в условиях искусственного кровообращения (82,6% vs. 87,8%, $P<0,01$).

Также недавно были опубликованы результаты сравнительного мета-анализа, включавшего РКИ и тезисы материалов научных конференций, проведенных до февраля 2010 г.³⁵⁸ ОПП

диагностировали по смешанным критериям, в том числе, биохимическим показателям, объему мочи и потребности в ЗПТ. Летальность оценивали по данным тех исследований, в которых сообщалось о «почечных» исходах. Этот анализ сравнивал вмешательство на работающем сердце с традиционной операцией с применением аппарата искусственного кровообращения. Шунтирование коронарных артерий на работающем сердце было ассоциировано с достоверным снижением вероятности ОПП в послеоперационном периоде на 40% и статистически незначимым снижением потребности в диализе на 33%. В отдельных исследованиях коронарное шунтирование на работающем сердце не ассоциировалось с достоверным снижением летальности. Из этого мета-анализа со всей очевидностью следует, что исследования были клинически гетерогенными, особенно в отношении определения «почечных» исходов, и во многих случаях неудовлетворительного качества (по шкале Джадада). Крайне низкая частота наступления того или иного исхода (нередко лишь у 0-1 пациента) дает основания сомневаться в их точности. Кроме того, существует проблема систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований. В настоящее время проводится несколько крупных исследований, которые, возможно, дадут более определенные результаты. Данные наблюдений из US Renal Data Systems (базы данных, содержащей информацию о больных с тХПН в США), полученные у больных на хроническом диализе, в незначительной степени подтверждают пользу вмешательств на работающем сердце (несколько ниже смертность). Однако любое техническое преимущество, внедренное в определенных центрах, хорошее владение методикой в лечебных учреждениях, квалификация хирурга и характеристика популяции, относящейся к данному центру, по-видимому, будут важными факторами, определяющими результаты лечения. Таким образом, принимая во внимание результаты РКИ и последних мета-анализов, Рабочая Группа считает, что для того, чтобы рекомендовать проведение шунтирования коронарных артерий на неработающем сердце для снижения уменьшения риска ОПП или потребности в ЗПТ диализе, на настоящий момент доказательств не достаточно.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- для уточнения значимости операции по шунтированию коронарных артерий без использования аппарата искусственного кровообращения у больных с повышенным риском ОПП необходимы дальнейшие исследования.

N-Ацетилцистеин (N-АЦ)

3.9.2: Мы предлагаем не использовать N-ацетилцистеин (N-АЦ) для предотвращения развития ОПП у пациентов в критическом состоянии с гипотонией. (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

N-АЦ наиболее часто применяется для предотвращения КИ-ОПП; подробнее это вопрос будет обсуждаться в Главе 4.4.

N-АЦ представляет собой модифицированную форму L-цистеина – аминокислоту, которая является предшественником восстановленного глутатиона и способна восполнять запасы глутатиона. N-АЦ известен как сильный антиоксидант, нейтрализующий свободные кислородные радикалы в организме. Кроме того, он обладает сосудорасширяющими свойствами, обусловленными повышением доступности оксида азота.³⁵⁹ Показано, что в ряде моделей на животных N-АЦ уменьшал выраженность ишемической и нефротоксической ОПН,³⁶⁹⁻³⁶³ а недавно были суммированы фармакологические характеристики N-АЦ, которые могут играть роль в предотвращении ОПП.³⁶⁴ N-АЦ в значительной мере метаболизируется при первом прохождении через слизистую желудочно-кишечного тракта и печень. В результате при пероральном приеме наблюдается крайне низкая биодоступность, существенно варьирующая даже у одного и того же пациента (3-10%), а также несоответствие в биодоступности между различными препаратами при приеме внутрь. После внутривенной инъекции время полужизни

ацетилцистеина в плазме составляет примерно 6-40 минут, активное связывание с белками плазмы и тканей осуществляется посредством сульфгидрильных групп. Как после внутривенного, так и после перорального введения ацетилцистеина в системном кровотоке практически не обнаруживается, и это позволяет предполагать, что любое его потенциальное терапевтическое действие обусловлено скорее вторичными эффектами, такими как индукция синтеза глутатиона, нежели чем прямым воздействием. Поскольку подобные вторичные эффекты напрямую оценить невозможно, оптимальную схему дозирования в силу необходимости определяли эмпирически.³⁶³

Особенно важный вопрос, связанный с N-АЦ – может ли он изменять значение SCr независимо от изменений СКФ. Сообщалось, что N-АЦ снижает SCr у лиц с нормальной функцией почек, причем этом снижение SCr не сопровождалось изменением уровня цистатина С в сыворотке крови. Это свидетельствует о независимом от изменений СКФ влиянии N-АЦ на уровень SCr – посредством увеличения канальцевой секреции или снижения продукции креатинина.³⁶⁶ Противоположные результаты дал анализ влияния N-АЦ на SCr *in vitro*³⁶⁷, который не выявил никаких аналитических интерференций при определении уровня SCr любым из общепринятых аналитических методов. Naase и соавт.³⁶⁸ обследовали 30 больных с нормальной функцией почек, перенесших операцию на сердце, которым внутривенно в течение 24 ч вводили N-АЦ. Не было обнаружено никаких изменений соотношения SCr/цистатин С по сравнению с исходным уровнем ни в конце 24-часовой инфузии, ни через 48 ч после ее прекращения. Экскреция креатинина с мочой во время инфузии также не изменялась. Тем не менее в клинической практике применение N-АЦ обычно рекомендуется пациентам с ХБП и рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Mainra и соавт.³⁶⁹ не выявили изменений SCr или цистатина С у 30 пациентов с ХБП 3 стадии через 4, 24 и 48 ч после однократного введения 600 мг N-АЦ. Наконец, Rehman и соавт.³⁷⁰ изучали потенциальное искажающее влияние N-АЦ, применяемого в дозе, рекомендованной в настоящее время для профилактики ОПП, у пациентов с ХБП 3-5 стадии. N-АЦ не влиял ни на SCr, ни на уровень цистатина С.

Следовательно, можно с уверенностью заключить, что применение N-АЦ в дозах, рекомендованных в настоящее время для профилактики ОПП, само по себе не оказывает никакого влияния на величину SCr и уровень цистатина С. Кроме того, N-АЦ недорогой и, по-видимому, безопасный препарат, хотя он и может оказывать определенное отрицательное влияние на функцию миокарда и свертываемость крови.³⁷¹⁻³⁷³ «Безопасность» N-АЦ требует дальнейшего уточнения, особенно при в/в введении высоких доз, которые использовались в некоторых РКИ при КИ-ОПП. В проспективных исследованиях при отравлении ацетаминофеном в/в введение N-АЦ вызвало анафилактические реакции у 48% участников.³⁷⁴ Несмотря на то, что большинство этих реакций были слабовыраженным, сообщалось по меньшей мере об одном летальном исходе у пациента с бронхиальной астмой.³⁷⁵ Кроме того, необходимо отметить, что обычно используемые на практике дозы ацетаминофена намного выше, чем «высокие дозы», применяемые, в частности, в исследованиях по ОПП. Помимо исследований по предотвращению КИ-ОПП, N-АЦ изучали при кардиохирургических вмешательствах и трансплантации печени, а также при гипотензии у больных в критических состояниях.

ПРИМЕНЕНИЕ N-АЦ У БОЛЬНЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

3.9.3: Мы рекомендуем не использовать N-АЦ перорально или внутривенно для предотвращения развития послеоперационного ОПП. (1А)

ОБОСНОВАНИЕ

Данная рекомендация основана на анализе опубликованных исследований эффективности N-АЦ для предотвращения ОПП при кардиохирургических вмешательствах, операциях на сосудах брюшной полости и трансплантации печени.

В таблицах обобщены РКИ, посвященные сравнению применения N-АЦ (перорально или в/в) с плацебо; включены только те исследования, где в каждой группе было не менее 50 пациентов. Кроме того, недавно проведен мета-анализ,³⁷⁶ включающий 10 исследований с участием в общей сложности 1193 взрослых больных, перенесших крупные операции. В семи

исследованиях (1003 пациента) оценивали эффективность N-АЦ при операциях на сердце, из них 3 включали только больных с исходным нарушением функции почек (508 человек). В двух исследованиях (111 больных) оценивали эффективность N-АЦ у больных, оперированных по поводу аневризмы брюшного отдела аорты, а одно (79 больных) включало больных, перенесших обширные операции по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости. Конечными точками в большинстве исследований были летальный исход, потребность в ЗПТ или нарастание уровня SCr в послеоперационном периоде по сравнению с уровнем до операции.

В Таблицах 17 и 18 Приложения обобщены 5 сравнительных исследований N-АЦ и плацебо у больных, перенесших операции на сердце без применения рентгеноконтрастных средств.³⁷⁷⁻³⁸¹ Во всех 5 исследованиях эффективность N-АЦ оценивали у больных с умеренно выраженным исходным нарушением функции почек. Операция включала плановое или экстренное шунтирование коронарных артерий или операцию на клапанах. В большинстве случаев N-АЦ вводили внутривенно; летальность оценивали через различные промежутки времени: либо в стационаре, либо через 30 или 90 дней после выписки. Только в одном исследовании обнаружено достоверное снижение 30-дневной летальности.³⁷⁷ И ни в одном исследовании не выявлено различий в потребности в ЗПТ или частоте ОПП, определяемого по изменениям уровня SCr в послеоперационном периоде. Во всех исследованиях качество доказательности соответствовало степени А. В двух относительно небольших работах оценивали эффективность N-АЦ у больных, перенесших операции по поводу аневризмы брюшного отдела аорты,^{382,383} и не обнаружили какого-либо защитного влияния на функцию почек.

Еще один мета-анализ³⁷⁶ также не выявил доказательств, что предоперационное введение N-АЦ может повлиять на летальность или почечные исходы при обширных кардиоваскулярных вмешательствах или операциях по поводу злокачественных образований брюшной полости без использования рентгеноконтрастных препаратов. Ни в одном из включенных в анализ исследований не сообщалось о значимых нежелательных эффектах, вызванных терапией N-АЦ. Эти данные позволяют считать, что использование N-АЦ в сердечно-сосудистой хирургии не ассоциировано с увеличением риска смерти, повторной лапаротомии или аллогенной трансфузии.

Только в одном исследовании сравнивали N-АЦ с плацебо у больных в критическом состоянии (Таблица 18 Приложения).³⁸⁴ 142 пациента ОИТ с впервые возникшей в течение 12 ч наблюдения гипотензией (продолжительностью не менее 30 минут и/или требующей применения вазопрессоров), были рандомизированы для терапии N-АЦ или плацебо внутрь в течение 7 дней в дополнение к стандартной поддерживающей терапии. ОПП диагностировали при увеличении SCr $\geq 0,5$ мг/дл (≥ 44 мкмоль/л). У больных, получавших N-АЦ, частота ОПП составила 15,5% по сравнению с 16,9% у больных в группе плацебо (различия недостоверны). Между группами лечения отсутствовали значимые различия каких-либо оцениваемых вторичных исходов, в том числе, частоты 50%-го повышения SCr, максимального уровня креатинина, восстановления функции почек, времени пребывания в ОИТ или сроков госпитализации, потребности в ЗПТ. Смертность в обеих группах составила 10%. На основании этого единственного исследования, недостаточно мощного и не выявившего какого-либо положительного влияния на частоту ОПП, потребность в ЗПТ или смертность, мы предлагаем не использовать N-АЦ для предотвращения ОПП у больных с гипотензией в критических состояниях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 15 Приложения: Уровни доказательности РКИ, сравнивающих кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце.

Таблица 16 Приложения: Сводная таблица РКИ по изучению влияния кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце на предотвращение ОПП.

Таблица 17 Приложения: Уровни доказательности РКИ, сравнивающих N-АЦ и плацебо в отношении предотвращения ОПП.

Таблица 18 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние N-АЦ и плацебо на предотвращение ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Раздел 4: Контраст-индуцированное ОПП

Глава 4.1: Контраст-индуцированное ОПП: определение, эпидемиология и прогноз

ВВЕДЕНИЕ

Острые повреждения почек, обусловленные контрастными средствами – частая проблема как у амбулаторных больных, так у и пациентов, находящихся в стационаре. Поскольку накапливаются доказательства, что многие факторы риска, профилактические мероприятия, краткосрочный и отдаленный прогнозы при этом виде повреждения почек характерны и для ОПП, вызванного другими причинами, Рабочая Группа убеждена в необходимости унифицированного определения всех форм ОПП и предлагает использовать термин «контраст-индуцированное острое почечное повреждение» (КИ-ОПП) при ОПП, развившемся после внутрисосудистого введения радиоcontrastных средств.

Публикации по КИ-ОПП посвящены главным образом ОПП, возникшему после применения йод-содержащих рентгеноконтрастных средств (РКС). Как будет обсуждаться в Приложении F, контрастные средства, не содержащие йод (особенно, гадолиний-содержащие контрастные препараты), также могут иногда вызывать ОПП.

4.1: Диагностика ОПП и определение стадии ОПП после внутрисосудистого введения контрастных препаратов должны осуществляться в соответствии с Рекомендациями 2.1.1-2.1.2. (нет степени)

4.1.1: При ухудшении функции почек после введения контрастных препаратов необходимо обследовать пациентов на предмет выявления КИ-ОПП, а также других причин развития ОПП. (нет степени)

ОБОСНОВАНИЕ

Пока не валидированы потенциальные биомаркеры, которые позволят провести более эффективное сравнение и интегрировать КИ-ОПП в общую модель ОПП, мы предлагаем использовать те же критерии (основанные на изменениях показателей SCr и объема мочи), что и при других формах ОПП. Рабочей Группе не известно о существовании каких-либо патофизиологических или эпидемиологических причин, по которым установление диагноза и определение стадии КИ-ОПП не должно осуществляться в соответствии с критериями RIFLE/AKIN. Однако необходимо подчеркнуть, что при разработке данных Рекомендаций использовался термин «контраст-индуцированная нефропатия», широко применяемый в литературе и, как правило, обозначающий повышение SCr $\geq 0,5$ мг/дл (≥ 44 мкмоль/л) или более чем на 25% от исходного уровня в течение 48 ч после введения контраста. Это определение точно так же предполагает развитие основных неблагоприятных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).³⁸⁵ Европейское общество урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology) использует сходное определение, но в нем говорится, что изменения уровня креатинина наблюдаются в течение 3 дней после внутрисосудистого применения рентгеноконтрастного средства при отсутствии иных причин.³⁸⁶ Необходимо признать, что в некоторых случаях максимальное повышение SCr может наблюдаться в период до 5 дней после применения контрастных средств. Однако недавно проведенное исследование³⁸⁷ показало, что наиболее точным прогностическим фактором развития КИ-ОПП оказался процент изменения SCr через 12 ч после введения контрастного препарата по сравнению с исходным уровнем SCr ($P < 0,001$). Увеличение SCr на 5% позволяет с 75% чувствительностью и 72% специфичностью (при площади под кривой (AUC), равной 0,8, и ОШ, равном, 7,37 [95% ДИ 3,34-16,23]) прогнозировать развитие ранней стадии КИ-ОПП. Более того, значение SCr через 12 ч в высокой степени коррелирует с нарушением функции почек в течение 30 дней ($P = 0,002$, чувствительность 87%, специфичность 70%, AUC 0,85, ОШ 13,29 95% ДИ 2,91-60,64).

Было показано, что значительные колебания SCr наблюдаются у находящихся в стационаре

больных, которым не вводились контрастные средства.³⁸⁸ В зависимости от выбранных пороговых значений критериев диагностики КИ-ОПП, подобные колебания могут привести к тому, что у 6-35% пациентов, находящихся в стационаре и не подвергавшихся воздействию контрастных средств, можно было бы диагностировать КИ-ОПП, если бы им вводили контраст. Причина этой «индуцированной стационаром нефропатии»³⁸⁹ неизвестна, но по данным других исследований, ОПП (различной этиологии) у госпитализированных больных наблюдается довольно часто.

Значимость вклада «фоновых колебаний функции почек» у больных, получающих йодсодержащие РКС, в проспективных исследованиях не изучалась, но недавно было проведено ретроспективное исследование, в котором сравнивали частоту развития ОПП после компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием низкоосмолярными (йогексол) или изоосмолярными (йодиксанол) РКС, с частотой ОПП при КТ без контрастирования.³⁹⁰ Частота ОПП (диагностируемого при увеличении SCr на 0,5 мг/дл [44 мкмоль/л] или снижении рСКФ на 25% в течение 3 дней после КТ) была одинаковой во всех трех группах (в двух – с контрастированием и в одной – без контрастирования) у пациентов с исходным значением SCr менее 1,8 мг/дл (159 мкмоль/л). Таким образом, в контрольной группе, в которой контрастирование при КТ не проводилось, наблюдалась высокая частота так называемого «ОПП». Из этого ретроспективного исследования следует, что возникновение ОПП после в/в введения йодсодержащих РКС – не всегда результат действия контрастного препарата и в действительности может быть вызвано другими причинами, например, обострением уже имеющегося заболевания или токсическим воздействием других лекарственных препаратов. Поэтому Рабочая Группа настоятельно рекомендует, чтобы у больных с повышением SCr, соответствующим критериями ОПП и выявленным после внутрисосудистого введения контрастных средств, также были исключены другие возможные причины ОПП.

В исследовании с использованием в качестве раннего маркера ОПП цистатина С, пороговая точка, определяемая как повышение концентрации цистатина С $\geq 10\%$ через 24 ч после введения контрастного средства, была достигнута у 87 (21,2%) больных и оказалась наилучшим порогом для ранней идентификации больных с риском КИ-ОПП. Отрицательное прогностическое значение составило 100%, положительное прогностическое значение – 39%. Представляется, что у больных с фоновой ХБП цистатин С может служить полезным маркером для ранней диагностики КИ-ОПП, также как и при ОПП, вызванном другими причинами.

Эпидемиология КИ-ОПП

Принимая во внимания вышеупомянутые сложности с дефиницией, неудивительно, что в опубликованных работах частота КИ-ОПП широко варьирует в зависимости от используемого определения исследуемой популяции больных и исходных факторов риска.

Влияние различных дефиниций на частоту выявления КИ-ОПП можно проиллюстрировать на примере недавно полученных результатов анализа Регистра по препарату оксилан.³⁹¹ В этом Регистре КИ-ОПП диагностировали либо при увеличении SCr $>0,5$ мг/дл (>44 мкмоль/л) или более чем на 25%, либо при снижении рСКФ более чем на 25%, либо при сочетании всех вышеперечисленных критериев. Исходное значение SCr составило $1,12 \pm 0,3$ мг/дл ($99 \pm 26,5$ мкмоль/л), у 245 больных рСКФ была <60 мл/мин. КИ-ОПП было диагностировано на основании увеличения SCr $>0,5$ мг/дл [>44 мкмоль/л] в 3,3% случаев, увеличения SCr более чем на 25% – в 10,2% случаев, снижения рСКФ более чем на 25% – в 7,6% случаев и сочетания критериев – в 10,5% случаев.

Считается, что при сохранной функции почек (даже у больных с сахарным диабетом) риск развития КИ-ОПП невелик (наблюдается в 1-2% случаев).³⁹² Однако у пациентов с предшествующим нарушением функции почек или наличием определенных факторов риска (например, сочетание ХБП и сахарного диабета, ХСН, пожилой возраст, одновременный прием нефротоксических препаратов) частота КИ-ОПП может возрастать до 25%.³⁹³ Показано, что КИ-ОПП занимала третье место среди основных наиболее частых причин ОПП у

госпитализированных больных (уступая только снижению перфузии почек и применению нефротоксических средств) и наблюдалась в 11% случаев.³⁹⁴

Эпидемиология КИ-ОПП, возникшего *de novo* у больных в критических состояниях, не изучена. После проведения КТ с в/в введением низкоосмолярных РКС у 75 пациентов ОИТ с нормальным исходным значением SCr, увеличение SCr > 25% наблюдалось в 18% случаев. В контрольной группе у больных, которым КТ проводилось без контрастирования, значения SCr не менялись.³⁹⁵ Это небольшое исследование продемонстрировало, что у больных в критическом состоянии даже при кажущейся «сохранности» функции почек в/в введение йод-содержащих РКС сопровождается значимым увеличением частоты развития КИ-ОПП.

Можно было бы ожидать, что проведение рентгенологических исследований по экстренным показаниям будет ассоциировано с повышенным риском КИ-ОПП, но, как недавно было показано при обобщении доступных данных³⁹⁶, публикаций, подтверждающих это предположение, довольно мало.³⁹⁷

Прогноз при КИ-ОПП

Во многих исследованиях показано, что у больных с КИ-ОПП повышен риск смерти или удлинения сроков госпитализации, а также других неблагоприятных исходов, в том числе развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в ближайшем или отдаленном периоде. Эти осложнения наиболее часто возникают после чрескожных вмешательств на коронарных артериях (см. обзор McCullough³⁹⁸). В ретроспективном анализе, включавшем 27608 больных, которым проводилась коронарография в медицинском центре при Питтсбургском университете за 12-летний период, использовались отдельные модели пропорционального риска для оценки ассоциации между увеличением SCr и 30-дневной больничной летальностью и длительностью госпитализации соответственно. Оказалось, что небольшое абсолютное (0,25-0,5 мг/дл [22-14 мкмоль/л]) и относительное (25-50%) повышение SCr было ассоциировано со скорректированным отношением шансов риска больничной летальности 1,83 и 1,39, соответственно; а большее повышение SCr, как правило, ассоциировалось с еще большим риском этих клинических исходов.³⁹⁹ Кроме того, у пациентов с КИ-ОПП, нуждавшихся в диализе, летальность была выше, чем у больных, которым диализ не требовался. Так, например, в исследовании McCullough и соавт.⁴⁰⁰ больничная летальность составила 7,1% при КИ-ОПП и 35,5% у больных, которым требовалась ЗПТ. А к 2-м годам наблюдения летальность среди больных, требовавших диализа, составила 81,2%.

В более позднем исследовании Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (Ангиография у пациентов с нарушением функции почек)⁴⁰¹ – крупном многоцентровом проспективном двойном слепом РКИ, включавшем больных с умеренной и тяжелой ХБП, которым проводилась коронарография – также было показано, что отношение стандартизованного показателя частоты нежелательных явлений у больных с КИ-ОПП было в 2 раза выше. Однако эти данные, демонстрирующие временную связь между КИ-ОПП и краткосрочным или отдаленным прогнозом, не устанавливают причинные отношения, поскольку у большинства больных в этих наблюдательных исследованиях имелись основные факторы риска, которые помимо увеличения риска КИ-ОПП, могли непосредственно увеличивать общий риск возникновения анализируемых осложнений. Наконец, во многих ретроспективных исследованиях могла также присутствовать систематическая ошибка отбора, обусловленная включением в исследование пациентов, у которых, возможно, имелись исходные клинические основания для осуществления контроля уровня SCr.

Доказательств ассоциации между риском тХПН и КИ-ОПП недостаточно. В современных исследованиях КИ-ОПП, требующее проведения диализа, возникало почти у 4% больных с предшествующим нарушением функции почек, и у 3% больных, перенесших до этого чрескожные коронарные вмешательства по поводу острого коронарного синдрома. Однако хронический диализ потребовался лишь небольшой части больных.^{402,403} Несмотря на то, что КИ-ОПП, требующее проведения диализа, возникает редко, оно оказывает значимое влияние на прогноз, увеличивая внутрибольничную и годовую летальность (см. обзор McCullough³⁹⁸).

Только в одном исследовании⁴⁰⁴ сообщалось о частоте ХБП 4-5 стадии (рСКФ < 30 мл/мин), впервые выявленной после чрескожного коронарного вмешательства: она составила 0,3% среди больных с исходной рСКФ > 30 мл/мин и заболеванием почек, впервые диагностированным в течение 6 месяцев после вмешательства, и 0,9% – среди больных с исходной рСКФ > 60 мл/мин. Эти цифры выше, чем прогнозируемая ежегодная заболеваемость ХБП, которая среди населения Великобритании за 5,5-летний период наблюдения составила 0,17%.⁴⁰⁵ Таким образом, после введения контрастных средств оправдано длительное мониторирование SCr.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы крупные проспективные РКИ по изучению эпидемиологии КИ-ОПП, и особенно его отдаленных исходов, с учетом факторов, способных повлиять на результаты исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение E: Риски при использовании гадолиний-содержащих контрастных средств.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/dinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 4.2: Выявление групп риска по развитию КИ-ОПП

К настоящему времени пациентам во всем мире введены миллионы доз контрастных препаратов.^{406,407} Большая часть рентгенологических исследований проводится амбулаторно больным, не нуждающимся в специальных профилактических мероприятиях. Однако контрастные средства также широко используются у пожилых пациентов, многие из которых страдают ХБП и сахарным диабетом – основными факторами риска развития КИ-ОПП. В этой связи, скрининговое обследование населения с целью выявления факторов риска развития КИ-ОПП имеет первостепенное значение.

4.2.1: У всех больных, которым планируется проведение процедур с внутрисосудистым (внутривенным или внутриаартериальным) введением йод-содержащих контрастных веществ, необходимо оценивать риск развития КИ-ОПП и проводить обследование на предмет наличия предсуществующего нарушения функции почек (нет степени).

ОБОСНОВАНИЕ

Скрининговое обследование для выявления предшествующего нарушения функции почек
Предшествующее нарушение функции почек – наиболее значимый фактор риска, превосходящий все остальные факторы риска развития КИ-ОПП,⁴⁰⁸ в связи с чем настоятельно рекомендуется проводить скрининговое обследование для выявления как острого, так и хронического заболевания почек. Отсутствует четко установленное пороговое значение СКФ, ниже которого риск КИ-ОПП существенно возрастает. И в Руководстве KDOQI, и в Рекомендациях KDIGO у пациентов в стабильном состоянии рекомендуется использовать показатель рСКФ.⁴⁰⁹

Рабочая группа по консенсусу относительно КИ-ОПП⁴¹⁰ пришла к выводу, что риск развития КИ-ОПП становится клинически значимым при исходном значении $SCr \geq 1,3$ мг/дл (≥ 115 мкмоль/л) у мужчин и $\geq 1,0$ мг/дл ($\geq 88,4$ мкмоль/л) у женщин, что соответствует величине рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Однако Bruce и соавт.³⁹⁰ продемонстрировали, что различия в частоте «истинного» ОПП между группой больных, которым вводились контрастные средства, и контрольной группой становятся достоверными только при исходном значении $SCr > 1,8$ мг/дл (> 159 мкмоль/л). Рабочая группа по консенсусу относительно КИ-ОПП⁴¹⁰ рекомендует принимать меры предосторожности с целью снижения риска КИ-ОПП у больных с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м². В свете последних данных это пороговое значение, по-видимому, можно будет понизить до 45 мл/мин/1,73 м².

Во многих лечебных учреждениях имеется оборудование, позволяющее определять значение SCr непосредственно у постели больного и очень быстро получить результат. При отсутствии экспресс-лаборатории необходимо отправить кровь на соответствующее исследование в центральную лабораторию учреждения, однако следует помнить, что при неотложных состояниях, когда преимущество ранней визуализации превосходит риск, связанный с ожиданием, визуализирующие исследования/вмешательства не следует откладывать.

Во многих стационарах для оценки возможности внутрисосудистого введения контрастных средств пациенту используют только значение SCr (из-за относительной простоты определения), однако пороговые значения SCr и допустимые интервалы между определением SCr и введением контрастного средства при проведении рентгенологических исследований в разных отделениях различны.

Анкетирование для выявления факторов риска

При амбулаторном проведении рентгенологических исследований, если сведения о функции почек недоступны, пациентов с повышенным риском ОПП, у которых должны приниматься соответствующие меры предосторожности, можно выявить с помощью простого опроса или

анкетирования.

В работе Choyke и соавт.⁴¹¹ (Рисунок 13) анкетирование позволило идентифицировать значительную часть пациентов с нормальными значениями SCr, и на 67% уменьшить число больных, которым следовало определить SCr перед проведением визуализирующего исследования.

Для выявления больных с повышенным риском нарушений функции почек Европейское общество урогенитальной рентгенологии (European Society of Urogenital Radiology)³⁸⁶ рекомендует анализировать факторы риска с помощью анкеты Choyke. Рабочая группа по консенсусу относительно КИ-ОПП⁴¹⁰ считает, что опрос или анкетирование могут быть полезным способом идентификации больных, у которых риск развития КИ-ОПП выше, чем в общей популяции.

Говорили ли Вам в течение последних 3-х месяцев, что у Вас может быть нарушена функция почек? Да/Нет
Принимали ли Вы в течение последних 3-х месяцев какие-либо лекарственные препараты? Пожалуйста, перечислите их:
Принимали ли Вы какие-либо безрецептурные обезболивающие препараты за последние 10 дней? Да/Нет. Пожалуйста, перечислите их:
Перенесли ли Вы какую-либо операцию за последние 3 месяца? Да/Нет
Опишите:
Есть ли у Вас сухость во рту или жажда? Да/Нет
Обведите правильный ответ

* Говорили ли Вам когда-нибудь о наличии у Вас какого-либо заболевания почек?	Да	Нет
Пожалуйста, опишите:		
* Были ли у Вас операции на почках?	Да	Нет
* Страдаете ли Вы сахарным диабетом?	Да	Нет
Применяете ли Вы инсулин?	Да	Нет
Применяете ли Вы метформин или глюкофаж?	Да	Нет
* Страдаете ли Вы артериальной гипертензией, заболеваниями сердца или сосудов?	Да	Нет
* Есть ли у Вас подагра?	Да	Нет
Есть ли у Вас множественная миелома?	Да	Нет
Вам когда-нибудь проводили КТ, ангиографию или экскреторную урографию с контрастированием?	Да	Нет
Вводили ли Вам контрастные средства за последние 3 дня?	Да	Нет
Есть ли у Вас аллергия на контрастные средства?	Да	Нет
Пожалуйста, опишите:		
Вам когда-нибудь вводили лекарственные препараты для подготовки к такому исследованию?	Да	Нет
Страдаете ли вы аллергией (любой) или бронхиальной астмой? Пожалуйста, опишите:	Да	Нет

Рисунок 13. Простая анкета. Звездочкой отмечены вопросы, ответы на которые наиболее вероятно позволяют заподозрить наличие возможного нарушения функции почек. Приведено с изменениями из: Choyke PL, Cady J, DePollar SL *et al.* Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998; 4: 65-69, с разрешения.⁴¹¹

Скрининговое определение белка в моче

Рабочая группа по консенсусу относительно КИ-ОПП также поддерживает использование тест-полосок для определения белка в моче как скринингового метода быстрой идентификации пациентов, у которых перед введением контрастного средства можно не оценивать SCr.⁴¹⁰ Из 310 больных с отрицательными результатами исследования на наличие белка в моче методом тест-полосок и отсутствием в анамнезе заболеваний, потенциально способных привести к нарушению функции почек, ни у одного значение SCr не превышало 2,0 мг/дл (>177 мкмоль/л), и только у 1% больных оказалось >1,7 мг/дл (>150 мкмоль/л).

Таким образом, Рабочая группа рекомендует при отсутствии сведений о последнем значении SCr провести простое анкетирование или исследовать мочу на наличие белка с помощью тест-полосок, что может помочь диагностировать предшествующее заболевание почек. Стратификация риска осуществляется с учетом возраста, исходной функции почек,

наличия сопутствующих заболеваний и других факторов риска.

Другие факторы риска КИ-ОПП

Помимо предшествующего заболевания почек, сопровождающегося нарушением их функции, к факторам риска развития КИ-ОПП относят сахарный диабет, артериальную гипертензию, ХСН, пожилой возраст, дегидратацию, нестабильность гемодинамики, одновременное применение нефротоксических препаратов, и большой объем или высокую осмоляльность контрастных средств.^{408,412} Несмотря на имеющиеся сомнения относительно того, является ли сам по себе сахарный диабет независимым фактором риска КИ-ОПП, его наличие у больных с ХБП выступает как множитель, увеличивающий риск.³⁹⁸ Метаболический синдром, преддиабет и гиперурикемия были идентифицированы как «новые» факторы риска КИ-ОПП, в то время как применение и-АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), трансплантация почки, сахарный диабет с сохранной функцией почек, применение низкоосмолярных контрастных средства, множественная миелома, женский пол и цирроз печени рассматриваются как факторы с противоречивым влиянием на риск.⁴¹³ Сведения о значении ингибиторов АПФ или БРА неоднозначны, но в целом в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать их отмену перед назначением контрастных средств.

У больных с сосудистым коллапсом или ХСН введение контрастных препаратов необходимо отложить (если возможно) до коррекции гемодинамического статуса. Повторно контрастные препараты следует вводить не ранее, чем через 48 ч при отсутствии факторов риска КИ-ОПП, или 72 ч – при наличии сахарного диабета или предшествующего заболевания почек. При остром нарушении функции почек, вызванном контрастными средствами, повторное введение желательно отложить, пока SCr не снизится до исходного уровня.⁴¹⁴

Одновременный прием нефротоксических препаратов, в том, числе НПВП, аминогликозидов, амфотерицина В, высоких доз петлевых диуретиков и противовирусных препаратов (например, ацикловира и фоскарнета) желательно прекратить. В недавнем исследовании форсированный диурез с использованием маннитола и фуросемида привел к значимому повышению риска развития КИ-ОПП.⁴¹⁵ Можно посоветовать избегать подобного подхода и лучше прекращать терапию фуросемидом перед проведением ангиографии.

Таблица 15. Стратификация риска КИ-ОПП при чрескожном коронарном вмешательстве.

Факторы риска	Integer score (calculate) Общий балл (рассчитанный)
Гипотензия	5
ВАБК	5
ХСН	5
Возраст > 75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем контрастного препарата	1 для каждых 100 мл
SCr >1,5 мг/дл (>132,6 мкмоль/л)	4
Или	
рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м ²	
от 40 до 60 мл/мин/1,73 м ²	2
от 20 до 39 мл/мин/1,73 м ²	4
< 20 мл/мин/1,73 м ²	6

Примечание: Низкий риск: общий балл < 5; высокий риск: общий балл > 16.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; SCr – уровень креатинина в сыворотке крови. Приведено из: Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1393-1399 et al.,⁴¹⁸ copyright 2004, с разрешения фонда Американской коллегии кардиологов, доступно по ссылке: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/44/7/1393>

Модели оценки риска КИ-ОПП

Большинство факторов риска КИ-ОПП можно выявить при сборе анамнеза и физикальном обследовании; при увеличении числа факторов риска величина риска экспоненциально возрастает.⁴¹⁶ Для оценки риска развития КИ-ОПП при чрескожных коронарных вмешательствах были валидированы модели, учитывающие как факторы риска, имеющиеся у

пациента, так и факторы риска, связанные с процедурой.^{417,418} Пример подобной модели – модель риска Mehran⁴¹⁸ – представлена в Таблице 15. Общая вероятность наступления события (КИ-ОПП) для разработанной балльной оценки составила 13% (от 7,5% при низкой [≤ 5] до 57,3% при высокой [≥ 16] степени риска, соответственно); риск возникновения КИ-ОПП экспоненциально возрастал при увеличении суммарного балла риска. В валидированном наборе увеличение суммарного балла риска тесно коррелировало с развитием КИ-ОПП (в диапазоне от 8,4% до 55,9% для низкой и высокой степени риска, соответственно). Эти модели могут помочь при оценке риска процедуры, выборе профилактических мероприятий, а также могут использоваться для характеристики больных в исследованиях по ОПП.

4.2.2: Следует рассмотреть возможность использования других визуализирующих методов диагностики у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. (нет степени).

ОБОСНОВАНИЕ

Выбор, а также обсуждение преимуществ и недостатков не содержащих йод контрастных средств, выходят за рамки данных Рекомендаций. Подробное обсуждение всех этих методов можно найти в руководствах и других публикациях по рентгенологии. Рабочая группа предлагает обсуждать риски и преимущества йод-содержащих РКС у больных с повышенным риском развития КИ-ОПП с участием специалистов-рентгенологов.

Поскольку побочные действия хелатных комплексов гадолиния, применяемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) очень важны как для нефрологов, так и для рентгенологов и кардиологов, здесь будет представлен краткий обзор этой проблемы.

Нефротоксичность хелатных комплексов гадолиния

В качестве контрастных средств при МРТ часто используют хелатные комплексы гадолиния (Gd), считается, что они обладают хорошим общим профилем безопасности. Ранние исследования III фазы и небольшие исследования, включавшие больных с низким риском осложнений, свидетельствовали о благоприятном «почечном» профиле, однако в более поздних исследованиях вероятность нефротоксичности была выше, хотя неясно, приближается ли ее частота к частоте ОПП, обусловленной применением йод-содержащих РКС. Риск развития ОПП, вызванного гадолинием, по-видимому, повышен при выраженном повреждении почек, особенно при диабетической нефропатии.^{419,420} Perazella и соавт.⁴²⁰ обобщили исследования, в которых сравнивали ОПП, вызванное гадолинием, с КИ-ОПП.⁴²¹⁻⁴²⁵ Исследования, проведенные у больных с предшествующим заболеванием почек, продемонстрировали значение почечного клиренса для определения фармакокинетического профиля хелатных комплексов гадолиния.⁴²⁶ Фармакокинетика хелатных комплексов гадолиния и их выведение при проведении диализа более подробно обсуждаются в Приложении Е.

Нефрогенный системный фиброз (НСФ)

Риск развития НСФ при использовании гадолиний-содержащих препаратов, особенно у больных с тяжелым ОПП или ХБП, подробно обсуждается в Приложении Е. Необходимо отметить, что Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency) считает СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² противопоказанием к применению гадодиамида и рекомендует соблюдать осторожность у больных со СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² (EMA Public assessment report. Отчет по оценке лекарственного препарата EMA, http://www.esur.org/fileadmin/NSF/Public_Assessment_Report_NSF_Gadolinium_26_June_2007.pdf дата последнего обращения 5 января 2012 г.). FDA США потребовало, чтобы производители внесли предупреждение о риске развития НСФ в полные инструкции по применению всех гадолиний-содержащих контрастных средств (гадопентата димеглумина, гадодиамида, гадоверсетамида, гадотеридола, гадобената димеглумина).⁴²⁷ Новая инструкция по применению содержит информацию о риске развития НСФ при использовании препаратов, содержащих

гадолиний, у больных со СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и больных с ОПП любой степени тяжести, возникшем вследствие гепато-ренального синдрома или в периоперационном периоде при трансплантации печени. Недавно были предложены Perazella⁴²⁰ и утверждены Рабочей группой дополнительные рекомендации:

- (a) Использование макроциклических хелатов (гадотеридол в США) предпочтительнее, чем линейных. Риск, ассоциированный с различными гадолиний-содержащими препаратами, по-видимому, различен. Гадодиамид – неионный линейный хелат, применение которого, по данным эпидемиологических исследований и исследований у животных, ассоциировано с наиболее высоким риском. Гадопентат (ионный линейный хелат), вероятно, характеризуется средним риском, меньшим, чем линейные неионные хелаты, но бóльшим, чем макроциклические хелаты. Гадотеридол – единственный макроциклический хелат, одобренный FDA – характеризуется наименьшим риском. Очевидно, что высокие разовые дозы и большие кумулятивные дозы всех этих препаратов повышают риск НСФ.
- (b) Обнаружение значительных количеств нерастворимого гадолиния в коже у больных с НСФ спустя месяцы после применения гадолиний-содержащих контрастных средств и после широкой обработки тканей свидетельствует, что гадолиний может подвергаться трансметиллированию *in vivo*. В поддержку роли трансметиллирования свидетельствует тот факт, что все случаи НСФ, о которых сообщалось до 2009 г., были ассоциированы с применением линейных контрастных средств для МРТ (см. обзор Kay⁴²⁸), обладающих низкой термодинамической, кинетической или условной стабильностью, что способствует трансметиллированию. Однако недавно был описан случай развития НСФ у пациента, получающего лечение диализом, после введения макроциклического хелата,⁴²⁹ и известно еще как минимум о двух подобных случаях.⁴³⁰
- (c) Использование минимально возможного количества препарата, необходимого для получения диагностического результата.
- (d) Отказ от повторного введения гадолиний-содержащих препаратов.
 - (e) Обсуждение возможности проведения дополнительного проведения ГД после процедуры (и в течение 2 последующих дней) у больных, уже получающих ИГД, признавая, однако, что данные в пользу применения этого метода для профилактики НСФ отсутствуют. Эта рекомендация основана на фармакокинетике гадолиний-содержащих препаратов и предполагаемом положительном эффекте их удаления при ИГД (клиренс плазмы >95%). При ПД эти препараты удаляются хуже.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Приложение E: Риски при использовании гадолиний-содержащих контрастных средств.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/dinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 4.3: Немедикаментозные методы предотвращения КИ-ОПП

Предложено большое количество стратегий/препаратов для предотвращения развития КИ-ОПП. Sterling и соавт.⁴³¹ недавно обобщили большую часть этих методов и классифицировали их по значимости как точно установленные, возможные или сомнительные. Из многих стратегий авторы выбрали в качестве методов с точно установленным значением только парентеральную гидратацию, уменьшение объема контрастных средств, применение низкоосмолярных и изоосмолярных контрастных препаратов и назначение контрастных средств, не содержащих йод. Недавно проведенный Kelly и соавт.⁴³² сравнительный мета-анализ, включавший РКИ по оценке применения N-АЦ, теофиллина, фенолдопама, допамина, илопроста, статинов, фуросемида или маннитола и охватывающий все исследования, проведенные до ноября 2006 г., дает превосходное общее представление об этих методах.

Доза/объем контрастного препарата

4.3.1: Необходимо использовать минимально возможную дозу контрастных препаратов у пациентов с высоким риском развития ОПП. (нет степени).

ОБОСНОВАНИЕ

Были изучены корреляции между объемом контрастного вещества и риском развития КИ-ОПП.⁴³³ В подавляющем большинстве публикаций, посвященных КИ-ОПП, возникающему после вмешательств на коронарных артериях, дозы контрастных веществ указывались только в категории объема. Рабочая группа считает, что такая оценка может ввести в заблуждение, поскольку концентрация йода в представленных на рынке РКС варьирует от 140 до 400 мг/мл, различаясь почти в 3 раза. В этой связи Рабочая группа рекомендует указывать как объем, так и концентрацию контрастного вещества, например, содержание йода в граммах, которое также непосредственно коррелирует с диагностическими возможностями – основной целью применения контрастных средств. Подобное «двойное» обозначение могло бы также облегчить сравнение результатов различных исследований по эпидемиологии и прогнозу КИ-ОПП.

Хорошо известно, что при измерении клиренса того или иного маркера СКФ (например, контрастного средства – йогексола) величина AUC прямо пропорциональна дозе йогексола и обратно пропорциональна СКФ. Следовательно, математически рассчитав AUC и зная введенную дозу йода, можно вычислить значение СКФ, разделив дозу на AUC. Следовательно, $AUC = \text{доза} \div \text{СКФ}$, и значение AUC непосредственно связано с системным воздействием препарата, в том числе, контрастного вещества, которое в свою очередь в основном коррелирует с его эффективностью и токсичностью.⁴³⁴ Представляет интерес экспериментальное исследование,⁴³⁵ в котором изучали корреляцию между соотношением расчетная доза/CrCl и экспериментально измеренным значением AUC для контрастного препарата йодиксанола. Экспериментально определенная величина AUC в высокой степени коррелировала с соотношением доза/CrCl. Таким образом, это соотношение может служить методом быстрой и точной оценки AUC для йод-содержащих контрастных средств, без необходимости проводить повторные анализы крови.

В недавнем исследовании Numan и соавт.⁴³⁶ у больных после коронаропластики рассчитывали вероятность развития КИ-ОПП (увеличение SCr >0,5 мг/дл [$>44,2$ мкмоль/л] или появление олигурии/анурии) при различных уровнях рСКФ в зависимости от значений отношения йод (г)/рСКФ, которые составили 1:2, 1:1, 2:1 и 3:1. Риск развития КИ-ОПП при отношении <1 составил 3%, а при отношении ≥ 1 – 25%. Это и другие предварительные исследования показывают, что при наличии многочисленных факторов риска отношение йод (г)/СКФ < 1 свидетельствует об относительной безопасности введения РКС.⁴³⁶⁻⁴³⁸

Наконец, в проспективном исследовании⁴³⁹ была проанализирована ассоциация между абсолютным и скорректированным по массе тела и значению SCr объемом контрастного средства, частотой КИ-ОПП (увеличение SCr $\geq 25\%$) и клиническим исходом у больных с

инфарктом миокарда.⁴³⁹ Для каждого пациента рассчитывали максимальную дозу контрастного средства по формуле: $(5 \times \text{масса тела [кг]}) \div \text{SCr}$, а также коэффициент контрастного средства – отношение введенного объема к максимальной расчетной дозе. Развитие КИ-ОПП было ассоциировано как с объемом, так и с дозой контрастного средства. Дополнительные меры по снижению риска развития КИ-ОПП представлены в Таблице 16.

Таблица 16. Дополнительные меры по снижению риска развития КИ-ОПП, принятые в рентгенологии

Некоторые мероприятия при проведении КТ у больных с риском КИ-ОПП

- Если возможно, до принятия решения о необходимости введения РКС проведите КТ без контрастирования; тщательно проанализируйте результаты и обсудите их с направившим врачом-хирургом.
- Дозируйте препарат на массу тела, чтобы снизить количество вводимого контраста у худощавых больных.
- Адаптируйте длительность введения препарата к длительности сканирования при проведении КТ-ангиографии так, чтобы введение не продолжалось, когда сканирование уже закончено.
- Используйте «замки» из раствора хлорида натрия, чтобы снизить количество контрастного препарата, которое иначе осталось бы в «мертвом» пространстве вены на руке; это может «сэкономить» 10-20 мл контрастного вещества.
- Проводите исследование при пиковом анодном напряжении, равном 80 кВп; при этом доза контрастного средства может быть снижена в 1,5-1,7 раз по сравнению с дозой, используемой при пиковом анодном напряжении, равном 120 кВп, поскольку излучение йода увеличивается, одновременно увеличивая силу тока рентгеновской трубки (мА/с) для сохранения отношения сигнал/шум.
- При проведении КТ-ангиографии у больных со снижением сердечного выброса (часто наблюдается при нарушении функции почек), можно еще более снизить дозу контрастного препарата.

Некоторые мероприятия при проведении ангиографии у больных с риском КИ-ОПП

- По возможности, проводите исследование в двух проекциях.
- Избегайте пробных инъекций, того же количества препарата может оказаться достаточно для проведения диагностической субтракционной коронарографии.
- Тщательно анализируйте каждую серию изображений перед выполнением следующей, избегайте ненужных проекций.
- Уменьшайте напряжение у худощавых больных; можно использовать более низкие концентрации йода.
- Оценивайте физиологическое значение стеноза измерением локального градиента давления и фракционного резерва кровотока – методов широко распространенных и валидированных для измерения коронарного кровотока. Для различных артериальных русел выполняйте манометрию в месте сомнительного стеноза вместо множественных проекций.
- Избегайте вентрикулографии: эхокардиография (и «ЭХО-контрастирование») всегда является разумной альтернативой.
- Используйте изотонические концентрации контрастных средств, вводимых в почечные артерии.
- При подозрении на стеноз почечной артерии, устанавливайте отхождение основных почечных артерий неинвазивными методами (например, КТ без контрастирования) для получения соответствующих исходных проекций почечных артерий, чтобы избежать ненужных манипуляций. Либо проведите манометрию.
- СО₂ можно использовать в качестве контрастного средства при исследовании венозных сосудов, а также артерий, расположенных ниже диафрагмы, в качестве альтернативы используйте йод-содержащие РКС с сопоставимым контрастирующим эффектом, примерно 40 мг йода в мл.
- Поскольку контрастирующая способность 0,5 М гадолиний-содержащих контрастных средств многими исследователями считается диагностической (для контрастирования коронарных, почечных артерий, аорты, бедренных артерий и др.), йод-содержащие РКС можно развести до той же плотности (примерно 75 мг йода/мл).
- Проводите селективную и суперселективную катетеризацию (когда возможно), например, "single leg run-off"
- Уменьшайте аортальный кровоток и количество контрастного препарата за счет временной окклюзии бедренных артерий турникетом при выполнении аортографии.

Gd – гадолиний; кВп, – пиковое анодное напряжение.

Путь введения контрастного препарата

Риск развития КИ-ОПП при внутриартериальном введении, по-видимому, выше, чем при внутривенном. Действительно, в единичных исследованиях, включавших контрольную группу больных, не получавших контрастные препараты, достоверные различия в частоте КИ-ОПП между группой больных, которым в/в вводились йод-содержащие РКС, и контрольной группой отсутствовали.⁴⁴⁰⁻⁴⁴² Следовательно, риск КИ-ОПП при в/в введении контрастных средств, вероятно, невысок. По данным литературы, КИ-ОПП после КТ с в/в контрастированием

наблюдалось только у 4% пациентов с ХБП.⁴⁴³ Katzberg и Lamba⁴⁴⁴ обобщили результаты 6 исследований, в которых изучалось КИ-ОПП, возникшее после внутривенного применения контрастных препаратов у пациентов из группы риска (с умеренно выраженной ХБП). Общая частота возникновения КИ-ОПП в этих исследованиях с применением современных классов низкоосмолярных РКС составила 5%.

Принимая во внимание логистические проблемы, на амбулаторном уровне профилактические мероприятия перед в/в введением контрастных средств можно ограничить популяцией пациентов, у которых риск оценивался бы как высокий в случае планирования не внутривенного, а внутриаартериального введения препарата.⁴⁴⁵ Такой вывод, однако, может быть слишком оптимистичным в случаях, когда КТ проводится по экстренным показаниям больным в критическом состоянии.³⁹⁵

В большинстве публикаций, посвященных предотвращению КИ-ОПП, йод-содержащие РКС вводились внутриаартериально.^{445,446} Более высокий риск КИ-ОПП после внутриаартериального введения вероятно обусловлен прямым воздействием РКС на почки⁴⁴⁷ или же тем фактом, что в целом исследования с в/а введением контрастных средств выполнялись больным с высоким риском ОПП.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо провести рандомизированные исследования, чтобы оценить, действительно ли следует отменять и-АПФ и/или БРА у больных с риском развития КИ-ОПП.
- Необходимы дополнительные исследования для более точной оценки характера взаимосвязи между дозой контрастных препаратов и риском развития КИ-ОПП.

Выбор контрастного средства

4.3.2: Мы рекомендуем использовать преимущественно изо-осмолярные и низкоосмолярные йод-содержащие контрастные вещества у пациентов с риском развития КИ-ОПП. (IV)

ОБОСНОВАНИЕ

Эта Рекомендация поддерживается таблицами, обобщающими результаты различных РКИ, и таблицами, характеризующими качество доказательности (Таблицы 19-21 Приложения).

Сравнение высокоосмолярных контрастных средств с изо- и низкоосмолярными

Рекомендация избегать применения высоко-осмолярных контрастных препаратов основана на старых данных литературы, поскольку в последние годы не проводилось РКИ по сравнению высоко-осмолярных РКС с низко- и изо-осмолярными. Кроме того, высокоосмолярные РКС в современной рентгенологии практически не используются. Из обзора Goldfarb и соавт.⁴⁴⁸ и мета-анализа Barrett и Carlisle, включавшего 24 рандомизированных исследования⁴⁴⁹, следует, что риск возникновения КИ-ОПП при использовании высоко- и низко-осмолярных РКС одинаково низкий у больных в стабильном состоянии и сохранной функцией почек, но что в отличие от высоко-осмолярных препаратов, низко-осмолярные менее нефротоксичны у больных с предшествующим нарушением функции почек.

Сравнение низко-осмолярных и изо-осмолярных контрастных средств

В настоящее время ведутся горячие споры о том, действительно ли у больных из группы высокого риска изо-осмолярные РКС безопаснее низко-осмолярных. Эта проблема послужила стимулом к проведению ряда рандомизированных исследований, а также систематических обзоров и мета-анализов (Таблицы 19-21 Приложения).

Мы разделили исследования, соответствующие нашим критериям включения (см. Главу 1.2), в зависимости от пути введения РКС (в/а или в/в). Мы использовали основные определения КИ-ОПП, принятые в исследованиях (повышение SCr более чем на 25% или более

0,5 мг/дл [44,2 мкмоль/л], возникающее в течение 72 часов после введения контрастного препарата при отсутствии иных причин нарушения функции почек).

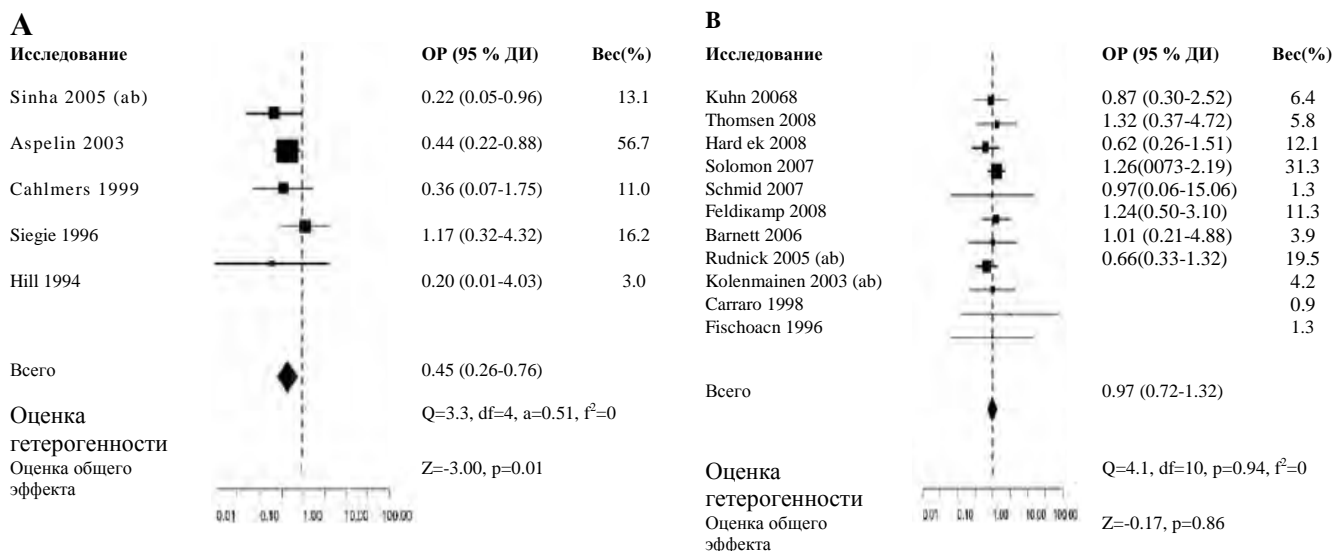


Рисунок 14. Риск контраст-индуцированной нефропатии. (а) Риск развития контраст-индуцированной нефропатии при использовании йодиксанола по сравнению с йогексолом; (б) Риск развития контраст-индуцированной нефропатии при использовании йодиксанола по сравнению с другими неионными низкоосмолярными контрастными средствами. Приведено из: Heinrich MC, Haberle L, Muller V *et al.* Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with non-ionic low osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2009; 250: 68-86 с разрешения, авт.права 2009, Северо-Американское радиологическое общество⁴⁵⁷; доступно по ссылке accessed <http://radiology.rsna.org/content/250/1/68.long>

Всего было найдено 14 РКИ, соответствующих критериям поиска. Из них в 10 РКИ препарат вводился в/а, а в 4 – в/в (Таблицы 19-21 Приложения). Качество доказательности было средним, в целом не было обнаружено никаких преимуществ (по крайней мере, значимых) неионных изоосмолярных РКС (йодиксанола) по сравнению с низкоосмолярными ионными или неионными РКС. Из 8 исследований, в которых сравнивались контрастные препараты назначаемые в/а^{401,450-456}, в нескольких обнаружено превосходство изоосмолярного препарата (йодиксанола) над йогексолом⁴⁵⁰ и йоверсолом⁴⁵⁵. При сравнении йодиксанола с йопамидолом,^{401,452} йопромидом,^{451,453} и йоверсолом⁴⁵⁶ различий не обнаружено.

В самом последнем проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалось влияние йодиксанола и неионного низкоосмолярного РКС йопамидола на почки у 526 пациентов с ХБП и сахарным диабетом, подвергшихся диагностической и/или лечебной коронарографии.⁴⁵⁴ Общая частота КИ-ОПП составила 10,5% (11,2% в группе йодиксанола и 9,8% в группе йопамидола, различия недостоверны). Объемы контрастных препаратов и раствора хлорида натрия, частота вмешательств на коронарных артериях и степень тяжести исходного нарушения функции почек и сахарного диабета были одинаковыми в обеих группах.

Наконец, недавно был проведен сравнительный мета-анализ⁴⁵⁷ (Рисунок 14) применения йодиксанола и низкоосмолярных РКС. Суммарный ОР составил 0,68 (95% ДИ 0,46-1,01; $P=0,06$). В исследованиях с участием больных, у которых после в/а введения контрастного средства функция почек оставалась сохранной, ОР был равен 0,82 (95% ДИ 0,4501,51; $P=0,53$). В исследованиях, включавших только тех пациентов, у которых после в/а введения контрастного препарата функция почек снизилась, ОР составил 0,59 (95% ДИ 0,33-1,07; $P=0,08$). Однако во всех трех исследованиях, в которых в качестве низкоосмолярного препарата применялся йогексол, риск развития КИ-ОПП был достоверно ниже при использовании

йодиксанола (ОР 0,38; 95% ДИ 0,21-0,68; $P<0,01$). Напротив, в двух исследованиях, в которых йодиксанол сравнивали с другими низко-осмолярными РКС, риск КИ-ОПП достоверно не отличался (ОР 0,95; 95% ДИ 0,50-1,78; $P=0,86$). Таким образом, применение йодиксанола не ассоциировано с достоверным снижением риска КИ-ОПП по сравнению с применением низкоосмолярных РКС. Однако у пациентов с нарушением функции почек риск развития КИ-ОПП был ниже при использовании йодиксанола по сравнению с йогексолом.

Клиническая гетерогенность этих исследований в отношении исходной функции почек и распространенности сахарного диабета вызывает определенные опасения, не позволяя сравнивать результаты исследований, но может расширить применимость совпадающих данных в группах с различным риском, если механизмы контраст-индуцированной нефротоксичности одинаковы. Кроме того, следует отметить, что во всех этих исследованиях использовали разные определения КИ-ОПП и что интервалы времени, через которое измеряли SCr после введения контрастного препарата, также различались. Было показано, что различия в интервалах времени при диагностике КИ-ОПП могут быть причиной получения разных результатов.⁴⁵⁸ Можно ожидать, что решающими будут результаты исследований, в которых функцию почек в обеих группах оценивали по стандартному принципу и в одинаковые дискретные сроки. Наконец, исследования различались по видам и объемам вводимых жидкостей, а также препаратам, используемым в целях профилактики, что делает окончательное сравнение невозможным.

Сравнение в/а введения йодиксанола и йоксаглата

Нашим критериям включения соответствовали два исследования; обнаруженное в одном из них⁴⁵⁹ превосходство йодиксанола над йоксаглатам не подтвердилось в работе Mehran и соавт.,⁴⁶⁰ не выявивших различий между этими двумя РКС. Хотя общее количество больных было достаточным, препараты сравнения, с которыми сравнивался йодиксанол, были различными. Кроме того, стоимость йодиксанола, по-видимому, выше, чем стоимость большинства низкомолекулярных РКС. Исследований по установлению возможных различий между низкоосмолярными РКС не проводилось. Принимая во внимание качества доказательности (Таблицы 19 и 20 Приложения) и результаты большинства последних мета-анализов⁴⁵⁷ (Рисунок 14), включающих исследования по сравнению изо- и низкоосмолярных РКС при в/а введении, Рабочая группа считает, что отсутствуют данные, позволяющие отдавать предпочтение какому-либо типу препаратов.

Внутривенное введение

Обнаружено 4 исследования внутривенного применения контрастных препаратов, соответствующие нашим критериям включения: Barrett и соавт.,⁴⁴³ Kuhn и соавт.,⁴⁶¹ Thomsen и соавт.,⁴⁶² и Nguyen и соавт.⁴⁶³ На основании профилей доказательности исследований по сравнению изо- и низкоосмолярных РКС, вводимых в/в, обобщенных в Таблице 20 Приложения, можно сделать вывод об отсутствии преимуществ у неионного изоосмолярного препарата (йодиксанола); общее качество доказательности было средним. В пользу такого заключения свидетельствуют результаты упоминавшегося выше недавнего мета-анализа,⁴⁵⁷ в котором в 7 исследованиях, сравнивающих йодиксанол с низкоосмолярными РКС (при в/в введении), не обнаружено статистически значимых различий в частоте КИ-ОПП (ОР 1,08; 95% ДИ 0,62-1,89; $P=0,79$). Анализ в подгруппах не показал превосходства какого-либо препарата у больных с нормальной (ОР 1,12; 95% ДИ 0,35-3,65; $P=0,85$) или сниженной функцией почек (ОР 1,07; 95% ДИ 0,56-2,02; $P=0,84$).

В прямом сравнительном исследовании йодиксанола с различными низкоосмолярными РКС, обнаружено превосходство йодиксанола над йопромидом, но не над йопамидолом или йомепролом. Тем не менее, трудно определить, является ли это случайным результатом, обусловленным малым объемом исследуемой выборки, или следствием истинных различий низкоосмолярных РКС. До тех пор, пока отсутствуют качественные прямые сравнительные исследования различных контрастных средств, Рабочая Группа не может сделать окончательных выводов относительно выбора изо- или низкоосмолярных контрастных препаратов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы дополнительные прямые сравнительные исследования различных контрастных средств чтобы сделать окончательные выводы о том, каким контрастным препаратам следует отдавать предпочтение: изо- или низкоосмолярным. В качестве конечной точки следует использовать унифицированное определение КИ-ОПП, предложенное в данных Рекомендациях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 19 Приложения: Уровни доказательности РКИ, сравнивающих эффекты внутриартериального введения изоосмолярных и низкоосмолярных контрастных средств в отношении развития КИ-ОПП.

Таблица 20 Приложения: Уровни доказательности РКИ, сравнивающих эффекты внутривенного введения изоосмолярных и низкоосмолярных контрастных средств в отношении предотвращения развития КИ-ОПП.

Таблица 21 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих эффекты изо-осмолярных и низко-осмолярных контрастных средств в отношении предотвращения развития КИ-ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 4.4: Медикаментозные методы предотвращения КИ-ОПП

Гидратация

Увеличение объема внеклеточной жидкости во время проведения радиоконтрастного исследования может предотвратить как нарушения внутрипочечной гемодинамики так и прямое тубулотоксическое действие, которые играют ведущую роль в патофизиологии КИ-ОПП. Нейрогуморальные эффекты объемной экспансии, включая подавление секреции вазопрессина и ингибирование ренин-ангиотензиновой системы могут уменьшить контраст-индуцированную гипоксию мозгового вещества почек, кроме того, повышение синтеза почечных простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, также может играть определенную роль.⁴⁶⁴

Увеличение внеклеточного объема может непосредственно ограничивать клеточное повреждение за счет разведения контрастного средства, особенно в сегментах канальцев, расположенных в мозговом веществе. Точно так же, неблагоприятное влияние РКС на вязкость внутриканальцевой жидкости снижается при увеличении объема внутрисосудистой жидкости.⁴⁶⁵ Необходимо отметить, что эти потенциальные «смягчающие» эффекты объемной экспансии неоднозначны, и точные механизмы, благодаря которым гидратация препятствует развитию КИ-ОПП, неизвестны.

4.4.1: У пациентов с риском КИ-ОПП мы рекомендуем внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от нее. (1А)

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на то, что дегидратация считается основным фактором риска ОПП, отсутствуют РКИ, в которых бы прямо оценивалась роль гидратации в профилактике ОПП в сравнении с плацебо. Зато имеются РКИ, сравнивавшие различные варианты гидратации и сочетание гидратации с другими мероприятиями.¹⁹¹ Более того, сравнение исходов этих исследований¹⁹¹ с историческим контролем (у нелеченых больных)⁴⁶⁶ свидетельствует о явном преимуществе гидратации. В частности, восполнение внутрисосудистого объема и лечение дегидратации – общепризнанные мероприятия по предотвращению развития КИ-ОПП. Тем не менее, в недавнем анализе подверженности ОПП отмечено, что стратегии по профилактике КИ-ОПП применяются крайне неравномерно.⁴⁶⁷ Внутривенная гидратация до и после введения контрастного средства проводилась только 264 (40%) из исследованных 660, причем чаще при коронарографии, чем при КТ (91,2% vs. 16,6%). Другие профилактические мероприятия, например, применение N-АЦ или отмена НПВП, проводились одинаково редко. Только 39,2% больных получали N-АЦ и только 6,8% пациентам рекомендовали отменить НПВП. При анализе подверженности внутривенный режим гидратации ассоциировался с более низкой частотой развития КИ-ОПП. Частота возникновения КИ-ОПП была наиболее низкой при КТ (диапазон 0-10,9%) и наиболее высокой при ангиографии (не коронарографии) (диапазон 1,9-34%).

В качестве растворов, используемых для предотвращения развития КИ-ОПП, изучались гипотонический (0,45%) и изотонический (0,9%) растворы хлорида натрия и изотонический раствор бикарбоната натрия. Интерпретации результатов этих исследований препятствует тот факт, что не было исключено или даже учтено влияние других факторов риска (предрасположенности) к развитию КИ-ОПП (например, возраст пациента, наличие до введения контрастного вещества ХБП и/или сахарного диабета, вид и доза контрастного средства, сопутствующее применение N-АЦ и другие факторы риска [см. Главу 2.2]).

В литературе отсутствуют четкие данные, которыми можно было бы руководствоваться при выборе оптимальной интенсивности и длительности инфузионной терапии для предотвращения КИ-ОПП. Тем не менее, большинство исследований указывает на то, что гидратацию следует начинать как минимум за 1 ч и продолжать в течение 3-6 часов после

применения контрастного препарата. В одном из исследований показано, что «хороший» диурез (> 150 мл/ч) в течение 6 ч после рентгенологического исследования был ассоциирован со снижением частоты ОПП.⁴⁶⁸ Поскольку не все вводимые в/в изотонические кристаллоидные растворы остаются в сосудистом русле, для обеспечения темпа диуреза не менее 150 мл/ч следует проводить внутривенную инфузию со скоростью $\geq 1,0-1,5$ мл/кг/ч в течение 3-6 ч до, и 6-12 ч – после применения контраста.

Mueller и соавт.⁴⁶⁹ обнаружили, что у 1620 больных, перенесших коронарографию, в/в введение 0,9% раствора хлорида натрия достоверно снижало частоту КИ-ОПП по сравнению с 0,45% раствором хлорида натрия в декстрозе. Представляется, что длительная инфузия изотонического раствора хлорида натрия до и после введения контрастного средства более эффективна для предупреждения КИ-ОПП, чем такой же объем гипотонического раствора хлорида натрия.⁴⁶⁴ Механизм действия бикарбоната натрия (помимо восполнения объема), благодаря которому этот раствор может дополнительно снижать частоту КИ-ОПП, изучен недостаточно, однако считается, что инфузия бикарбоната натрия позволяет снизить образование свободных радикалов, опосредуемое реакцией Габера-Вейса (Haber-Weiss), за счет увеличения pH в канальцах. Реакция Габера-Вейса наиболее активно протекает при низкой pH.⁴⁷⁰ Инфузия бикарбоната натрия также способствует удалению мощного оксиданта – пероксинитрита, образующегося в результате реакции, опосредуемой оксидом азота.⁴⁷¹ Активные формы кислорода активируют индуцируемые цитокинами медиаторы воспаления, приводя к повреждению клеток проксимальных канальцев,⁴⁷¹ возможно, тканевая гипоксия и внутриклеточный ацидоз в мозговом веществе также участвуют в активации этих медиаторов.⁴⁷³

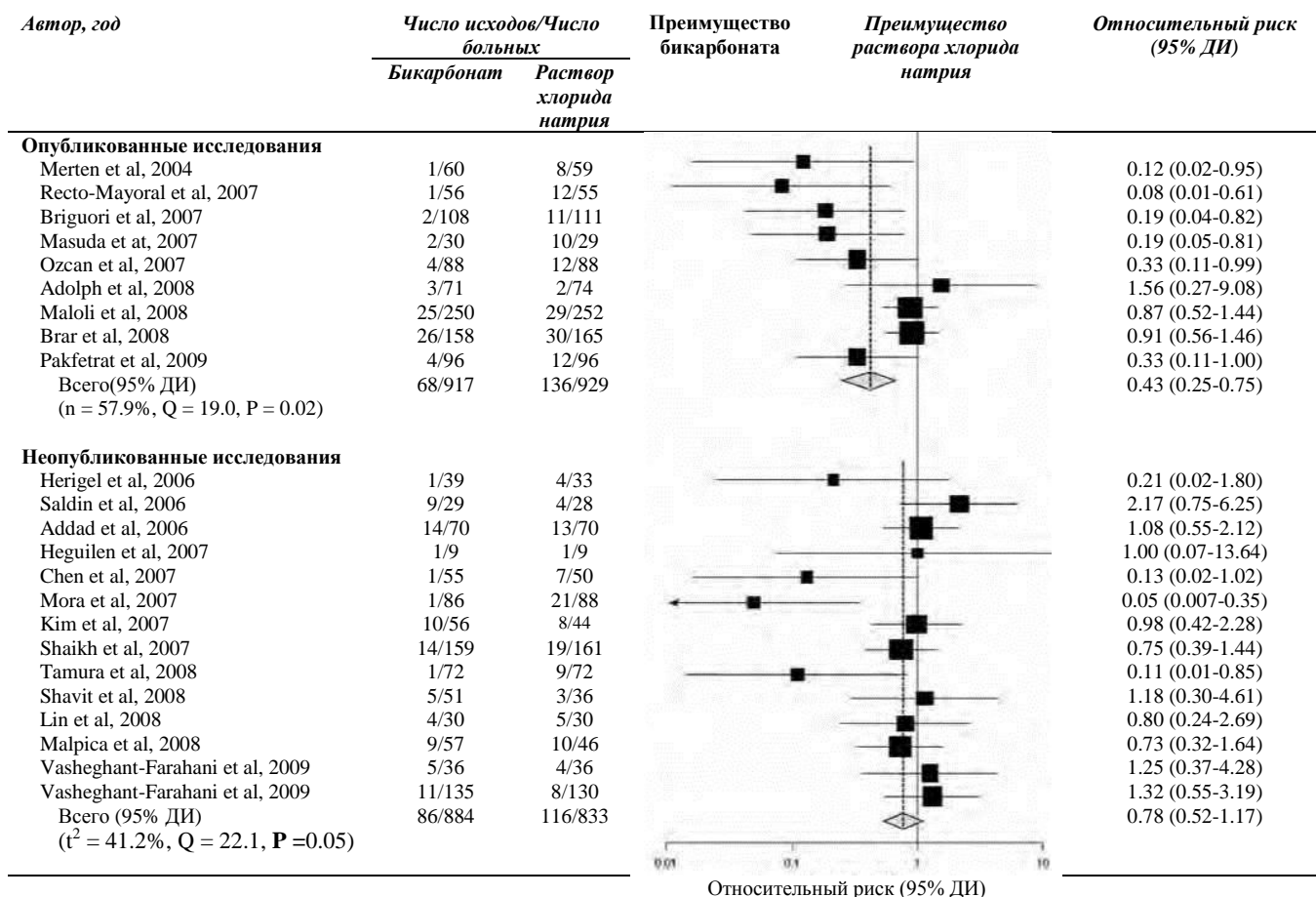


Рисунок 15. Сравнение риска развития КИ-ОПП при использовании бикарбоната и раствора хлорида натрия. Приведено из: Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. AnnInternMed 2009; 151: 631-638 с разрешения Американской коллегии терапевтов⁴⁸¹; доступно по ссылке: <http://www.annals.org/content/151/9/631.full>

Стоит отметить, что по сравнению с в/в применением бикарбоната сочетанное пероральное применение ацетазоламида, способствующего ощелачиванию мочи, с в/в введением раствора хлорида натрия было более эффективным для профилактики КИ-ОПП, чем введение только раствора хлорида натрия, что было показано в относительно небольшом исследовании с участием детей со стабильной хронической почечной недостаточностью.⁴⁷⁴ Кроме того, можно предположить, что бикарбонат натрия в большей степени по сравнению с раствором хлорида натрия снижает вязкость внутриканальцевой жидкости, обусловленную применением контрастных средств, поскольку в отличие от хлорида натрия вызывает меньшую канальцевую реабсорбцию натрия.

Способность бикарбоната натрия предотвращать развитие КИ-ОПП изучали в сравнении с изотоническим раствором хлорида натрия (в сочетании с N-АЦ и без N-АЦ). Опубликован ряд систематических обзоров, сравнивающих роль бикарбоната натрия и изотонического раствора хлорида натрия в профилактике КИ-ОПП.⁴⁷⁵⁻⁴⁸¹

В самом последнем и, вероятно, наиболее полном систематическом обзоре⁴⁸¹ были проанализированы публикации из баз данных MEDLINE, PubMed, EMBASE и Кокрановского центрального регистра контролируемых исследований за период с 1950 г. по декабрь 2008 г., а также материалы конференций и информация, размещенная на сайте ClinicalTrials.gov, причем все это без языковых ограничений (Рисунок 15). Этот систематический обзор включал РКИ с внутривенным применением бикарбоната натрия и с заранее установленными критериями КИ-ОПП, определяемыми как повышение исходного SCr на 25%, или абсолютное повышение SCr на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) после введения контрастного препарата. Всего было включено 23 опубликованных и неопубликованных исследования, содержащих информацию о 3563 больных и 396 случаях развития КИ-ОПП. Комбинированный ОР составил 0,62 (95% ДИ 0,45-0,86) при значимой гетерогенности результатов различных исследований. Отчасти гетерогенность была следствием различий в оценках: в опубликованных исследованиях ОР составил 0,43 (95% ДИ 0,25-0,75) по сравнению с 0,78 (95% ДИ 0,52-1,17) в неопубликованных. Анализ с мета-регрессией показал, что о преимуществе бикарбоната с большей вероятностью свидетельствовали небольшие низкокачественные исследования, в которых исходы оценивали сразу после введения контраста ($P < 0,05$ для всех). Однозначного влияния бикарбоната на потребность в диализе, сердечную недостаточность и общую летальность не обнаружено.

В Таблицах 22 и 23 Приложения обобщены данные РКИ, в которых изотонический раствор бикарбоната сравнивали только с изотоническим раствором хлорида натрия (без каких-либо других «превентивных» мероприятий). Для включения РКИ в таблицу в исследовании должно было быть не менее 50 больных в каждой группе терапии, а результаты представлены в виде полнотекстовой статьи. Непосредственное сравнение изотонического раствора бикарбоната с изотоническим раствором хлорида натрия проводилось только в 3-х исследованиях.^{470,481,483} В четвертом исследовании Brag и соавт.⁴⁸⁴ применяли N-АЦ у 47% и 46% больных в каждой группе терапии (бикарбонат vs. хлорид натрия), соответственно. Первое исследование представляло собой небольшое одноцентровое РКИ⁴⁷⁰ с участием 119 больных со стабильным значением SCr не ниже 1,1 мг/дл (97,2 мкмоль/л), рандомизированных в группу инфузий изотонического раствора хлорида или бикарбоната натрия до и после применения контрастного средства. КИ-ОПП (повышение SCr более чем на 25% от исходного уровня в течение 48 ч) развилось у 1,7% больных в группе бикарбоната и у 13,6% – в группе раствора хлорида натрия.

Ozcan и соавт.⁴⁸³ исследовали три схемы профилактики: инфузию растворов бикарбоната натрия, хлорида натрия и хлорида натрия в сочетании с пероральным приемом N-АЦ (600 мг 2 р/сут). Частота ОПП, определяемого как увеличение SCr $> 25\%$ или $> 0,5$ мг/дл (44,2 мкмоль/л) в течение 48 ч, была достоверно ниже в группе терапии бикарбонатом натрия (4,5%) по сравнению с инфузией хлорида натрия (13,6%, $P = 0,036$). После коррекции по шкале риска нефропатии Mehran, риск КИ-ОПП достоверно снизился в группе бикарбоната по сравнению с группой хлорида натрия (скорректированное отношение рисков составило 0,29, $P = 0,043$).

Напротив, Adolph и соавт.⁴⁸² не обнаружили различий в частоте КИ-ОПП между двумя

режимами инфузионной терапии в 1-е сутки после ангиографии; даже на 2-й день большинство показателей было сопоставимо в обеих группах. Ни в одном из упоминавшихся выше исследований потребности в ЗПТ не возникло.

Наконец, в недавнем ретроспективном исследовании,⁴⁸⁵ в котором КИ-ОПП определялось как повышение $SCr \geq 25\%$ в течение 48 ч после введения контрастного средства, сравнивали бикарбонат натрия с физиологическим раствором при проведении ангиографии сердца. Одна группа больных ($n=89$) с профилактической целью получала бикарбонат натрия, а вторая – физиологический раствор ($n=98$). У пациентов в группе бикарбоната поражение почек исходно было более тяжелым: SCr выше по сравнению с группой физраствора ($1,58 \pm 0,5$ мг/дл [$140 \pm 44,2$ мкмоль/л] vs. $1,28 \pm 0,3$ мг/дл [$113 \pm 26,5$ мкмоль/л], $P=0,001$), а $pCKF$ – ниже. После введения контрастного вещества в группе физраствора наблюдалось достоверное снижение $pCKF$ (на 6,4%) и повышение SCr (на 11,3%); в группе бикарбоната значимые изменения отсутствовали. КИ-ОПП возникло у 3 больных (3,4%) в группе бикарбоната и у 14 (14,3%) – в группе физиологического раствора ($P=0,011$). Диализ потребовался только двум пациентам, получавшим физиологический раствор. Это исследование свидетельствует, что в/в применение бикарбоната натрия более эффективно для предотвращения КИ-ОПП, чем использование физиологического раствора.

В трех исследованиях сравнивали растворы бикарбоната натрия и хлорида натрия в сочетании с одновременным применением N-АЦ в обеих исследуемых группах.⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸ Rescio-Mayoral и соавт.⁴⁸⁸ провели проспективное одноцентровое РКИ, в которое последовательно включили 111 больных, которым по поводу острого коронарного синдрома была выполнена неотложная ангиопластика. В первой группе проводилась инфузия бикарбоната натрия в сочетании N-АЦ, начатая непосредственно перед введением контраста и продолжающаяся в течение 12 ч после ангиопластики. Во второй (контрольной) группе гидратация проводилась по стандартному протоколу, включавшему в/в введение изотонического раствора хлорида натрия в течение 12 ч после ангиопластики. В обеих группах на следующий день после процедуры назначали две дозы N-АЦ внутрь. Повышение $SCr > 0,5$ мг/дл ($> 44,2$ мкмоль/л) от исходного значения после неотложной ангиопластики наблюдалось у 1,8% больных в группе терапии бикарбонатом, и у 21,8% пациентов в группе хлорида натрия. Частота летального исхода и потребности в ЗПТ в группах достоверно не отличались. Briguori и соавт.⁴⁸⁶ рандомизировали 326 пациентов с ХБП ($SCr \geq 2$ мг/дл [≥ 177 мкмоль/л] и/или $pCKF < 40$ мл/мин/1,73 м²), которым планировалось вмешательство на коронарных и/или периферических артериях, к одному из трех различных протоколов: профилактическое назначение 0,9% раствора хлорида натрия в сочетании с N-АЦ ($n=111$), инфузия бикарбоната натрия в сочетании с N-АЦ ($n=108$) и сочетание 0,9% раствора хлорида натрия, аскорбиновой кислоты и N-АЦ ($n=107$). КИ-ОПП диагностировали при повышении $SCr \geq 25\%$ в течение 48 ч после процедуры. Частота КИ-ОПП составила 9,9% в группе хлорида натрия + N-АЦ, 1,9% в группе бикарбоната натрия + N-АЦ ($P=0,019$ по сравнению с группой хлорида натрия + N-АЦ), и 10,3% в группе терапии хлоридом натрия, аскорбиновой кислотой и N-АЦ ($P=1,00$ по сравнению с группой хлорида натрия + N-АЦ). Показатели летальности и потребности в ЗПТ в группах достоверно не отличались. Несмотря на то, что эти два исследования свидетельствуют о превосходстве изотонического раствора бикарбоната натрия над раствором хлорида натрия (в том числе, при сочетании последнего с N-АЦ) ни одно из них нельзя считать решающим.

Maioli и соавт.⁴⁸⁷ в проспективном исследовании сравнивали эффективность бикарбоната натрия и изотонического раствора хлорида натрия в сочетании с N-АЦ в крупной популяции из 502 больных с расчетным $CrCl < 60$ мл/мин, которым проводилась коронарография или операция на коронарных сосудах. КИ-ОПП определяли как абсолютное увеличение $SCr \geq 0,5$ мг/дл ($\geq 44,2$ мкмоль/л) в течение 5 дней. КИ-ОПП развилось у 10,8% больных; 10% получали раствор бикарбоната натрия, а 11,5% – раствор хлорида натрия. Среди больных с КИ-ОПП среднее повышение креатинина в двух исследуемых группах достоверно не отличалось. По данным этого последнего проспективного исследования, эффективность бикарбоната натрия оказалась не выше, чем у раствора хлорида натрия. Более того, ретроспективное когортное исследование,

проведенное в клинике Мейо, в котором оценивали риск развития КИ-ОПП на фоне применения бикарбоната натрия, N-АЦ или их сочетания, показало, что в/в инфузия бикарбоната натрия ассоциировалась с повышенной частотой развития КИ-ОПП.⁴⁸⁹

Несмотря на то, что иногда при наличии сомнений выбирают режим, обладающий потенциальными преимуществами, Рабочая Группа также учитывала потенциальные неблагоприятные воздействия. Следует добавить, что для приготовления изотонического раствора бикарбоната к 846 мл 5%-го раствора глюкозы добавляют 154 мл 8,4%-го раствора бикарбоната натрия (т.е. 1 ммоль/мл), в этом случае полученные концентрации натрия и бикарбоната составляют по 154 ммоль/л для каждого из них. Поскольку такой раствор часто изготавливают непосредственно в процедурном кабинете или в больничной аптеке, существует вероятность ошибки, в результате которой при инфузии будет использован гипертонический раствор бикарбоната. Потенциальный вред, обусловленный ошибкой при дозировании, и дополнительную нагрузку, связанную с необходимостью приготовления раствора бикарбоната следует учитывать в реальной клинической практике при выборе бикарбоната натрия, а не стандартного изотонического раствора хлорида натрия. Таким образом, Рабочая Группа пришла к выводу, что о наличии возможного, но неотчетливого преимущества при использовании бикарбоната натрия (основано на доказательствах среднего качества, Таблица 22 Приложения). Как обсуждалось выше, потенциальный вред и дополнительный труд по приготовлению раствора бикарбоната стали причинами того, что Рабочая Группа не высказывается за или против использования одного из растворов (изотонического раствора бикарбоната натрия или изотонического раствора хлорида натрия). Таким образом, для профилактики КИ-ОПП можно применять любой раствор.

4.4.2: Мы рекомендуем не ограничиваться только энтеральным введением жидкости больным с риском развития КИ-ОПП. (1C)

ОБОСНОВАНИЕ

Пероральная гидратация может иметь определенные преимущества, но доказательств, позволяющих судить о том, что она так же эффективна, как и внутривенная, недостаточно.⁴⁹⁰ В одном небольшом РКИ с участием 52 больных,⁴⁹¹ перенесших плановую катетеризацию сердца, показано, что в/в гидратация раствором хлорида натрия была эффективнее неограниченного перорального приема жидкости. В более позднем исследовании⁴⁹² оценивали влияние пероральной гидратации на функцию почек у 180 больных с сохранной функцией почек, направленных на КТ-коронарографию. Больных разделили на две группы: первую составили 106 пациентов, у которых после КТ-коронарографии повысился SCr, а вторую – 74 пациента, у которых SCr не изменился. Достоверные корреляции наблюдались между количеством выпитой жидкости и процентом изменения SCr, а также абсолютными изменениями рСКФ. При множественном регрессионном анализе объем выпитой жидкости оказался единственным независимым прогностическим фактором повышения SCr. Однако недавно проведенное сравнительное исследование пероральной (вода с бикарбонатом или без него) и внутривенной (изотонические растворы хлорида или бикарбоната натрия) гидратации не показало различий в частоте развития КИ-ОПП у больных с умеренно выраженной ХБП. Если эти данные подтвердятся в крупных исследованиях, то этот режим мог бы быть равноценным и более практичным подходом к профилактике снижения функции почек после воздействия контрастного препарата без увеличения срока госпитализации и больничной летальности.⁴⁹³

Роль N-АЦ в предотвращении КИ-ОПП

4.4.3: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем использовать пероральную терапию N-АЦ в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов. (2D.)

ОБОСНОВАНИЕ

Во многих (но не во всех) исследованиях показан протективный эффект N-АЦ в отношении КИ-ОПП, если препарат назначался до возникновения почечного повреждения (см. обзор McCullough⁴⁹⁴). Кроме того, N-АЦ недорогой и, по-видимому, безопасный препарат, хотя он и может оказывать определенное отрицательное влияние на функцию миокарда и свертываемость крови.³⁷¹⁻³⁷³ «Безопасность» N-АЦ требует дальнейшего уточнения, особенно при в/в введении высоких доз, которые использовались в некоторых РКИ при КИ-ОПП. В проспективных исследованиях при отравлении ацетаминофеном в/в введение N-АЦ вызвало анафилактические реакции у 48% участников.³⁷⁴ Несмотря на то, что большинство этих реакций были слабо выраженным, сообщалось по меньшей мере об одном летальном исходе у пациента с бронхиальной астмой.³⁷⁵ Кроме того, необходимо отметить, что обычно используемые дозы ацетаминофена намного выше, чем «высокие дозы», применяемые, в частности, в исследованиях по профилактике КИ-ОПП. В недавнем обзоре⁴⁹⁵ сообщалось, что в/в введение N-АЦ в дозе 300 мг/кг через 21 ч, 980 мг/кг через 48 ч, а также пероральный прием в дозе 1330 мг/кг через 72 ч характеризуется сопоставимой эффективностью в отношении профилактики гепатотоксичности в большинстве случаев неосложненной рано выявленной острой передозировки ацетаминофена. Несмотря на то, что для профилактики КИ-ОПП назначаются разные дозы N-АЦ, так называемые «высокие дозы» N-АЦ, вводимые в/в в одном исследовании,⁴⁹⁶ представляли собой назначение 1200 мг N-АЦ 2 р/сут в течение 2-3 дней, что намного ниже доз, используемых при отравлении ацетаминофеном. Мета-анализ⁴⁹⁷ исследований, в которых оценивали высокие дозы N-АЦ, определял последние как суточную дозу, превышающую 1200 мг, или разовую дозу более 600 мг (применяемую непосредственно перед или в течение 4 ч до планового введения контрастного препарата). Кроме того необходимо помнить, что в инструкции, соответствующей требованиям FDA, не упоминается о возможности применения N-АЦ для профилактики ОПП.

В Таблицах 24 и 25 Приложения обобщены довольно многочисленные РКИ, в которых сравнивали N-АЦ и плацебо в аспекте влияния на летальность, потребность в ЗПТ или способность предупреждения КИ-ОПП. В большинстве исследований пациентам в обеих группах проводилась в/в гидратация изотоническим раствором хлорида натрия, либо изотоническим раствором бикарбоната натрия. Вместе с тем, влияние N-АЦ на значимые «тяжелые» исходы, такие как общая летальность, потребность в ЗПТ или удвоение SCr, исследовалось очень редко. В настоящее время отсутствуют доказательства того, что пероральное или в/в применение N-АЦ может повлиять на летальность или потребность в ЗПТ после введения контрастных средств у больных с риском КИ-ОПП. Только в одном исследовании продемонстрировано достоверное снижение больничной летальности – а именно в исследовании Marenzi и соавт.⁴⁹⁸, где авторы разделили пациентов, перенесших первичную ангиопластику, на три группы (высокие дозы N-АЦ, низкие дозы N-АЦ и контроль). У больных с КИ-ОПП, определяемым как повышение SCr более чем на 25%, общая больничная летальность была выше, чем у пациентов без КИ-ОПП (26% vs. 1% соответственно; $P<0,001$). В контрольной группе умерли 13 больных (11%) по сравнению с 5 (4%) пациентами в группе стандартных доз N-АЦ и 3 (3%) – в группе высоких доз N-АЦ ($P=0,02$). В остальных исследованиях положительного влияния на смертность не выявлено (Таблица 25 Приложения). В целом, качество этого доказательства признается средним, а возможное положительное влияние на летальность – сомнительным.

Влияние терапии N-АЦ на частоту развития КИ-ОПП довольно вариабельно. Как следует из профиля доказательности (Таблица 24 Приложения), свидетельства того, что N-АЦ снижает риск КИ-ОПП, полученные в различных испытаниях, получены из исследований с довольно гетерогенными результатами; в большинстве исследований качество доказательности было высоким или средним. В одном исследовании наблюдался защитный (и даже дозо-зависимый) эффект.⁴⁹⁸ В этом исследовании риск КИ-ОПП снижался на 54,5%, при использовании стандартных доз N-АЦ, и на 75,8% при назначении высоких доз N-АЦ. Эти данные резко

отличаются от результатов ряда других исследований, где не было выявлено каких-либо положительных эффектов, и в частности – от исследования Webb и соавт.,⁴⁹⁹ которое было досрочно прекращено после включения 487 больных. Решение о нецелесообразности продолжения исследования было принято Комитетом по Мониторингу Данных о Безопасности Пациентов. Как упоминалось выше, исследования применения сочетания N-АЦ с бикарбонатом⁴⁸⁶ продемонстрировали умеренные преимущества этой схемы по сравнению с сочетанием N-АЦ и раствора хлорида натрия.

Как недавно отметил Fishbane,³⁶⁴ большинство опубликованных исследований применения N-АЦ для профилактики КИ-ОПП были довольно небольшими, поэтому для выявления всех возможных преимуществ N-АЦ проведен ряд мета-анализов. К настоящему времени 7 из 11 мета-анализов, посвященных данному вопросу, продемонстрировали суммарную эффективность терапии N-АЦ для предупреждения КИ-ОПП.³⁶⁴ Однако, как отмечалось ранее, существенная гетерогенность исследований и систематические ошибки, связанные с предпочтительной публикацией положительных результатов, заставляют сделать вывод, что «в ситуациях, когда исследования характеризуются значимой статистической и/или клинической гетерогенностью, объединения данных для оценки общей эффективности терапии следует в принципе избегать».^{500,501} В недавнем проспективном исследовании⁵⁰² у больных с нарушением функции почек ($\text{CrCl} \leq 60$ мл/мин и/или $\text{SCr} \geq 1,1$ мг/дл [$\geq 97,2$ мкмоль/л]) сравнивали пероральный прием высоких доз N-АЦ и витамина С. Всем пациентам проводили коронарографию. Первичной конечной точкой было максимальное повышение SCr , а вторичной – частота развития КИ-ОПП, определяемого как относительное повышение исходного значения $\text{SCr} \geq 25\%$ и/или абсолютное повышение $\text{SCr} \geq 0,5$ мг/дл ($\geq 44,2$ мкмоль/л) в течение 48 часов после введения контрастного средства. Максимальное повышение SCr было достоверно меньшим у больных, получавших N-АЦ, по сравнению с пациентами, леченными аскорбиновой кислотой ($-0,03 \pm 0,18$ мг/дл [$-2,65 \pm 15,9$ мкмоль/л] vs. $0,04 \pm 0,20$ мг/дл [$3,54 \pm 17,7$ мкмоль/л] соответственно, $P=0,026$). В группе N-АЦ наблюдалась тенденция к снижению частоты развития КИ-ОПП по сравнению с группой аскорбиновой кислоты (1,2% и 4,4% соответственно), хотя различия не были статистически достоверными ($P = 0,370$). Был сделан вывод, что N-АЦ при пероральном применении более эффективен в плане предотвращения КИ-ОПП, чем аскорбиновая кислота, особенно у пациентов с сахарным диабетом и ХБП.

Наконец, недавно были опубликованы результаты рандомизированного слепого контролируемого исследования по оценке влияния N-АЦ на развитие КИ-ОПП и реперфузионного повреждения миокарда, у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, подвергшихся первичной ангиопластике с введением среднего объема контрастного средства (около 120-230 мл изоосмолярного РКС).⁴⁹⁶ Больные, направленные на первичную ангиопластику, были рандомизированы для терапии высокими дозами N-АЦ (1200 мг/сут в два приема в течение 48 часов) или плацебо в сочетании с гидратацией. Частота КИ-ОПП в группе N-АЦ составила 14%, в группе плацебо – 20% ($P = 0,28$). «Коэффициент спасения миокарда» (myocardial salvage index) в обеих группах терапии также не отличался. Уровни маркеров оксидативного стресса (продуктов окисления белков и окисленных липопротеинов низкой плотности) в группе N-АЦ снизились на 20%, тогда как в группе плацебо существенные изменения отсутствовали.

Таким образом, несмотря на то, что в/в введение больших доз N-АЦ уменьшает выраженность оксидативного стресса, это не приносит дополнительной клинической пользы по сравнению с плацебо в отношении профилактики развития КИ-ОПП и реперфузионного повреждения миокарда у случайно выбранных больных, подвергшихся ангиопластике. Недавно Trivedi и соавт.⁴⁹⁷ опубликовали мета-анализ всех проспективных исследований, в которых больных рандомизировали для пероральной или в/в терапии высокими дозами N-АЦ, определяемыми как суточная доза, превышающая 1200 мг, или разовая доза, вводимая перед процедурой (в течение 4 часов до введения контраста) > 600 мг. Значение суммарного эффекта, учитывающее общее ОШ, составило 0,46 (95% ДИ 0,33-0,63) для возникновения КИ-ОПП при

использовании высокой дозы N-АЦ. Результаты более консервативного метода оценки случайных эффектов были сходными (ОШ 0,52; 95% ДИ0,34-0,78).

Другой недавний мета-анализ РКИ включал опубликованные результаты исследований и тезисы докладов на конференциях (Рисунок 16).⁵⁰³ В качестве основного и вторичного исхода рассматривали развитие КИ-ОПП и почечной недостаточности, требующей проведения диализа, соответственно. Критериям включения соответствовало 10 РКИ. В 9-ти исследованиях сравнивали комбинированную терапию (бикарбонат и N-АЦ) с N-АЦ и физиологическим раствором; в одном – комбинированную терапию с монотерапией N-АЦ и еще в одном – комбинированную терапию с N-АЦ и физиологическим раствором и отдельно с N-АЦ и аскорбиновой кислотой. В общем, применение N-АЦ в сочетании с бикарбонатом натрия в/в снижало частоту развития КИ-ОПП на 35% по сравнению с другими упоминавшимися выше схемами (ОР 0,65; 95% ДИ0,40-1,05). Однако комбинированная терапия N-АЦ и бикарбонатом не приводила к достоверному снижению частоты нарушения функции почек, требующего проведения ЗПТ (ОР 0,47; 95% ДИ0,16-1,41). Был сделан вывод, что комбинированная схема профилактики (N-АЦ и бикарбонат натрия) значительно уменьшает частоту КИ-ОПП в целом, но не диализ-потребной почечной недостаточности. Эта статья позволяет полагать, что комбинированную профилактику следует проводить у всех пациентов с высоким риском (то есть при неотложных состояниях или у пациентов с ХБП). В большинстве исследований N-АЦ назначали внутрь, в некоторых – парентерально (в/в) или даже в виде комбинации в/в введения с пероральным приемом. Наблюдались также существенные различия в дозах и сроках введения N-АЦ.

Еще одно исследование было опубликовано недавно и поэтому не было включено в обсуждавшийся выше мета-анализ. Кос и соавт.⁵⁰⁴ исследовали эффективность в/в применения N-АЦ и гидратации для профилактики развития КИ-ОПП у больных с незначительным или умеренно выраженным снижением функции почек ($SCr \geq 1,1$ мг/дл [$\geq 97,2$ мкмоль/л] или $CrCl \leq 60$ мл/мин), которым проводилась коронарография. Одна группа больных получала N-АЦ в/в (болюсно по 600 мг 2 р/сут за сутки перед исследованием и в день процедуры) в сочетании с большим объемом физиологического раствора; во второй группе пациентам назначали только большой объем физиологического раствора, а в третьей (контрольной) группе – стандартный объем физиологического раствора. Больные из первой группы получали N-АЦ по 600 мг 2 р/сут за сутки до и в день процедуры (всего 2,4 г) в сочетании в/в инфузией 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 1 мл/кг/ч за сутки до, в день и на следующий день после процедуры. Больные из второй группы получали такое же количество изотонического раствора хлорида натрия, тогда как в третьей (контрольной) группе пациенты получали 0,9% раствор хлорида натрия в/в со скоростью 1 мл/кг/ч в течение 12 ч до и после коронарографии. Частота возникновения КИ-ОПП в первой группе была ниже, чем во второй. Достоверных различий в частоте первичных и вторичных исходов между второй и контрольной группой не было.

Таким образом, принимая во внимание таблицы доказательности, а также результаты последнего исследования, суммарное преимущество N-АЦ неотчетливо и, возможно, переоценено. С другой стороны, риск развития нежелательных явлений при пероральном применении N-АЦ низкий, а стоимость препарата, как правило, невысока.

ЗНАЧЕНИЕ ТЕОФИЛЛИНА И ФЕНОЛДОПАМА В ПРОФИЛАКТИКЕ КИ-ОПП

Теofilлин

4.4.4: Мы рекомендуем не использовать теофиллин для предотвращения КИ-ОПП. (2С) ОБОСНОВАНИЕ

Основанием для профилактического применения антагонистов аденозина перед проведением радиоконтрастных процедур явилось обнаружение увеличения концентрации аденозина в сыворотке крови и его экскреции с мочой после внутрисосудистого введения РКС.⁵⁰⁵ Эффективность теофиллина в отношении профилактики КИ-ОПП была предметом систематического обзора и мета-анализа, проведенных в 2005 г. (9 РКИ, 585 больных),⁵⁰⁶ а также другого мета-анализа, выполненного в 2008 г. (6 РКИ, 629 больных).⁴³²

Обзор: Контраст-индуцированное острое почечное повреждение
Сравнение: N-ацетилцистеин в сочетании с бикарбонатом натрия в сравнении с N-ацетилцистеином
Исход: Контраст-индуцированное острое почечное повреждение в соответствии с определением

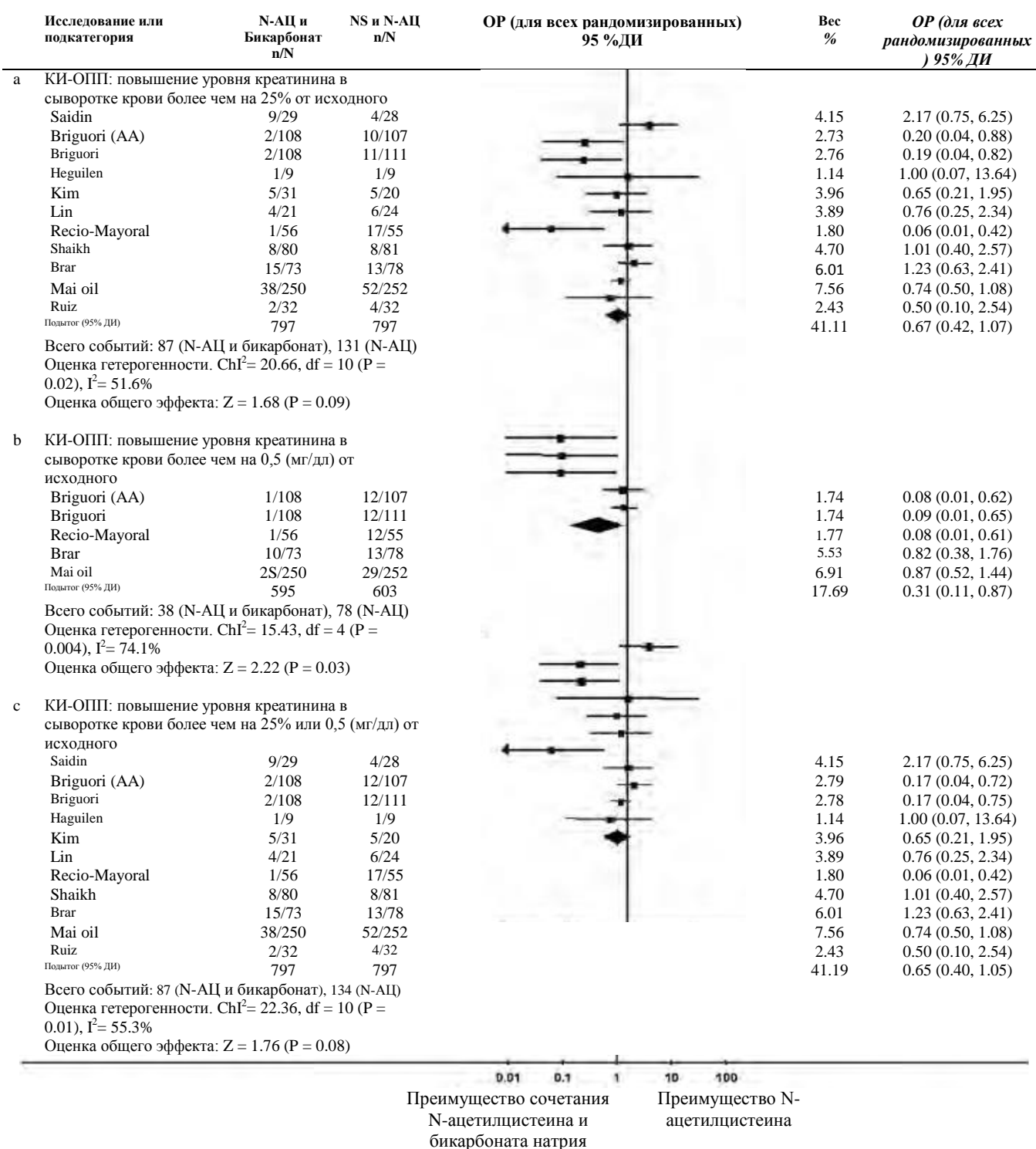


Рисунок 16. Влияние сочетания N-АЦ и бикарбоната на риск КИ-ОПП по сравнению только с N-АЦ. Приведено из: Brown, JR, Block CA, Malenka DJ et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. JACC Cardiovasc Interv 2009; 2: 116-124,⁵⁰³ copyright 2009, с разрешения Фонда Американской коллегии кардиологов; доступно по ссылке: <http://interventions.onlinejacc.org/cgi/content/full/2/11/1116>

В обоих мета-анализах обнаружена недостоверная тенденция к нефропротективному эффекту при профилактическом применении теофиллина. В группе терапии теофиллином по сравнению с контрольной группой отмечалась тенденция к снижению частоты КИ-ОПП (Bagshaw: ОШ 0,4,

ДИ 0,14-1,16, $P=0,09$; Kelly: ОШ 0,49, ДИ 0,23-1,06, $P=0,14$) и достоверному снижению SCr через 48 ч после вмешательства (-0,17 мг/дл; 95% ДИ от -0,2 до -0,06 мг/дл [-15,0 мкмоль/л, 95% ДИ от -17,7 до -5,30 мкмоль/л]; $P=0,002$). Однако общее преимущество было небольшим, а результаты различных исследований – противоречивыми. Преимущество теofilлина, представлялось менее значимым при использовании изоосмолярных неионных РКС и при проведении гидратации раствором хлорида натрия по предварительно определенному протоколу.

Опубликованное в 2006 г. РКИ по сравнению нефропротективных эффектов теofilлина, N-АЦ и их сочетания у 91 пациента, которым было проведено 150 радиоконтрастных исследований, не вошло ни в один мета-анализ.⁵⁰⁷ У всех больных был как минимум один фактор риска развития КИ-ОПП, и все получили более 100 мл низкоосмолярного РКС. Частота КИ-ОПП была достоверно ниже при профилактическом применении теofilлина по сравнению с N-АЦ (2% vs. 12%; $P=0,045$), и не отличалась между группами монотерапии теofilлином и комбинированной терапии. Преимущества теofilлина как нефропротектора (назначаемого по 200 мг в/в за 30 минут до процедуры) был даже более выражены у больных с предшествующим заболеванием почек, которое диагностировали при SCr > 1,5 мг/дл (> 133 мкмоль/л) ($P=0,008$). Более того, в недавнем исследовании⁵⁰⁸ 217 пациентов с рСКФ от 30 до 60 мл/мин перед проведением коронарографии рандомизировали к применению одной из 3 схем профилактической терапии: в/в изотонический раствор хлорида натрия (1 мл/кг/ч в течение 12 ч до и после введения контраста – группа 1, $n=72$); изотонический раствор хлорида натрия, как в группе 1, в сочетании с N-АЦ (600 мг внутрь два раза в сутки за сутки до и в день ангиографии – группа 2, $n=73$); изотонический раствор хлорида натрия и N-АЦ, как в группе 2, в сочетании с теofilлином в дозе 200 мг внутрь 2 р/сут за день и в день ангиографии (группа 3, $n=72$). Частота КИ-ОПП (повышение SCr на 0,5 мг/дл или 44,2 мкмоль/л в течение 48 ч после внутрисосудистого введения РКС) составила в группе 1 – 6,9%, в группе 2 – 9,6% и в группе 3 – 0% ($P<0,03$), что свидетельствует о положительном эффекте присоединения теofilлина к стандартной схеме профилактики КИ-ОПП. Примечательно, что по крайней мере в этом исследовании, применение N-АЦ по сравнению с применением только изотонического раствора хлорида натрия не оказывало дополнительного профилактического эффекта.

В одном из самых последних исследований⁵⁰⁹ пациентов рандомизировали для профилактического применения раствора бикарбоната натрия в сочетании с теofilлином (внутри или в/в) или только раствора бикарбоната натрия. На фоне профилактической терапии сочетанием теofilлина и бикарбоната частота КИ-ОПП достоверно снижалась по сравнению с применением одного бикарбоната (1,6% vs. 7,9% соответственно; $P=0,015$). Теofilлин назначали либо перорально (200 мг 2 р/д за сутки до применения РКС и в день проведения процедуры) либо в/в в дозе 200 мг в виде короткой инфузии до введения контраста, а затем внутрь по 200 мг 2 р/сут в течение 48 часов. Профилактический прием теofilлина достоверно снижал частоту возникновения КИ-ОПП у больных с умеренным и высоким риском (0% vs. 8,8%; $P=0,022$ и 9,1% vs. 42,1%; $P=0,014$ соответственно). О побочных эффектах теofilлина в этом исследовании не сообщалось.

Хотя эти результаты свидетельствуют о том, что назначение теofilлина перед вмешательством может быть полезно для больных с риском развития КИ-ОПП, необходимо принимать во внимание возможность возникновения связанных с теofilлином побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, а также его взаимодействие со многими лекарственными средствами^{510,511} (Таблицы 26 и 27 Приложения). Как следует из профилей, представленных в таблицах, доказательность является низкой, а соотношение польза/вред не определено. Ввиду низкого качества доказательности и неясного соотношения польза/вред, Рабочая Группа не поддерживает применение теofilлина для профилактики КИ-ОПП.

Фенолдопам

4.4.5: Мы рекомендуем не использовать фенолдопам для предотвращения КИ-ОПП. (IV)

ОБОСНОВАНИЕ

Фенолдопам – селективный антагонист допаминовых рецепторов типа 1, который теоретически может увеличивать почечный кровоток, особенно в мозговом веществе почки. В нескольких неконтролируемых исследованиях (исторический контроль, ретроспективный обзор) было высказано предположение, что он эффективен в отношении снижения риска контраст-индуцированной нефропатии, а результаты пилотного исследования были многообещающими (см. обзор Stacul и соавт.⁵¹²). Однако результаты двух проспективных рандомизированных исследований оказались отрицательными.^{220,513} В первом исследовании⁵¹³ больные были рандомизированы к получению или только одного раствора хлорида натрия, или раствора хлорида натрия в сочетании с фенолдопамом (0,1 мкг/кг/мин в течение 4-х ч до после процедуры); третья группа пациентов получала N-АЦ. Частота КИ-ОПП была одинаковой в группе фенолдопама (15,7%) и в контрольной группе (15,3%), терапия раствором хлорида натрия не оказала никакого эффекта. Второе крупное исследование²²⁰ также подтвердило отсутствие преимуществ применения фенолодопама. В этом двойном слепом рандомизированном исследовании 315 больных получали 0,45% раствор хлорида натрия в сочетании с фенолдопамом (доза титровалась с 0,05 мкг/кг/мин до 0,1 мкг/кг/мин) или плацебо в течение 1 ч до и 12 ч после процедуры. Частота развития КИ-ОПП в течение 96 ч после процедуры (33,6% в группе фенолдопама и 30,1% в группе плацебо), а также потребность в ЗПТ, частота повторных госпитализаций или 30-дневная летальность достоверно не отличалась.

Применение статинов для профилактики КИ-ОПП

В двух недавних исследованиях оценивали эффект терапии статинами в отношении профилактики развития КИ-ОПП при ХБП. В первом исследовании⁵¹⁴ 31 пациента проспективно рандомизировали к получению аторвастатина в дозе 80 мг/сут или плацебо за 48 ч до и после введения контрастного средства. Все пациенты получали раствор хлорида натрия в/в и N-АЦ внутрь. КИ-ОПП возникло в 11% случаев в группе плацебо и в 10% случаев в группе аторвастатина. Персистирующее повреждение почек, определяемое как повышение уровня креатинина более 25% от исходного, наблюдалось у 30% больных в группе плацебо и у 31% – в группе аторвастатина. Второе исследование⁵¹⁵ включало 431 больного, из них 194 получали правастатин по поводу гиперхолестеринемии. SCr измеряли исходно (до процедуры) и в течение 48 ч после введения контраста (максимальное значение после процедуры). С помощью логистической регрессии было показано, что терапия правастатином, предпроцедурный уровень SCr, объем контраста были независимо ассоциированы со снижением риска КИ-ОПП. Однако такие исследования подвержены так называемому «эффекту здорового потребителя» (healthy user effect), когда для отдельных групп риск может быть ниже не из-за влияния препарата, а из-за здорового образа жизни, маркером которого в данном случае является использование липид-снижающего препарата. Например, больные, получающие статины, также могут быть больше склонны к соблюдению других схем терапии, способных снизить частоту нежелательных явлений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 22 Приложения: Уровни доказательности РКИ, оценивающих влияние в/в введения бикарбоната натрия на предотвращение ОПП в сравнении с контролем.

Таблица 23 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние в/в введения бикарбоната натрия на предотвращение ОПП.

Таблица 24 Приложения: Уровни доказательности РКИ, оценивающих влияние N-АЦ на предотвращение ОПП в сравнении с плацебо.

Таблица 25 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние N-АЦ на предотвращение ОПП в сравнении с плацебо.

Таблица 26 Приложения: Уровни доказательности РКИ, оценивающих влияние теофиллина на предотвращение ОПП в сравнении с плацебо.

Таблица 27 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние теофиллина на предотвращение ОПП в сравнении с плацебо.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 4.5: Влияние гемодиализа и гемофильтрации

4.5.1: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем не использовать в профилактических целях (для удаления контрастных препаратов) интермиттирующий гемодиализ (ИГД) или гемофильтрацию (ГФ). (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Контрастные средства экскретируются в основном путем клубочковой фильтрации; существует достоверная корреляция между общим и почечным клиренсом контрастного вещества и СКФ; следовательно, при почечной недостаточности экскреция контрастного препарата почками замедляется (см. обзор Deray).⁵¹⁶ Контрастные средства могут эффективно удаляться из крови при ИГД: за один сеанс эффективно удаляется 60-90% контрастного вещества.^{516,517} Основываясь на этих наблюдениях, в нескольких исследованиях оценивали профилактическое значение ИГД у больных с высоким риском, однако в большинстве из них снижения риска КИ-ОПП не наблюдалось.^{516,518} Например, Vogt и соавт.⁵¹⁸ регистрировали функцию почек и другие показатели, условия ИГД и значимые клинические события до и в течение 6 дней после введения контрастного средства у 113 больных с исходным SCr > 2,3 мг/дл (> 203 мкмоль/л). После введения контрастного вещества ИГД потребовался 8 из 55 пациентов в группе профилактического ИГД и 3-м больным в контрольной группе ($P=0,12$). Reineske и соавт.⁵¹⁹ провели проспективное одноцентровое исследование у 424 последовательно набранных пациентов с SCr от 1,3 до 3,5 мг/дл (115-309 мкмоль/л), которым проводилась плановая коронарография. Больные были рандомизированы по трем схемам терапии: гидратация до и после процедуры проводилась всем пациентам, в первой группе дополнительных мероприятий не проводилось, во второй группе был проведен один сеанс гемодиализа, а в третьей группе больные получали N-АЦ внутрь. Частота КИ-ОПП (повышение SCr $\geq 0,5$ мг/дл или $\geq 44,2$ мкмоль/л) в течение 48 ч или 72 ч после катетеризации составила в первой группе (только гидратация) – 6,15%, во второй группе (гидратация + гемодиализ) – 15,9% и в третьей группе (N-АЦ) – 5,3% (анализировались данные всех включенных пациентов, $P=0,008$). Отсутствовали различия между группами терапии в отношении повышения SCr $\geq 0,5$ мг/дл ($\geq 44,2$ мкмоль/л) через 30-60 дней (4,8%, 5,1% и 3,1% соответственно; $P=0,700$). Отдаленная выживаемость (диапазон 63-1316 дней), которую оценивали с помощью регрессионной модели Кокса, была одинакова во всех трех группах ($P=0,500$). Результаты этого крупного исследования свидетельствовали о том, что дополнительное (помимо гидратации) проведение ИГД с целью предупреждения развития КИ-ОПП не оказывает положительного влияния на исход, но, возможно, оказывает неблагоприятное воздействие.

В ретроспективном, но актуальном когортном исследовании, включавшем 391 больного (в возрасте 69 ± 8 лет с хронической почечной недостаточностью [SCr $\geq 1,3$ мг/дл; ≥ 115 мкмоль/л]), которым проводилась катетеризация сердца, профилактического эффекта также не обнаружено.⁵²⁰ Однако Lee и соавт.⁵²¹ представили проспективное РКИ, показавшее, что профилактическое проведение ИГД может быть полезно у больных с тяжелым нарушением функции почек (исходный CrCl 13 мл/мин/1,73 м²), у которых планируется коронарография или вмешательство на коронарных сосудах. Пациенты, получавшие физиологический раствор в виде инфузии со скоростью 1 мл/кг/ч в течение 6 ч до и 12 ч после применения контрастного средства, были рандомизированы для проведения сразу после ангиографии 4-часового ИГД или контрольной терапии. Значения SCr через 4 дня после ангиографии в группе ИГД были ниже по сравнению с контрольной группой. После коронарографии временный ИГД потребовался 1 (2%) из 42 больных в группе ИГД и 14 (35%) из 40 больных в контрольной группе. Более того, после выписки из стационара в продолжении ИГД нуждались пятеро (13%) из 40 больных в контрольной группе, и ни один больной из группы ИГД ($P<0,05$).

На основании результатов недавнего мета-анализа исследований, в которых во время радиоконтрастных процедур применяли методы экстракорпорального очищения крови,⁵¹⁷ был сделан вывод о том, что такое лечение не снижает частоты развития КИ-ОПП. Теоретически

можно было бы ожидать, что мембраны с высокой гидравлической проницаемостью, используемые при ГФ или гемодиализации (ГДФ), будут более эффективно удалять контрастные вещества по сравнению с низкопроницаемыми мембранами, используемыми при стандартном ИГД. Однако недавние публикации на эту тему увеличили количество противоречивых данных о роли ИГД или ГФ в предотвращении развития КИ-ОПП (Таблицы 28 и 29 Приложения). Marenzi и соавт.⁵²² изучили данные о 114 последовательно набранных больных с ХПН ($SCr > 2$ мг/дл или > 177 мкмоль/л), перенесших вмешательство на коронарных артериях. У 58 больных проводилась ГФ, начатая до введения РКС и продолжавшаяся до 24 ч после, в то время как 56 больных в течение того же интервала времени получали изотонический раствор хлорида натрия со скоростью 1 мл/кг/ч в послеоперационной палате. Больничная летальность составила 2% в группе ГФ и 14% в контрольной группе ($P=0,02$), кумулятивная годовичная летальность – 10% и 30%, соответственно ($P=0,01$). Временное проведение ЗПТ потребовалось 25% больных в контрольной группе и только 3% больных в группе ГФ. Повышение $SCr > 25\%$ от исходного уровня после вмешательства на коронарных сосудах у больных в группе ГФ наблюдалось реже, чем в контрольной группе (5% vs. 50%, $P<0,001$). Однако трудно быть уверенным в том, что наблюдаемое снижение частоты КИ-ОПП не связано с транспортом креатинина во время процедуры, обусловленным эффективным удалением креатинина при ГФ и ИГД.

В последующем те же авторы⁵²³ рандомизировали 92-х пациентов с ХБП ($CrCl \leq 30$ мл/мин) в отношении профилактической терапии в соответствии с тремя различными режимами: в/в инфузия изотонического раствора хлорида натрия (контрольная группа), в/в инфузия раствора хлорида натрия за 12 ч до процедуры с последующим проведением ГФ в течение 18-24 ч после введения контраста, и проведение ГФ в течение 6 ч до и 18-24 ч после применения контраста (третья группа). Во всех трех группах сравнивали частоту КИ-ОПП (повышение $SCr > 25\%$) и клиническое течение за период пребывания в стационаре. Больничная летальность в этих трех группах составила 20%, 10% и 0%, соответственно; ИГД потребовался 9 (30%), 3 (10%) и 0 больных, соответственно ($P=0,002$). Согласно этим результатам, для получения максимального клинического преимущества требовалось проведение ГФ до введения контраста, предполагается, что среди множества различных методов высокообъемная жидкостная экспансия до применения РКС играла основную роль в профилактике. Это исследование далее дает основания полагать, что использование бикарбоната при ГФ могло, в конечном счете, оказаться механизмом, снижающим частоту КИ-ОПП (Таблица 29 Приложения). Таким образом, сравнение профилей доказательности ИГД и ГФ по предотвращению КИ-ОПП у больных с тяжелой ХБП выявило низкое качество доказательств и неопределенное соотношение риск/польза при применении ГФ/ИГД. Учитывая стоимость и трудности обеспечения, использование методов ГФ для профилактики КИ-ОПП может быть оправданно, только если будущие исследования убедительно продемонстрируют их преимущество.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 28 Приложения: Уровни доказательности РКИ, оценивающих влияние гемодиализа или гемофильтрации на предотвращение ОПП.

Таблица 29 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих влияние гемодиализа или гемофильтрации на предотвращение ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Раздел 5: Диализная терапия ОПП

Глава 5.1: Определение сроков начала заместительной почечной терапии при ОПП

Начинать ли ЗПТ и когда – два основных вопроса, которые возникают у нефрологов и врачей ОИТ в большинстве случаев тяжелого ОПП. В недавних публикациях определение времени начала ЗПТ рассматривали как одну из первоочередных задач при изучении ОПП.⁵²⁴ Однако этот показатель не фигурирует в качестве фактора ни в одном крупном РКИ из этой области. Оптимальное время начала диализа при ОПП не установлено. В существующей практике решение о начале ЗПТ наиболее часто основывается на наличии клинических проявлений гипергидратации и биохимических признаков (азотемии, гиперкалиемии, тяжелого ацидоза). Однако при отсутствии этих симптомов, как правило, наблюдается тенденция откладывать начало диализной терапии настолько это возможно: такой стереотип характерен для принятия решений при ХБП стадии 5.

Клиницисты стараются отсрочить начало ЗПТ, если предполагают, что пациент может восстановить функцию почек самостоятельно, или если опасаются возникновения во время процедуры ЗПТ хорошо известных опасных ситуаций – таких как гипотензия, аритмии, проявления бионесовместимости мембран, а также осложнений, связанных с сосудистым доступом и антикоагулянтной терапией. Кроме того, существуют опасения, что ЗПТ может нарушить восстановление функции почек и ускорить прогрессирование ХПБ.⁵²⁵ Превосходят ли эти риски потенциальные преимущества раннего начала ЗПТ, остается неясным.

5.1.1: ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного, а также кислотно-щелочного равновесия. (нет степени).

5.1.2: Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом. (нет степени).

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на отсутствие РКИ, посвященных изучению диализа, начатого по жизненным показаниям, общепризнано, что пациентам с тяжелой гиперкалиемией, выраженным ацидозом, отеком легких и осложнениями уремии диализ должен проводиться в экстренном порядке. При отсутствии функции почек и неэффективности консервативных мероприятий, направленных на перемещение калия внутрь клетки (таких как введение бикарбоната для коррекции ацидоза, инфузии глюкозы с инсулином, применение бета-2-адреномиметиков), избыток калия может быть устранен только с помощью ЗПТ. С другой стороны, если интермиттирующий диализ проводится после этих консервативных мероприятий, то экстракорпоральное удаление калия может быть снижено, а последиализный рикошет уровня калия в сыворотке крови будет более выражен.⁵²⁶

Метаболический ацидоз – распространенное нарушение у больных с тяжелым ОПП. Хотя обсуждение того, когда следует корректировать метаболический ацидоз у больных в критическом состоянии, выходит за рамки данных Рекомендаций, следует отметить, что метаболический ацидоз при ОПП обычно легко поддается коррекции с помощью бикарбоната и редко требует экстренного диализа (если только не сопровождается гипергидратацией или симптомами уремии).⁵²⁷ Поскольку отсутствует доказательная база, на которую можно было бы опираться, чтобы определять необходимость начала диализа при метаболическом ацидозе на основании уровней pH и бикарбоната, стандартных критериев для начала диализа при ацидозе не существует. Различные яды, передозировка лекарственных и употребление токсических веществ (таких как салицилаты, этиленгликоль, метанол, метформин) могут вызывать нарушения кислотно-основного состояния и приводить к ОПП. В таких ситуациях ЗПТ

способствует удалению этих веществ.⁵²⁸⁻⁵³⁰

Влияние сроков начала ЗПТ на исход оценивали только в одном РКИ. Bouman и соавт.⁵³¹ рандомизировали 106 пациентов с ОПП в критическом состоянии по раннему или позднему началу ЗПТ. В группе «раннего начала» ЗПТ начинали не позднее, чем через 12 ч при олигурии (объем выделяемой мочи < 30 мл/ч в течение 6 ч, отсутствие эффекта от применения диуретиков или коррекции гемодинамики) или при CrCl < 20 мл/мин. В группе «позднего начала» ЗПТ начинали по классическим показаниям. В исследовании не обнаружено различий в показателях летальности за время пребывания в ОИТ или внутрибольничной летальности, а также частоте восстановления функции почек у выживших, но исследование было слишком мало и не позволило сделать окончательные выводы (Таблица 30 Приложения).

Остальные данные были получены в наблюдательных исследованиях. Впервые предположение о существовании связи между ранним началом диализной терапии и лучшей выживаемостью было высказано при исследовании серии случаев с историческим контролем, проведенных в 1960-е и 1970-е гг.⁵³²⁻⁵³⁵ Решение о раннем или позднем начале диализа в этих исследованиях принимали, исходя из уровней мочевины или азота мочевины в крови. Однако в большинстве этих работ при раннем начале диализа использовали более интенсивный диализный режим, а при позднем – менее интенсивный. В дальнейших исследованиях в качестве биомаркера для определения времени начала ЗПТ по-прежнему использовали уровень азота мочевины. Одноцентровые наблюдательные исследования, ограниченные ОПП, возникшем после травм⁵³⁶ и операций по шунтированию коронарных артерий,^{537,538} дали основания говорить о преимуществах начала ЗПТ при более низких уровнях азота мочевины. В проспективном многоцентровом наблюдательном когортном исследовании, выполненном в рамках Программы по улучшению помощи при острых заболеваниях почек (Program to Improve Care in Acute Renal Disease – PICARD), прогностическое значение уровня азота мочевины в крови изучено у 243 больных в пяти клинических центрах, различавшихся как географически, так и по этническому составу пациентов. После поправки на возраст, наличие печеночной недостаточности, сепсиса, тромбоцитопении и уровень SCr, а также стратификации по диализному центру и виду диализной терапии, оказалось, что начало ЗПТ при более высоком уровне азота мочевины в крови (>76 мг/дл [мочевина в крови >27,1 ммоль/л]) ассоциировано с повышенным риском смерти (ОР 1,85; 95% ДИ 1,16-2,96).⁵³⁹ В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании, проведенном на базе 54 ОИТ в 23 странах, начало ЗПТ стратифицировали на «раннее» и «позднее» по медиане уровня мочевины в крови на момент начала ЗПТ (24,2 ммоль/л [азот мочевины в крови 67,8 мг/дл]), а также выделяли категории в зависимости от времени, прошедшего с момента поступления в ОИТ – раннее (менее 2 дней), отсроченное (от 2 до 5 дней) или позднее (более 5 дней). При определении времени начала ЗПТ по уровню мочевины в крови достоверные различия в летальности не обнаружены. Однако при проведении анализа в зависимости от сроков поступления в ОИТ, позднее начало ЗПТ было ассоциировано с более высокой общей смертностью (72,8% при позднем, 62,3% при отсроченном и 59% при раннем, $P=0,001$) и смертностью с поправкой на ковариату (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,30-2,92; $P=0,001$). В целом позднее начало ЗПТ было ассоциировано с большей продолжительностью ЗПТ, удлинением сроков госпитализации и большей диализ-зависимостью.⁵⁴⁰ Тем не менее неясно, действительно ли при ОПП, развивающемся при более продолжительном пребывании в ОИТ, механизмы развития и прогноз такие же, как и при ОПП, возникающем сразу при поступлении в ОИТ. Большая часть недавно проведенных исследований, посвященных этой проблеме, представляет собой анализ данных пациентов с ОПП в ОИТ хирургического профиля и демонстрирует, что позднее начало ЗПТ (соответствующее классу RIFLE-I или RIFLE-F) было независимым прогностическим фактором смертности (соотношение рисков 1,846; ДИ 1,07-3,18).⁵⁴¹

Традиционные показания к ЗПТ, разработанные для пациентов с ХБП, не всегда применимы к ОПП. Например, тяжелая гипергидратация, возникающая в результате восполнения объема жидкости, может быть показанием к началу ЗПТ даже при отсутствии значительного повышения уровней азота мочевины или креатинина в крови. В этом случае диализное лечение

у пациентов ОИТ скорее следовало бы рассматривать как вид «поддерживающей», а не «заместительной» почечной терапии. Действительно, некоторые из традиционных показаний к диализу (например, уремический перикардит, плеврит, энцефалопатия, нарушения коагуляции) скорее рассматривались бы как «осложнения» ОПП, а не как показания к ЗПТ. Кроме того, при принятии решения о начале ЗПТ следует определить цели терапии, имея в виду терапевтический потенциал диализа в целом и каждого метода диализной терапии, в частности. Проведение ЗПТ при ОПП служит следующим целям i) поддержанию водно-электролитного и кислотно-основного баланса, а также постоянства концентраций растворенных в крови веществ; ii) предотвращению дальнейшего повреждения почек; iii) обеспечению возможности восстановления функции почек; iv) обеспечению возможности продолжать другие поддерживающие мероприятия (например, антибактериальную терапию, нутритивную поддержку) без ограничений или осложнений. В идеале должны быть разработаны терапевтические вмешательства для достижения всех вышеперечисленных целей, а систематическая оценка всех этих факторов должна служить ключом к определению оптимального срока начала диализа (Таблица 17).

Растет число доказательств того, что у больных с ОПП в критическом состоянии (особенно у детей) гипергидратация ассоциирована с неблагоприятными исходами.^{83,84,542-549} Существует ли причинно-следственная связь, еще необходимо доказать, хотя результаты рандомизированных исследований у больных с острым респираторным дистресс-синдромом и стабильной гемодинамикой свидетельствуют, что она, по-видимому, есть.⁵⁴⁹ Рандомизация больных к началу ЗПТ в зависимости от водного статуса позволила бы ответить на этот вопрос. Вторичный анализ рандомизированных исследований, сравнивающих ИГД с ПЗПТ, показал, что у больных, получающих ЗПТ в основном для контроля содержания растворенных веществ, исходы лучше, чем у пациентов, которым ЗПТ проводится главным образом для коррекции гипергидратации. У больных, получающих диализ и для контроля азотемии, и для коррекции гипергидратации, прогноз еще хуже.⁵⁵⁰ Анализ результатов многоцентрового наблюдательного когортного исследования показал, что средний суточный баланс жидкости у больных с ОПП был достоверно чаще положительным у умерших, чем у выживших.⁸⁴ Данные исследования PICARD, включавшего 396 пациентов ОИТ с ОПП, требующим ЗПТ, подтверждают эти результаты. У выживших количество накопленной к началу диализа жидкости было меньше по сравнению с умершими (8,8% vs. 14,2% от исходной массы тела соответственно; $P=0,01$ с поправкой на вид диализа и оценку тяжести состояния в баллах). Скорректированное ОШ для смерти, ассоциированной с наличием гипергидратации на начало диализа, составило 2,07 (95% ДИ 1,27-3,37).⁸³ Эти результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования роли гипергидратации как показателя, определяющего сроки начала ЗПТ (также см. *Педиатрические аспекты*).

К другим факторам, от которых может зависеть выбор сроков начала ЗПТ, относят тяжесть основного заболевания (влияет на вероятность восстановления функции почек), степень нарушения функции других органов (влияет на устойчивость к гипергидратации, например), имеющаяся или ожидаемая значительная концентрация растворенных веществ (например, при синдроме лизиса опухоли), а также необходимость введения жидкости для питания или проведения лекарственной терапии (Таблица 17). Раннее выявление или даже прогнозирование наличия больных, которым в итоге потребуется ЗПТ, будет способствовать раннему началу терапии у тех пациентов, которым она необходима, и позволит не причинить вреда тем, кому это вмешательство не требуется. Современные данные свидетельствуют о возможном значении биомаркеров в этой области. Было показано, что для липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (NGAL) площадь под рабочей характеристической кривой 0,82 является предиктором потребности в ЗПТ.⁵⁵¹

Педиатрические аспекты

Проведение острой ЗПТ у детей требует отдельного обсуждения. Дети и подростки

ранжируются по возрасту от недоношенных новорожденных до 25-летних пациентов и по массе тела от 1,5 до 200 кг. Кроме того, у детей изменилась эпидемиология ОПП: первичные заболевания почек, в основном наблюдавшиеся в 1980-х гг., сменились повреждениями, обусловленными другими системными заболеваниями или проводимым лечением (например, сепсисом и применением нефротоксическим препаратов).^{552,553}

Таблица 17. Возможные показания для применения ЗПТ

Показания	Комментарии
Заместительная почечная терапия	Традиционная наиболее частая ситуация, в которой ЗПТ проводится при выраженном снижении или отсутствии остаточной функции почек
Жизнеугрожающие состояния	Отсутствуют исследования по валидации проведения ЗПТ в таких ситуациях.
Гиперкалиемия	Диализ эффективно устраняет гиперкалиемию, выводя калий, однако для предотвращения рецидивов необходимо часто мониторировать уровни калия в крови и корректировать сопутствующую терапию
Ацидемия	Метаболический ацидоз, обусловленный ОПП, часто усугубляется основным заболеванием. Коррекция метаболического ацидоза при ЗПТ в такой ситуации зависит от основного заболевания.
Отек легких	ЗПТ часто применяют, чтобы снизить потребность в проведении ИВЛ; однако не меньшее значение ЗПТ имеет и при лечении отека легких у больных на ИВЛ.
Осложнение уремии (перикардит, кровотечение и др.)	В современных условиях при ОПП период ожидания начала ЗПТ редко длится достаточно долго, чтобы успели развиваться уремические осложнения.
Другие показания	
Коррекция уровня растворенных веществ	Уровень азота мочевины в крови характеризует показатели, косвенно отражающие функцию почек, например, скорость катаболизма и состояние водного статуса. SCr зависит от возраста, расовой принадлежности, мышечной массы, скорости катаболизма, изменений объема его распределения при гипергидратации или избыточном удалении жидкости.
Удаление жидкости	Гипергидратация – важный фактор, определяющий сроки начала ЗПТ.
Коррекция кислотно-основных нарушений	Отсутствуют стандартные критерии для начала диализа.
Поддерживающая почечная терапия	Этот подход базируется на использовании ЗПТ как дополнительного способа улучшить функцию почек, контролировать водный баланс и содержание растворенных веществ.
Контроль водного баланса	Гипергидратация оказалась важным фактором, ассоциированным и, возможно, способствующим неблагоприятным исходам при ОПП. В последних исследованиях обнаружены потенциальные преимущества экстракорпоральной дегидратации при ХСН. Показано, что интраоперационная дегидратация с использованием модифицированного метода ультрафильтрации улучшает результаты лечения у детей, перенесших операцию на сердце.
Питание	Ограничение объема вводимых жидкостей при олигурической ОПП может привести к ограничению нутритивной поддержки, а ЗПТ позволяет обеспечить лучшее питание.
Доставка лекарств	ЗПТ расширяет возможности применения лекарственных средств, не затрагивая объем вводимой с ними жидкости.
Регулирование кислотно-основного и электролитного состояния	Пермиссивный (допустимый) гиперкапнический ацидоз у больных с поражением легких можно скорректировать с помощью ЗПТ, не индуцируя гипергидратацию и гипернатриемию.
Контроль содержания растворенных веществ	Необходимо предупреждать резкое нарастание содержания в крови растворенных веществ (например, при синдроме лизиса опухоли). Несмотря на неоднозначность полученных результатов, исследования по оценке эффективности ЗПТ в отношении модификации профиля цитокинов при сепсисе продолжаются.

ОПП – острое почечное повреждение, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, SCr – уровень креатинина в сыворотке крови, ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Новорожденные с врожденными нарушениями метаболизма, у которых диета и медикаментозная терапия неэффективны, нуждаются в быстром удалении аммиака для уменьшения риска смерти и развития стойких неврологических нарушений,⁵⁵⁴ а детям, которых

оперируют по поводу врожденных пороков сердца, часто в раннем послеоперационном периоде после искусственного кровообращения проводят ПД для предупреждения развития гипергидратации и/или уменьшения провоспалительного ответа. Наконец, у детей, находящихся в ОИТ, очень быстро развивается полиорганная недостаточность с наиболее тяжелым состоянием в первые 72 ч и смертностью в течение 7 дней пребывания в ОИТ соответственно.^{555,556} Таким образом, проблема определения срока начала диализа у детей имеет критическое значение.

Таблица 18. Гиперволемиа и исходы при ОПП у детей в критическом состоянии

<i>Автор</i>	<i>Когорта (N)</i>	<i>Исход</i>	<i>P</i>
Goldstein 2001 ⁵⁴⁵	Одноцентровое (22)	Выжившие ГГ – 16%, умершие ГГ – 34%	0,03
Gillespie 2004 ⁵⁴⁴	Одноцентровое (77)	% ГГ >10% с ОПШ 3,02 для риска смерти	0,002
Foland 2004 ⁵⁴³	Одноцентровое (113)	Больные с ПОН (поражение 3-х органов) Выжившие ГГ-9%, умершие ГГ – 16% ОПШ 1,78 для увеличения степени гидратации на каждые 10%	0,01
Goldstein 20 05 ⁵⁴⁶	Многоцентровое (116)	Больные с ПОН (поражение 2 и более органов) Выжившие ГГ – 14%, умершие ГГ – 25% ГГ <20%: 58% выживших ГГ > 20%: 40% выживших	0,002
Hayes 2009 ⁵⁴⁷	Одноцентровое (76)	Выжившие 7% ГГ, умершие 22% ГГ ОШ для риска смерти при ГГ> 20%	0,001
Sutherland 2010 ⁵⁴⁸	Многоцентровое (297)	ГГ < 10%: 70% выживших ГГ 10-20%: 57% выживших ГГ >20%: 34% выживших ОПШ 1,03 (1,01-1,05) на % ГГ	0,001

ОПП – острое почечное повреждение; ГГ – гипергидратация; ПОН – синдром полиорганной недостаточности, ОПШ – отношение шансов.

Воспроизведено из: Goldstein SL. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. Semin Dial 2011; 24: 187-191 с разрешения John Wiley и Sons⁵⁶⁰, доступно по ссылке <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-139X.2011.00834.x/full>

Все Рекомендации, предложенные в этом разделе, применимы к педиатрической популяции. Детальное обсуждение специфических клинических состояний в педиатрии выходит за рамки данных Рекомендаций; информацию можно найти в подробных обзорах^{557,558}

Важно отметить, что у детей с ОПП, требующей проведения ПЗПТ, гипергидратация оказалась значимым фактором, ассоциированным со смертностью (Таблица 18), хотя физиологическая связь между увеличением процента перегрузки жидкостью и смертностью окончательно не ясна.^{543-548,559} Наиболее крупное исследование по оценке этой взаимосвязи у детей (многоцентровое проспективное исследование) показало, что у выживших процент жидкости, задержанной к началу ПЗПТ, достоверно ниже по сравнению с умершими ($14,2 \pm 15,9\%$ vs. $25,4 \pm 32,9\%$; $P<0,03$) даже при коррекции на тяжесть заболевания. Летальность у больных с гипергидратацией, превышающей 20%, также была достоверно выше (58%), чем у пациентов, у которых степень гипергидратации не превышала 20% (40%) на момент начала ПЗПТ.⁵⁴⁶ По данным одного ретроспективного исследования у детей с ОПП, возникшей после трансплантации стволовых клеток, агрессивная диуретическая терапия и раннее начало ЗПТ повышали выживаемость. У всех выживших ($n=11$) гипергидратация на фоне применения диуретиков и проведения ЗПТ не превышала 10%. Среди 15 умерших только у 6 пациентов (40%) степень гипергидратации у моменту смерти составляла < 10%.⁵⁵⁹ Самый последний анализ, посвященный этому вопросу, подтвердил повышенную частоту летальных исходов при выраженной перегрузке жидкостью в группе из 297 детей, леченных ЗПТ: при степени гипергидратации < 10% летальность составила 29,6%, при гипергидратации в пределах 10-20% – 43,1%, а при гипергидратации > 20% – 65,6%.⁵⁴⁸ Однако четкие доказательства того, что предупреждение гипергидратации с помощью раннего начала ЗПТ позволит улучшить исход, отсутствуют.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Выявить воспроизводимые критерии (например, степень гипергидратации, уровни биомаркеров, шкала оценки тяжести), позволяющие принять решение о начале ЗПТ у взрослых и детей с ОПП. С помощью этих критериев также можно будет идентифицировать больных, которым в конечном счете потребуется ЗПТ и, следовательно, ограничить сомнения в целесообразности начала терапии.
- Установить, действительно ли раннее начало ЗПТ (решение о которой было принято на основании вышеупомянутых критериев), приводит к улучшению клинических исходов при ОПП (например, смертности, прогрессирования до ХБП 5 стадии) по сравнению с поздним.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 30 Приложения: Сводная таблица РКИ, сравнивающих эффекты раннего и позднего начала ПВВГФ при лечении ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 5.2: Критерии прекращения заместительной почечной терапии при ОПП

Несмотря на то, что у многих больных с ОПП функция почек восстанавливается в такой степени, которая позволяет обойтись без ЗПТ, срокам прекращения ЗПТ при ОПП в литературе уделено недостаточно внимания. При решении вопроса о том, прекратить ли ЗПТ у больного с ОПП и когда именно это сделать, необходимо оценить, восстановилась ли функция почек до степени, достаточной для удовлетворения потребностей пациента, и наблюдается ли положительная динамика со стороны основного заболевания, что позволит сделать выводы о необходимости, либо, напротив, нецелесообразности ЗПТ. Очевидно, что на каждый из этих факторов влияют первичные показания к началу ЗПТ, и каждый из них подвержен индивидуальным вариациям. Подход к прекращению ЗПТ требует учета также и дополнительных факторов и часто включает переход с одного метода лечения на другой.

5.2.1: ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента или когда ЗПТ более не согласуется с целями терапии. (нет степени).

ОБОСНОВАНИЕ

У многих (но не у всех) больных, нуждающихся в ЗПТ, функция почек восстанавливается в достаточной степени, чтобы не требовалась постоянная ЗПТ.^{21,394,561} В двух недавно проведенных крупных РКИ средняя длительность ЗПТ составила 12-13 дней.^{562,563} Таким образом, необходимо ежедневно оценивать как функцию почек, так и соответствие проводимой ЗПТ целям терапии. При тяжелом ОПП улучшения не произойдет более чем у 50% больных, несмотря на адекватную терапию. В последнее время возросла частота случаев, когда прекращаются мероприятия по обеспечению жизненно важных функций у больных в критическом состоянии с полиорганной недостаточностью.⁵⁶⁴ Наряду с вазоактивными препаратами, ИВЛ и искусственным питанием, ЗПТ является одним из видов лечения, которое с наибольшей вероятностью будет прекращено при завершении жизнеобеспечивающих мероприятий. В целом, решение прекратить терапию принимается у 10% больных ОИТ общего профиля, и это является причиной почти 40% всех летальных исходов. Анализ данных 383 больных с ОПП показал, что в 72% случаев причиной летального исхода стало прекращение жизнеобеспечивающих видов поддержки.⁵⁶⁵ В другом одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 179 больных с ОПП, нуждающихся в проведении ЗПТ, терапия была прекращена или от нее отказались в 21,2% случаев.⁵⁶⁶ *Post hoc* анализ базы данных BEST KIDNEY показал, что ПЗПТ была прекращена у 13% пациентов, что составило 29% от больных, умерших в период проведения ПЗПТ, и 21% от всех умерших.

Оценить функцию почек во время ЗПТ нелегко, и многое зависит от используемого метода лечения. При ИГД колебания уровней растворенных веществ препятствуют достижению равновесного состояния и, следовательно, исключают применение клиренсных методов. «Нативную» функцию почек можно оценить только в междиализный период, измерив объем мочи, экскрецию креатинина с мочой и изменения показателей значений SCr и/или азота мочевины в крови. Однако нужно понимать, что интермиттирующее лечение будет сопровождаться постдиализным рикошетом уровней растворенных веществ и что на изменения уровней азота мочевины и креатинина в крови также могут влиять «внепочечные» факторы, например, волемический статус и скорость катаболизма. При ПЗПТ постоянный клиренс растворенных веществ, равный 25-35 мл/мин, приводит к стабилизации содержания маркеров в сыворотке крови через 48 ч. Это позволяет более точно измерить почечный CrCl у пациентов, находящихся на ПЗПТ.

Возможность использования показателя CrCl в качестве критерия прекращения ПЗПТ исследована лишь в нескольких работах. В одном небольшом ретроспективном исследовании (опубликовано в виде абстракта) продемонстрировано, что CrCl > 15 мл/мин (измеренный за 24 ч) был ассоциирован с успешным прекращением ПЗПТ, определяемым как отсутствие

потребности в ЗПТ не менее 14 дней после прекращения лечения.⁵⁶⁷ Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования. Крупное проспективное наблюдательное исследование показало, что из 529 больных, переживших ранний период ЗПТ, в дальнейшем у 313 пациентов ЗПТ была успешно прекращена, тогда как 216 больным потребовалось «повторять ЗПТ» в течение 7 дней после прекращения лечения. При множественной логистической регрессии объем мочи оказался наиболее значимым предиктором успешного прекращения ЗПТ (ОШ 1,078 на 100 мл/сут). Неудивительно, что применение диуретиков отрицательно влияло на прогностическую способность этого показателя.¹⁹⁶ В другом ретроспективном исследовании продемонстрировано, что из 304 больных с послеоперационным ОПП, требовавшим проведения ЗПТ (ИГД), 31% пациентов мог быть «отлучен» от диализа на срок более 5 дней, а 21% – успешно «отлучен» по меньшей мере на 30 дней. Независимыми предикторами потребности в повторном проведении ЗПТ в течение 30 дней после прекращения оказались большая продолжительность ЗПТ, более высокий балл по шкале SOFA, олигурия и возраст старше 65 лет.⁵⁶⁸ Иными словами, объем мочи, по-видимому, представляет собой очень значимый прогностический фактор успешного прекращения ЗПТ. Приносит ли вред слишком раннее прекращение ЗПТ с последующим повторным проведением диализа, должным образом не исследовалось. Вышеупомянутые наблюдательные исследования показали более высокую смертность у больных, нуждавшихся в повторной ЗПТ (42,7% vs. 28,5%¹⁹⁶ и 79,7% vs. 40%⁵⁶⁸). Тем не менее, неизвестно, действительно ли невозможность «отлучения» от диализа является просто маркером тяжести заболевания или это само по себе способствует неблагоприятному исходу.

Прекращение ЗПТ подразумевает как прекращение диализной терапии *per se*, так и изменение метода, частоты и длительности ЗПТ. Например, переход с ЗПТ на ИГД или с ежедневного ИГД на ИГД через день, представляют собой различные способы оценки функциональной способности почек. Определенных рекомендаций по переходу от продолжительных методов ЗПТ к интермиттирующим не предусмотрено. В крупных наблюдательных исследованиях использовались самые разные схемы.¹⁹⁶

5.2.2: Мы предлагаем не использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ. (2В)

ОБОСНОВАНИЕ

Роль диуретиков в предотвращении и лечении ОПП уже обсуждалась в Главе 3.4. Возможный вклад диуретиков в разрешение ОПП у больных, находящихся на ЗПТ, оценивали только в одном РКИ. После окончания сеанса ПВВГФ в первые 4 ч собирали мочу для изменения CrCl. Пациенты ($n=71$) были затем рандомизированы по получению фуросемида (0,5 мг/кг/ч) или плацебо в виде непрерывной инфузии до тех пор, пока значение CrCl не достигнет 30 мл/мин. Потерю жидкости с мочой компенсировали в/в инфузиями. Первичной конечной точкой было восстановление функции почек (CrCl >30 мл/мин или стабильное значение SCr при отсутствии ЗПТ) у пациентов ОИТ и стационара. Повторно ПВВГФ проводили в соответствии с предварительно установленными критериями. У больных, получавших фуросемид ($n=36$), объем мочи и экскреция натрия были достоверно выше по сравнению с группой плацебо ($n=35$). Однако различия в необходимости повторного проведения ПВВГ или в частоте восстановления функции почек во время пребывания в ОИТ или стационаре отсутствовали.¹⁹⁵ В наблюдательном исследовании, посвященном прекращению ЗПТ, также отсутствовали различия в использовании диуретиков среди больных с успешным или неудачным прекращением ИГД.⁵⁶⁸ Таким образом, диуретики способствуют увеличению объема мочи после ЗПТ, но, по-видимому, не обладают какими-либо преимуществами в отношении снижения потребности в ЗПТ или ускорения восстановления функции почек после ОПП.

Педиатрические аспекты

Медицинские показания к прекращению ЗПТ у детей не отличаются от таковых у взрослых, за

исключением случаев проведения ЗПТ по поводу специфических детских заболеваний, например, для лечения гипераммониемии при врожденных нарушениях метаболизма⁵⁵⁷ или для поддержания эуволемии и/или, возможно, уменьшения реперфузионного провоспалительного ответа сразу после операции по поводу врожденного порока сердца.⁵⁵⁸

Прогноз у детей, выживших после эпизода ОПП, значительно лучше, чем у взрослых, у многих детей ожидаемая продолжительность жизни составляет несколько десятилетий. В работе Askenazi 3-5-летняя выживаемость у детей, выписанных после перенесенного эпизода ОПП из высокоспециализированного центра, составила почти 80%.⁵⁶⁹ Тот факт, что 2/3 всех летальных исходов наблюдалось в первые 2 года после выписки, свидетельствует о высокой вероятности большей продолжительности жизни у детей, переживших 2-х летний период. Кроме того, отсутствуют данные, позволяющие определить максимальную продолжительность ЗПТ; хотя анализ Проспективного регистра по ПЗПТ у детей (Prospective Pediatric CRRT Registry) показал, что у детей, получавших ПЗПТ > 28 дней, выживаемость составила 35%.⁵⁷⁰ Наконец, поскольку в настоящее время в педиатрической практике ОПП чаще возникает вторично в результате какого-либо системного заболевания или его лечения,^{552,553} при определении общих целей терапии у детей, как и у взрослых, необходимо учитывать местные стандарты, пожелания больного и его родных, а также вероятность излечения основного заболевания, послужившего причиной развития ОПП и потребности в ЗПТ.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Установить клинические параметры (например, показатели, характеризующие функцию почек, гипергидратацию, гиперкатаболизм), которые позволят прогнозировать успешное завершение ЗПТ у пациентов с ОПП.
- Идентифицировать биомаркеры, которые могут свидетельствовать о восстановлении функции почек, и определить, можно ли использовать их уровни в качестве критериев прекращения ЗПТ.
- Разработать более точные предикторы отдаленных исходов (таких как смертность, качество жизни) у больных с ОПП (в том числе – шкалу оценки тяжести клинического состояния, биомаркеры, компьютерные методы или сочетания перечисленных методов), которые после валидации в крупных когортах были бы полезными при решении вопроса о прекращении терапии.

Глава 5.3: Антикоагуляция

У пациентов с ОПП, требующим проведения ЗПТ, контакт крови с инородной поверхностью экстракорпорального контура вызывает активацию как внутреннего, так и внешнего путей свертывания крови, в также активацию тромбоцитов.⁵⁷¹ Для предотвращения тромбообразования в диализаторе/гемофилт্রে часто требуются определенные виды антикоагулянтной терапии, что может представлять отдельную проблему больных с ОПП. Необходимость в постоянной антикоагуляции является потенциальным недостатком ПЗПТ.

5.3.1: Решение об антикоагуляции при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП должно основываться на оценке потенциального риска и пользы антикоагулянтов (см. Рис. 17). (нет степени).

5.3.1.1: Мы рекомендуем использовать антикоагуляцию при проведении ЗПТ у больных с ОПП, не имеющих повышенного риска кровотечений или нарушений коагуляции и не получающих (к моменту начала ЗПТ) системную антикоагуляционную терапию. (IV)

ОБОСНОВАНИЕ

Цель антикоагуляции при ЗПТ – предотвратить тромбирование фильтра и/или снижение проницаемости мембраны и таким образом обеспечить адекватную ЗПТ, а также предупредить потерю крови в тромбированном фильтре. Ценность этих положительных эффектов необходимо рассматривать в сравнении с риском кровотечений и экономическими аспектами (такими как трудозатраты и стоимость).

У пациентов с нарушениями коагуляции (тромбоцитопенией, удлинением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени [АЧТВ]), обусловленными основным заболеванием (например, печеночной недостаточностью) или коагулопатией разведения, дополнительная антикоагуляция при ЗПТ может не давать каких-либо преимуществ. В двух недавно проведенных крупных исследованиях ЗПТ проводилась без антикоагуляции у 50-60% больных с ОПП.^{562,563} Несмотря на то, что проницаемость фильтра не оценивалась, в большинстве случаев сообщалось об адекватном выживании фильтра при проведении ПЗПТ без антикоагуляции у больных с коагулопатией.⁵⁷²⁻⁵⁷⁵ Однако специфические критические точки для количества тромбоцитов, АЧТВ, МНО, фибриногена, а также других факторов свертывания, которые могли бы указать на возможность проведения ЗПТ без антикоагуляции, отсутствуют. С другой стороны, удлинение времени свертывания крови также может указывать на наличие коагулопатии потребления, в основе которой лежит активация свертывания крови. У таких пациентов будет часто тромбироваться фильтр, требуя применения какого-либо вида антикоагуляции.⁵⁷⁶

У больных, не получающих системную антикоагуляционную терапию, особое внимание необходимо уделять другим методам пролонгирования выживаемости фильтра. К ним относят хорошее функционирование сосудистого доступа, снижение вязкости крови и гемоконцентрации за счет промывания физиологическим раствором, проведение преддилюции, высокую скорость кровотока, диффузионный диализ, снижение контакта крови с воздухом в воздушной ловушке и обеспечение немедленной реакции персонала на любые сигналы тревоги в период работы аппаратуры.^{577,578}

Многие пациенты с ОПП нуждаются в системной антикоагуляции по поводу основного заболевания (например, при наличии искусственных клапанов сердца, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий). Очевидно, что большинству таких больных дополнительной антикоагуляции при проведении ЗПТ не потребуется, однако решение об этом принимается отдельно в каждом конкретном случае.

5.3.2: Для больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции и не получающих эффективную системную антикоагуляционную терапию, мы предлагаем следующее:

- 5.3.2.1:** Для антикоагуляции при проведении интермиттирующей ЗПТ мы рекомендуем использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (1С)
- 5.3.2.2:** При продленной ЗПТ мы предлагаем использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (предпочтительней, чем применение гепарина) для тех больных, которые не имеют противопоказаний для введения цитрата. (2В)
- 5.3.2.3:** У пациентов, имеющих противопоказания для введения цитрата, мы предлагаем при проведении ПЗПТ использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Во всем мире нефракционированный гепарин (НФГ) по-прежнему остается наиболее используемым антикоагулянтом. Однако во многих европейских диализных центрах для рутинной антикоагуляции при ИГД перешли с НФГ к применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ).⁵⁷⁹ Преимущества и недостатки каждого вида гепаринов представлены в Таблице 19.

Недавний мета-анализ 11 РКИ, в которых сравнивали применение НФГ и НМГ при хроническом ИГД показал, что оба вида гепаринов одинаково безопасны в отношении развития кровотечений (ОР 0,96; ДИ 0,27-3,43), и эффективны для предотвращения тромбоза экстракорпорального контура (ОР 1,15; ДИ 0,7-1,91).⁵⁸⁶ Однако в Европейских практических рекомендациях для предотвращения тромбирования диализатора у пациентов, находящихся на хроническом диализе, предлагается использовать НМГ вместо НФГ, главным образом из-за удобства применения (одна болюсная инъекция в начале ИГД) и сниженного риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и отдаленных побочных эффектов (таких как дислипидемия, остеопороз и гиперальдостеронизм).⁵⁸⁷ Многие европейские центры экстраполируют это и на ИГД при ОПП, хотя исследования по данному вопросу отсутствуют. У больных с ОПП дозы гепарина и целевые значения АЧТВ при ИГД следует подбирать индивидуально в зависимости от наличия/отсутствия нарушений коагуляции и/или риска кровотечений.^{588,589} Мониторинг также должен включать подсчет количества тромбоцитов, что позволит своевременно выявить ГИТ.⁵⁸¹ Поскольку НМГ выводятся из организма в основном почками, при почечной недостаточности существует риск накопления препарата и возникновения кровотечений, который зависит от степени нарушения функции почек, а также дозы и вида НМГ.⁵⁹⁰ В Рекомендациях по антитромботической и тромболитической терапии Американской коллегии торакальных специалистов (АССР) у больных с тяжелой почечной недостаточностью (CrCl <30 мл/мин), нуждающихся в антикоагулянтной терапии, предлагается вместо НМГ использовать НФГ или снизить дозу НМГ на 50%.⁵⁸⁰ Дозы НМГ, которые требуются при проведении ИГД, ниже терапевтических и, как рекомендуют производители, должны подбираться индивидуально для каждого пациента с учетом риска кровотечений. У больных, получающих ежедневный диализ, при котором увеличивается риск накопления препарата, может потребоваться снижение дозы. Поскольку многие пациенты с ОПП нуждаются в профилактике тромбозов глубоких вен, введение профилактической (или чуть более высокой дозы) в начале процедуры диализа может служить двум целям. При длительном применении может быть полезно периодическое определение уровня анти-Ха активности.

Альтернативная антикоагулянтная терапия во время ИГД заключается в применении ингибиторов протеаз (например, нафамостата) и ингибиторов активации тромбоцитов (например, простациклина или его аналогов). Рандомизированных сравнительных исследований этих антикоагулянтов/антиагрегантов и гепарина при ИГД у больных с ОПП не проводилось, и их применение в клинической практике ограничено. Нафамостат – ингибитор протеаз, который применяется в основном в Японии и не доступен в США и Европе.

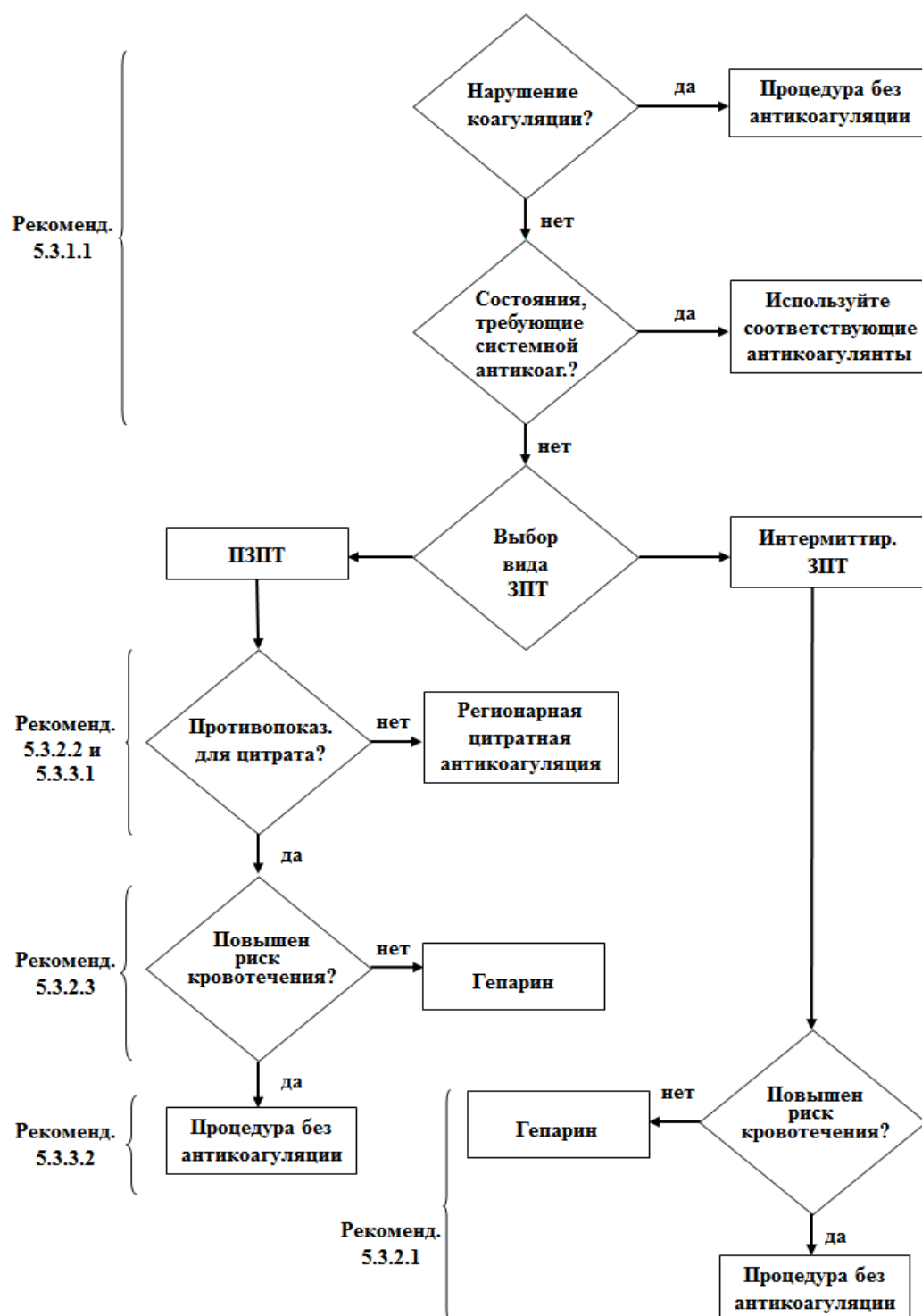


Рисунок 17. Схематическое изображение основных положений рекомендаций. Гепарин, включая низкомолекулярный или нефракционированный гепарин. ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Результаты небольших наблюдательных исследований у больных с повышенным риском кровотечения, находящихся на хроническом диализе, свидетельствуют о снижении частоты кровотечений.⁵⁹¹⁻⁵⁹² Проблемные вопросы применения нафамостата касаются отсутствия антидота и наличия побочных эффектов, таких как анафилаксия, гиперкалиемия, супрессия костного мозга.⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶ При перекрестном сравнении эффективность простациклина у пациентов, находящихся на хроническом диализе, оказалась ниже в сравнении с НМГ.⁵⁹⁷ По данным небольшого исследования, частота кровотечений на фоне простациклина была ниже по

сравнению с низкими дозами гепарина, однако это было результатом более частого преждевременного прекращения терапии.⁵⁹⁸ Дополнительные недостатки – развитие системной гипотензии и высокая стоимость. Таким образом, при ОПП не рекомендуется рутинно применять альтернативные антикоагулянты.

Таблица 19. Преимущества и недостатки различных антикоагулянтов в больных с ОПП

Антикоагулянт	Преимущество	Недостаток	Ссылка
Гепарин (нефракционированный)	Широкая доступность Большой опыт применения Короткий период полужизни Наличие антидота Для мониторинга используются простые тесты (АЧТВ или АВС) Низкая цена	Узкий терапевтический диапазон Непредсказуемая кинетика – необходим мониторинг ГИТ Резистентность к гепарину	580,581
Низкомолекулярные гепарины	Более предсказуемая кинетика - Возможно дозирование на массу тела Более надежное антикоагулянтное действие - Не требует мониторинга При ИГД достаточно однократного введения перед процедурой Низкий риск развития ГИТ	Риск накопления при почечной недостаточности Для мониторинга применяются сложные (не рутинные) методы (определение анти-Ха-активности) Препараты НМГ не взаимозаменяемы Протамин нейтрализует эффект не полностью В большинстве стран дороже, чем нефракционированный гепарин	580,582-584
Цитрат	Строгая регионарная антикоагуляция – низкий риск кровотечений	Риск случайной передозировки с потенциально фатальными осложнениями Недостаточный метаболизм цитрата у больных с нарушением функции печени или в шоковом состоянии приводит к накоплению препарата с развитием метаболического ацидоза и гипокальциемии Другие метаболические осложнения (ацидоз, алкалоз, гипернатриемия, гипокальциемия, гиперкальциемия) Высокая сложность Требуется строгое соблюдение протокола	585

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; АВС – активированное время свертывания крови; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ИГД – интермиттирующий гемодиализ

Антикоагулянтное действие цитрата натрия заключается в образовании комплекса с ионизированным кальцием и устранении таким образом необходимого компонента каскада коагуляции. Часть цитрата потребляется в экстракорпоральном контуре. Цитрат, попадающий в системную циркуляцию, быстро метаболизируется в печени, мышцах и почках с высвобождением кальция и образованием бикарбоната. Буферное действие цитрата натрия пропорционально содержанию в ионов натрия: 1 моль тринатриевой соли лимонной кислоты (натрия цитрат) оказывает такой же буферный эффект, как 3 моля бикарбоната натрия, тогда как буферное действие других цитратных препаратов и в том числе цитрата водорода, пропорционально меньше. Экстракорпоральные потери кальция необходимо компенсировать дополнительными инфузиями. Другие осложнения, возникающие при использовании цитрата, представлены в Таблице 19. Регионарная цитратная антикоагуляция требует строгого следования протоколу, адаптированному к методам, используемым в конкретном диализном центре, и к поточным характеристикам. Протокол должен содержать инструкции по проведению инфузий цитрата и кальция, интенсивному метаболическому контролю (в том числе, кислотно-основного состояния, уровней натрия, общего и ионизированного кальция), а также составу диализирующих и замещающих растворов.

Проведено 5 исследований по сравнению антикоагулянтной терапии цитратом и гепаринами при ПЗПТ (Таблицы 31 и 32, Приложения). Из этических соображений эти исследования включали пациентов без повышенного риска кровотечения. В первом перекрестном исследовании Monchi и соавт. сравнивали антикоагуляцию НФГ и цитратом у 20 больных, получающих ПВВГФ в режиме пост-дилюции. Больные с высоким риском кровотечения, циррозом печени и гиперчувствительностью к гепарину были исключены. Было исследовано 49 фильтров. Дозу цитрата титровали до достижения уровня ионизированного кальция после фильтра ниже 1,2 мг/дл (0,3 ммоль/л). Гепарин вводили болюсно в дозе 2000-5000 ЕД с последующей постоянной инфузией по 500-2000 ЕД/ч (целевой уровень АЧТВ – 60-80 сек). Несмотря на довольно высокую дозу гепарина, в группе цитрата срок работы фильтра был

выше, а число случаев спонтанного прекращения работы фильтра – ниже. Число больных, которым потребовалось переливание крови, и количество перелитой крови также было меньше в группе цитрата. У одного больного из группы гепарина возникло кровотечение и у одного из группы цитрата – метаболический алкалоз.⁵⁹⁹

Во втором исследовании 30 больных с ОПП, которым проводилась продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ), рандомизировали по антикоагуляции цитратом или НФГ. Пациенты, имеющие противопоказания к применению одного или обоих антикоагулянтов (в первую очередь, с высоким риском кровотечений/тяжелой коагулопатией или метаболическими нарушениями, к усугублению которых может привести применение цитрата) или нуждающиеся в системной антикоагуляции по медицинским показаниям, были исключены. Дозу гепарина титровали до достижения АЧТВ, равного 45-65 сек. Дозу цитрата подбирали так, чтобы концентрация ионизированного кальция после фильтра составляла 1,0-1,40 мг/дл (0,25-0,35 ммоль/л). По два пациента в каждой группе были переведены на другие антикоагулянты, и их фильтры в анализ не вошли. Исследование было остановлено досрочно после включения 79 фильтров, поскольку было выявлено явное преимущество при использовании цитрата, обеспечивавшее значительное улучшение выживаемости фильтров (124,5 часа по сравнению с 38,3 часа в группе гепарина; $P < 0,001$). Кроме того, в группе цитратной антикоагуляции достоверно меньше фильтров прекратили действовать из-за тромбирования (16,7% vs. 53,5%). Частота кровотечений также была ниже в группе цитрата (ОР 0,17; ДИ 0,03-1,04; $P = 0,06$), но потребность в переливаниях крови достоверно не отличалась. У трех больных в группе цитрата развился метаболический алкалоз, у двух – гипокальциемия.⁶⁰⁰

В третьем исследовании 48 больных с ОПП, которым проводилась ПВВГДФ, были рандомизированы по получению цитрата или НФГ. Больные, по медицинским показаниям нуждающиеся в системной антикоагуляции, или с высоким риском кровотечений, тяжелой коагулопатией, циркуляторной недостаточностью, печеночной недостаточностью или гипокальциемией, были исключены ($n = 12$). Всего было исследовано 142 экстракорпоральных контура. Гепарин назначали болюсно в дозе 3000-5000 ЕД, а затем в виде постоянной инфузии по 1500 ЕД/ч с коррекцией дозы до достижения АЧТВ, равного 50-79 сек. Дозу цитрата (500 ммоль/л) титровали до достижения концентрации ионизированного кальция после фильтра в пределах 1,0-1,20 мг/дл (0,25-0,3 ммоль/л). Выживаемость контура и причины прекращения использования контура при ПВВГДФ в обеих группах достоверно не отличались. Однако число массивных кровотечений и потребность в переливании крови были достоверно выше в группе гепарина. У двух больных из группы гепарина развился метаболический алкалоз, а в группе цитрата наблюдалось два эпизода гипокальциемии.⁶⁰¹ Результаты еще двух исследований, опубликованных после даты завершения поиска публикаций для нашего литературного обзора, также поддерживают Рекомендацию 5.3.2.2.^{601a, 601b}

В небольшом рандомизированном перекрестном исследовании с участием 10 пациентов, находящихся на ПВВГ, сравнивали цитратную антикоагуляцию с регионарной гепаринизацией. В обеих группах продолжительность работы фильтра была относительно небольшой (13 часов при региональной гепаринизации и 17 часов при использовании цитрата) и достоверно не отличалась. Кровотечений ни в одной группе не возникло.⁶⁰²

В наиболее крупном и самом последнем рандомизированном исследовании 200 больных, находящихся на ПВВГДФ с предиллюцией, были рандомизированы к получению цитрата или НМГ – надропарина. Больные с риском кровотечения или циррозом печени были исключены. Надропарин назначали в начальной дозе 2850 ЕД болюсно с последующим введением по 380 ЕД/ч без дальнейшего мониторинга. Цитрат (500 ммоль/л) назначали в дозе 3 ммоль/л крови без мониторинга концентрации ионизированного кальция после фильтра. Первичными исходами были безопасность, определяемая как отсутствие нежелательных явлений, требующих отмены исследуемого антикоагулянта, и эффективность, определяемая как выживаемость контура. Безопасность была достоверно выше в группе цитрата: изменение режима антикоагуляции потребовалось только двум больным по сравнению с 20 пациентами в группе надропарина ($P > 0,001$). Нежелательными явлениями в группе цитрата были накопление

цитрата ($n=1$) и раннее тромбообразование из-за нарушения протокола ($n=1$), а в группе надропарина – кровотечения ($n=16$) и тромбоцитопения ($n=4$). Выживаемость контура достоверно не различалась. Компьютеризованное смешивание буферных и небуферных замещающих растворов в группе цитрата объясняет, почему метаболический алкалоз чаще наблюдался в группе надропарина. Любопытно, что частота восстановления функции почек и госпитальная выживаемость были выше в группе цитрата. Это не могло быть связано с тяжестью состояния, кровотечением или потребностью в переливании крови и требует дальнейшего изучения.⁶⁰³

В рандомизированных исследованиях метаболические осложнения наблюдались редко. По данным наблюдательных исследований, наиболее частым метаболическим нарушением является метаболический алкалоз, возникающий почти у 50% больных.⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁶ В недавно опубликованных обзорах или больших клинических исследованиях использование регионарной цитратной антикоагуляции все еще ограничено 0-20% больных/методов лечения.^{562,563,607}

Основным противопоказанием к цитратной антикоагуляции является тяжелое нарушение функции печени или шок с гипоперфузией мышц – состояния, ассоциированные с риском накопления цитрата. У больных с острой печеночной недостаточностью или тяжелым циррозом печени наблюдалось выраженное снижение клиренса цитрата и более низкие значения ионизированного кальция.⁶⁰⁸⁻⁶¹⁰ Такие пациенты исключались из всех рандомизированных исследований. У больных из группы риска рекомендуется проводить интенсивное мониторирование. Отношение концентраций общего кальция в крови к ионизированному по-видимому является наилучшим показателем для диагностики накопления цитрата,^{611,612} оптимальное пограничное значение равно 2,1. Другим важным недостатком цитратной антикоагуляции, который может повлиять на ее использование в клинической практике, является высокая сложность проведения процедуры в сочетании с риском метаболических осложнений и необходимостью строгого соблюдения протокола, адаптированного к методу ЗПТ в конкретном диализном центре. Таким образом, мы рекомендуем применять цитратную антикоагуляцию при ЗПТ только у больных без шока и тяжелой печеночной недостаточности, и в центрах, где имеется утвержденный протокол цитратной антикоагуляции.

Нефракционированный гепарин по-прежнему остается наиболее используемым антикоагулянтом при проведении ЗПТ.^{562,563,607} Он, как правило, вводится в виде инфузии до фильтра, а назначаемые дозы сильно варьируют. При выборе дозы гепарина клиницист должен помнить, что взаимосвязь между дозой гепарина, АЧТВ, выживаемостью фильтра и геморрагическими осложнениями не является линейной,^{574,614-619} но из соображений безопасности принято контролировать АЧТВ и корректировать целевые значения в зависимости от риска кровотечения у конкретного больного.

Сравнение антикоагуляции НФГ и НМГ у больных с ОПП, находящихся на ЗПТ, проводилось только в двух небольших проспективных РКИ, следовательно, окончательных рекомендаций сделать нельзя. В первом исследовании 47 больных с ОПП или синдромом системного воспалительного ответа, находящихся на ПВВГДФ, рандомизировали по получению гепарина в дозе 2000-5000 ЕД болюсно с последующей инфузией по 10 ЕД/кг/ч и титрованием дозы (целевое АЧТВ 70-80 с), или дальтепарина в дозе 20 ЕД/кг болюсно с последующей инфузией по 10 ЕД/кг/ч. Среднее значение АЧТВ в группе гепарина составило 79 сек. Средний уровень анти-Ха активности, определенный у 6 больных в группе дальтепарина, составил 0,49 Ед/мл. Только 37 из 82 исследованных фильтров прекратили работать из-за тромбирования. Отсутствовали различия в выживаемости фильтров (цензурированной по прекратившим работать фильтрам). Среднее время до прекращения работы фильтра составило 46,8 ч в группе дальтепарина и 51,7 ч в группе гепарина (различия недостоверны). У трех пациентов из каждой группы возникло кровотечение; потребность в переливании крови не отличалась. Суточные расходы, в том числе на исследование показателей гемостаза, в группе дальтепарина были выше на 10%.⁶²⁰

Второе перекрестное исследование включало 40 больных с нормальными показателями коагуляции, которым проводилась ПВВГФ с предилуцией. НФГ назначали болюсно в дозе 30

ЕД/кг с последующей постоянной инфузией по 7 ЕД/кг/ч и титрованием дозы до достижения целевого значения АЧТВ, равного 40-45 сек. Эноксапарин назначали в начальной дозе 0,15 мг/кг болюсно с последующей постоянной инфузией по 0,05 мг/кг/ч и коррекцией дозы по целевому уровню анти-фактора Ха (0,25-0,30 ЕД/мл). У 37 больных, завершивших оба курса терапии, среднее время работы фильтра составило 21,7 ч в группе гепарина и 30,6 ч в группе эноксапарина ($P=0,017$). Подобные различия были обнаружены в анализе в соответствии с протоколом. Частота кровотечений была низкой в обеих группах и достоверно не отличалась. Срок работы фильтра не коррелировал с АЧТВ или анти-Ха активностью. Расходы были одинаковыми в обеих группах.⁶¹⁶ Любопытно, что в этих клинических исследованиях отсутствовала корреляция между анти-Ха активностью и сроком работы фильтра (к вопросу о ценности мониторингирования анти-Ха активности для определения эффективности).^{616,621} Однако, если длительность применения превышает несколько дней, мониторингирование может быть полезно для выявления накопления препарата.

К альтернативным антикоагулянтам, применяемым во время ПЗПТ, относят ингибитор протеаз нафамостат и ингибиторы агрегации тромбоцитов – простаглицлин и его аналоги. Эти препараты имеют короткий период полужизни и низкую молекулярную массу и обладают теоретическим преимуществом – возможностью экстракорпорального удаления и уменьшения системной антикоагуляции. Нафамостат не доступен в США и Европе, для него отсутствует антидот и описан ряд побочных эффектов (агранулоцитоз, гиперкалиемия, анафилактоидные реакции).⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶ В нескольких небольших исследованиях показано, что сочетание гепарина с простагландинами в сравнении с применением только гепарина увеличивает выживаемость фильтра при ПЗПТ.⁶²²⁻⁶²⁴ Однако монотерапия простагландинами, по-видимому, имеет ограниченную эффективность, вызывает системную гипотензию,^{625,626} а кроме того, довольно дорогая. Таким образом, их использование при ПЗПТ не рекомендуется.

5.3.3: Для пациентов с повышенным риском кровотечения, не получающих антикоагуляцию, мы предлагаем следующее для проведения антикоагуляции при ПЗПТ:

5.3.3.1: Использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (предпочтительней, проведение ПЗПТ без антикоагуляции) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. (2С)

5.3.3.2: Мы предлагаем избегать применения регионарной гепаринизации при проведении ПЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Риск кровотечения считается высоким у больных с недавно состоявшимся (в пределах 7 дней) или активным кровотечением, недавно перенесших травму, операцию (особенно при травмах головы или после нейрохирургических вмешательств) или инсульт, с интракраниальными артериовенозными мальформациями или аневризмами, кровоизлиянием в сетчатку, неконтролируемой артериальной гипертензией или с установленным эпидуральным катетером. У этих пациентов польза антикоагуляции может не превышать риск кровотечений, и они должны (по крайней мере, поначалу) получать ПЗПТ без антикоагуляции или ПЗПТ с регионарной цитратной антикоагуляцией.

У пациентов с повышенным риском кровотечения мы предлагаем проводить ПЗПТ без антикоагуляции. Возможное исключение может быть сделано для больных, у которых отсутствуют противопоказания к применению цитрата. Рандомизированные исследования по сравнению цитрата и гепарина проводились у больных без повышенного риска кровотечения. Однако поскольку цитрат обеспечивает хорошую регионарную антикоагуляцию, по-видимому, оправданно предложить его использование при ПЗПТ у больных с ОПП и повышенным риском кровотечения.

Другой метод регионарной антикоагуляции – регионарная гепаринизация в сочетании с введением дозы гепарина до фильтра (с целью удлинения АЧТВ в экстракорпоральном

контуре) и введением протамина после фильтра (с целью нормализации системного АЧТВ). Эта процедура описана при хроническом диализе и ПЗПТ,^{572,573,624,628} но детально не изучалась. Подбор доз при проведении этой процедуры довольно утомителен и сложен, поскольку период полужизни гепарина гораздо длиннее, чем у протамина, что увеличивает риск феномена рикошета. Кроме того, у больных возникает риск развития побочных эффектов как гепарина (главным образом, риск ГИТ), так и протамина (в основном, анафилаксии, дисфункции тромбоцитов, гипотензии и легочной вазоконстрикции с развитием правожелудочковой недостаточности).⁶²⁹ Таким образом, использование этого метода не рекомендуется.

5.3.4: У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) любое введение гепарина должно быть прекращено. Этим больным мы рекомендуем использование прямых ингибиторов тромбина (таких как арготромбан) или ингибиторов фактора X-a (таких как данапароид или фондапаринукс). Использование этих препаратов при ГИТ предпочтительней, чем применение других антикоагулянтов или чем проведение ЗПТ без антикоагуляции. (1A)

5.3.4.1: У пациентов с ГИТ, не имеющих тяжелой печеночной недостаточности, при проведении ЗПТ мы предлагаем использовать арготромбан (предпочтительней, чем другие ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора X-a). (2C)

ОБОСНОВАНИЕ

Иммуноопосредованная ГИТ обусловлена антителами, направленными против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор-4, и наблюдается у 1-3% больных, получающих гепарины. Основное клиническое осложнение ГИТ – развитие тромбоцитопении с тромбозами или без них.⁵⁸¹ Следовательно, у больных с ОПП, находящихся на ПЗПТ, наличие ГИТ следует заподозрить при повторных случаях преждевременного тромбирования фильтра.⁶³⁰ Вероятность развития ГИТ можно прогнозировать по так называемому правилу «4Т»: степени тромбоцитопении, срока с начала снижения числа тромбоцитов, наличию тромбозов или острых системных симптомов, а также наличию других причин тромбоцитопении.⁶³¹ Если развитие ГИТ вероятно, то следует отменить все гепарины, включая «гепариновые замки» в диализных или других катетерах.

Принципы диагностики и ведения ГИТ изложены в недавно изданном руководстве Американской коллегии торакальных специалистов (АССР)⁵⁸¹ и Европейских Рекомендациях по Наилучшей клинической Практике (ERBP) по хроническому диализу.⁵⁸⁷ В этих руководствах рекомендуется использовать лечебные дозы альтернативных негепариновых антикоагулянтов при серьезном подозрении на ГИТ. Возможные препараты: прямые ингибиторы тромбина (лепирудин, аргатромбан, бивалудин), ингибиторы антитромбин-зависимого фактора Ха (данапароид или фондапаринукс). Имеются публикации, посвященные фармакокинетическим характеристикам и рекомендациям по дозированию этих альтернативных антикоагулянтов при ИГД^{588,632} и ПЗПТ.⁶³³

Аргатромбан – прямой ингибитор тромбина – выводится печенью, имеет короткий период полужизни и может применяться под контролем АЧТВ.⁶³⁴ В недавнем наблюдательном исследовании применения аргатробана для антикоагуляции по время продленного диализа у 30 больных с ОПП и ГИТ, выведена формула для расчета доз, основанная на оценках тяжести состояния в баллах или использования клиренса индоцианина зеленого.⁶³⁵ При возникновении кровотечений проводили регионарную цитратную антикоагуляцию в сочетании со снижением дозы аргатробана или другими «негепариновыми» антикоагулянтами. Однако опубликованные отчеты по применению этого метода отсутствуют.

Педиатрические аспекты

Разработаны стандартизированные протоколы гепариновой и регионарной цитратной антикоагуляции у детей, находящихся на диализе. Группа Проспективного Регистра по ПЗПТ у

детей показала, что срок работы фильтров при проведении ПЗПТ у детей по протоколам гепариновой и цитратной антикоагуляции одинаков, а применение любого из этих методов имеет явное преимущество перед проведением диализа без антикоагуляции.⁶³⁶ Основное преимущество цитратной антикоагуляции – предотвращение системной антикоагуляции, которая может представлять проблему при полиорганной недостаточности или сепсисе. Кальций является необходимым кофактором как внутреннего, так и внешнего пути каскада коагуляции. В наиболее часто исследуемых протоколах применения цитрата у детей⁶³⁶⁻⁶³⁸ использовали антикоагулянт цитрат декстрозы раствор А (состав А) (Anticoagulant Dextrose solution A, ACD-A, Baxter Healthcare, США), дозируемый в зависимости от скорости кровотока:

Скорость ACD (мл/ч) = скорость потока крови (мл/мин x мин/ч) x 1,5

ACD-A вводится через стопорный кран в месте соединения катетера с контуром для ПЗПТ, присоединенным к аппарату для ПЗПТ. Поскольку заранее заданная скорость кровотока составляет 200 мл/мин, окончательная скорость инфузии ACD-A будет равна 300 мл/ч. Вторым аспектом протокола цитрата касается предупреждения вызванной цитратом системной гипокальциемии за счет непрерывной инфузии пациенту хлорида кальция (8 г кальция хлорида на 1 л физиологического раствора) через центральный доступ. Скорость введения хлорида кальция также определяется скоростью кровотока

Кальция хлорид (мл/ч) = скорость потока крови (мл/мин x мин/ч) x 0,6

Цели регионарной цитратной антикоагуляции: поддержание концентрации ионизированного кальция в контуре на уровне 0,8-1,6 мг/дл (0,2-0,4 ммоль/л) и у пациента в крови в пределах нормальных физиологических значений: 4,4-5,2 мг/дл (1,1-1,3 ммоль/л). Концентрация ионизированного кальция в контуре корректируется изменением дозы цитрата, тогда как концентрация ионизированного кальция у больного в крови регулируется скоростью введения кальция хлорида.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо в рандомизированных исследованиях сравнить применение НФГ и НМГ при ИГД у больных с ОПП.
- Необходимо в рандомизированных исследованиях сравнить применение НФГ и НМГ при ПЗПТ у больных с ОПП.
- Необходимо в рандомизированных исследованиях сравнить применение цитрата с НФГ и НМГ при ПЗПТ у больных с ОПП
- Необходимы дальнейшие исследования проведения ПЗПТ без антикоагулянтов в сравнении с ПЗПТ с антикоагулянтами.
- В качестве исходов в исследованиях, посвященных изучению различных методов антикоагуляции при ПЗПТ у больных с ОПП, следует рассматривать клинические (в том числе кровотечение, восстановление функции, смертность, частота развития ГИТ) и суррогатные (например, выживаемость контура и эффективность диализа, метаболические осложнения, влияние на системную коагуляцию) конечные точки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 31 Приложения: Уровни доказательности РКИ, сравнивающих эффекты цитрата с гепарином/надропарином во время ПЗПТ при ОПП.

Таблица 32 Приложения: Сводная таблица РКИ, сравнивающих эффекты цитрата с гепарином/надропарином во время ПЗПТ при ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 5.4: Сосудистый доступ для заместительной почечной терапии при ОПП

Для проведения адекватной ЗПТ необходим функционирующий сосудистый доступ. Основные требования – обеспечение адекватного и постоянного кровотока при низкой частоте осложнений. Большинство исследований по применению постоянных туннельных диализных катетеров проводилось у больных, находящихся на хроническом диализе. Для лиц, нуждающихся в остром диализе, доказательная база по диализным катетерам более ограничена, но существует большое число публикаций, посвященных применению недиализных центральных венозных катетеров (ЦВК) у пациентов ОИТ. Таким образом, многие рекомендации для больных, нуждающихся в остром диализе, основаны на доказательствах, экстраполированных из исследований туннельных диализных катетеров или недиализных не-туннельных центральных венозных катетеров.

5.4.1: Мы предлагаем начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП через стандартный центральный венозный двухпросветный катетер (предпочтительней, чем использование в качестве первого доступа туннельного манжеточного катетера). (2D)

ОБОСНОВАНИЕ

Поскольку большинство ранних катетер-ассоциированных инфекций обусловлены микроорганизмами, проникающими с поверхности кожи, туннелизация катетера под кожу (с подкожной фиксирующей системой) позволяет снизить риск инфицирования. Туннелирование также повышает механическую стабильность катетера. С другой стороны, установка туннельного манжеточного катетера (ТМК) – сложная процедура, требующая опыта (как правило, выполняется хирургами или рентгенологами-интервенционистами), времени и усилий (обычно проводится в операционной или рентгенологическом отделении), что потенциально задерживает начало ЗПТ. Удаление ТМК также представляет собой технически сложный процесс.

В рандомизированном исследовании сравнивали результаты первого использования туннельных и не-туннелированных бедренных катетеров у 34 больных с ОПП. Из окончательного анализа были исключены четверо больных (12%), у которых катетеризация закончилась неудачей. Среди оставшихся 30 больных у пациентов с туннельными катетерами установка катетера занимала больше времени, чаще возникали гематомы на бедре, зато частота дисфункции катетера, инфекционных и тромботических осложнений была ниже, а выживаемость катетера – достоверно выше.⁶³⁹ Малый размер выборки и отсутствие анализа в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat), не позволяют сделать окончательных выводов (Таблица 33 Приложения). Кроме того, использование туннельных катетеров для острого диализа не является общепринятой практикой.

И в Рекомендациях Центра по Контролю и Профилактике Заболеваний США по предупреждению катетер-ассоциированных инфекций, и в Клинических практических рекомендациях KDOQI по сосудистому доступу у больных, находящихся на хроническом диализе, для проведения диализа рекомендуется использовать манжеточные катетеры, если предполагается, что временный доступ потребуется на длительный (например, более 1-3 недель) период.^{640,641} В двух недавних крупных рандомизированных исследованиях средняя продолжительность ЗПТ при ОПП составила 12-13 дней.^{562,563} По-видимому, это не оправдывает трудностей, связанных с установкой туннельных катетеров в качестве первого доступа всем больным с ОПП, получающим ЗПТ. Скорее обоснована избирательная установка туннельных катетеров больным, нуждающимся в длительной ЗПТ.

Рекомендаций по оптимальным срокам замены не-туннельных безманжеточных катетеров на более постоянный доступ не существует. Очевидно, создание постоянного доступа целесообразно, когда восстановление функции почек маловероятно. При выборе оптимального срока необходимо учитывать повышенный риск инфекционных осложнений, ассоциированных

с использованием стандартных катетеров, а также практические вопросы, связанные с установкой туннельного катетера.

В последние годы появилось несколько конфигураций просвета и наконечника диализных катетеров, однако преимуществ одного дизайна над другим не выявлено. Наружный диаметр варьирует от 11 до 14 F, и, безусловно, при большем диаметре катетера риск нарушений кровотока меньше. Для обеспечения адекватного кровотока и снижения риска рециркуляции наконечник катетера следует вводить в крупную вену (см. Рекомендацию 5.4.2). Это означает, что оптимальная длина катетера при установке в правую внутреннюю яремную вену составляет 12-15 см, в левую внутреннюю яремную вену – 15-20 см и в бедренную вену – 19-24 см.⁶⁴²⁻⁶⁴⁴

При проведении ПД использование катетера Тенкхоффа – мягкого силиконового катетера с дакроновой манжеткой – снизило частоту ранних осложнений (таких как перфорация кишечника, массивное кровотечение или подтекание диализата) и стало стандартом проведения ПД. Для предупреждения развития других осложнений (перитонита, инфекция выходного отверстия/канала, выпадения манжетки, обструкции и подтекания диализата) были разработаны модификации этого катетера, в том числе катетеры по типу «лебединой шеи», желобчатые катетеры, катетеры с изогнутой интраперитонеальной частью, двойные манжетки, и имплантация через прямую мышцу живота, а не по средней линии.^{645,646} Установку «вслепую» практически заменили операционный способ установки или установка под контролем УЗИ/флюороскопии, лапароскопии или перитонеоскопии.⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹ ПД с постоянным потоком диктует необходимость использования двухпросветного катетера или двух отдельных катетеров с максимально отдаленными портами.⁶⁴⁶ Специальных исследований по применению катетеров для перитонеального диализа при ОПП не проводилось (за исключением детей).

5.4.2: При выборе точки для имплантации диализного катетера следует выбирать вены в следующем порядке: (нет градации):

- В первую очередь правая яремная вена;
- Во вторую очередь бедренная вена;
- В третью очередь левая яремная вена;
- И лишь в последнюю – подключичная вена с доминантной стороны.

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на очень низкую частоту инфекционных осложнений, в Рекомендациях Центров по Контролю и Профилактике Заболеваний США, как и в Клинических практических рекомендациях KDOQI, не рекомендуется использовать подключичную вену в качестве доступа для проведения ЗПТ,^{640,641} поскольку это может привести к стенозу центральных вен и поставить под угрозу формирование постоянного сосудистого доступа в будущем. Эта Рекомендация основана главным образом на результатах наблюдательных исследований, согласно которым у больных с тХПН частота стеноза центральных вен при установке диализного катетера в подключичную вену была выше по сравнению с яремной.^{650,651} С другой стороны, развитие стеноза центральных вен было описано и при катетеризации яремной вены.^{652,653} Контакт катетера с сосудистой стенкой рассматривают как основное первичное событие, приводящее к катетер-ассоциированному тромбозу и стенозу. Катетеры, расположенные в правой внутренней яремной вене, проходят непосредственно в правую брахиоцефальную вену и верхнюю полую вену и, следовательно, меньше контактируют с сосудистой стенкой. Катетер, установленный в подключичной или левой яремной вене, изгибается один или несколько раз; при этом риск контакта с сосудистой стенкой и соответственно тромбоза/стеноза выше, что и объясняет большую частоту тромбоза/стеноза при катетеризации подключичной вены по сравнению с яремными,^{650,651} а также катетеризации левой яремной вены по сравнению с правой.⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁶ Следовательно, при выборе места имплантации диализного катетера у больных с ОПП катетеризацию подключичной вены следует рассматривать в последнюю очередь, особенно если восстановление функции почек маловероятно. Применима ли эта рекомендация к левой яремной вене, не ясно. В случае если

подключичная вена остается единственным доступом, предпочтение следует отдавать доминирующей руке, чтобы сохранить «нерабочую» руку для возможного формирования в последующем постоянного сосудистого доступа.

Поскольку катетеризации подключичной вены следует избегать, остаются яремная и бедренная вены. Считается, что катетеризация бедренных вен ассоциирована с наиболее высоким риском инфекционных осложнений, поэтому стремление избежать катетеризации бедренных вен является частью комплекса мероприятий по уменьшению частоты развития катетер-ассоциированных инфекционных осложнений с вовлечением кровеносного русла.⁶⁵⁷ Однако эта догма была подвергнута сомнению в маскированном рандомизированном многоцентровом исследовании в параллельных группах со слепой оценкой, включавшем 750 больных с ОПП, в котором сравнивали бедренный и яремный доступы при первичной установке катетера для ЗПТ. УЗ-контроль использовался редко, чем вероятно и объясняется высокая частота неудачных катетеризаций с одной из сторон и перекрестные катетеризации в группе яремного доступа. При катетеризации яремных вен также чаще наблюдалось образование гематом. В обеих группах 20% катетеров были импрегнированы антисептиком. Средний срок пребывания катетера в бедренной вене составил 6,2 дня, в яремной вене – 6,9 дней. Основными причинами удаления катетеров были смерть или «отсутствие дальнейшей необходимости». Частота микробной колонизации катетера при удалении (первичная конечная точка) в обеих группах достоверно не отличалась. При стратификации по индексу массы тела (ИМТ) оказалось, что максимальная частота микробной колонизации у больных с низким ИМТ (нижняя терциль) наблюдалась при установке катетера в яремную вену, а у пациентов с наибольшим ИМТ (верхняя терциль) – в бедренную вену. Частота инфекции сосудистого русла в группах достоверно не отличалась и составила 2,3 случая на 1000 катетер/дней при катетеризации яремной вены и 1,5 случаев на 1000 катетер/дней при установке катетера в бедренную вену, однако исследование не обладало достаточной мощностью для оценки этой конечной точки. Кроме того, в одном случае возникли тромботические осложнения (Таблица 34 Приложения).⁶⁵⁸

Нарушение функционирования – другая проблема, которую необходимо учитывать при выборе локализации сосудистого доступа. По данным наблюдательных исследований, нарушения функционирования и укорочение актуаральной выживаемости чаще наблюдались при установке диализных катетеров в бедренные вены по сравнению с яремными⁶⁵⁹⁻⁶⁶¹ а нарушения функционирования были более характерны для катетеризации левой, нежели чем правой яремной вены.⁶⁶² Показано, что рециркуляция чаще наблюдается при катетеризации бедренных, чем яремных или подключичных вен, особенно при использовании коротких бедренных катетеров.^{642,643} Вторичный анализ результатов многоцентрового исследования, проведенного во Франции, не выявил различий в частоте дисфункции диализных катетеров, установленных в бедренные и в яремные вены (анализ всех больных, прошедших рандомизацию). Однако отдельный анализ групп с катетерами, установленными в правую и левую яремные вены, выявил тенденцию к более частому нарушению функции катетеров, установленных в бедренную вену по сравнению с правой яремной веной, и достоверно более частую дисфункцию катетеров, установленных левую яремную вену по сравнению с бедренной.⁶⁶³

Другой момент, который необходимо учитывать: если существует вероятность, что больному будет трансплантирована почка, не следует устанавливать катетер в бедренную вену во избежание развития стеноза подвздошной вены, с которой анастомозируют почечную вену донорской почки.⁶⁴⁰ Наличие катетера в бедренной вене, кроме того, ограничивает подвижность больного, особенно при длительной ЗПТ.

Таким образом, правая яремная вена, по-видимому, является оптимальным вариантом для установки диализного катетера. Катетеризация бедренных вен предпочтительнее левой яремной вены из-за более низкой частоты дисфункции, а подключичный доступ следует использовать только в самом крайнем случае. Очевидно, что в силу индивидуальных особенностей пациента порядок данной предпочитаемой последовательности может быть изменен. Установка катетера

должна производиться в строгом соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами, в том числе с максимальным использованием барьерных методов (маски, стерильной одежды, стерильных перчаток и простыней) и кожного антисептика (2%-раствора хлоргексидина).^{641,664,665}

5.4.3: Мы рекомендуем устанавливать центральный венозный катетер при помощи ультразвукового наведения. (1A)

ОБОСНОВАНИЕ

В течение нескольких десятилетий доступ к центральным венам осуществлялся по анатомическим ориентирам. Ориентирование «вслепую» характеризуется значительной частотой осложнений и летальных исходов. К осложнениям катетеризации центральных вен относят пункцию артерии (0,5-6%), гематомы (0,1-4,4%), гемоторакс (0,4-0,6%), пневмоторакс (0,1-3,1%); до 10-20% попыток заканчиваются неудачей.^{666,667} Из-за большого размера диализных катетеров риск при их установке будет еще выше. Два мета-анализа, посвященные оценке значения двумерного УЗИ в режиме реального времени при катетеризации центральных вен, показали, что по сравнению с ориентированием «вслепую» ультразвуковой контроль повышает вероятность успешной установки катетера и снижает частоту осложнений, необходимость проведения нескольких попыток катетеризации и время, требующееся для этой процедуры. Эти преимущества наиболее заметны при катетеризации яремной вены, в то время как доказательства в отношении подключичных и бедренных вен недостаточно.^{668,669} Последующие крупные рандомизированные исследования подтвердили преимущества УЗИ-контроля.^{670,671} В исследованиях (как правило, наблюдательных) по установке диализных катетеров больным с тХПН были сделаны аналогичные выводы.⁶⁷²⁻⁵⁷⁸ В Клинических практических рекомендациях KDOQI по сосудистому доступу также рекомендуется проводить катетеризацию под контролем ультразвука.⁶⁴⁰

5.4.4: При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену, мы рекомендуем проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки сразу после установки катетера и перед первым его использованием. (1B).

ОБОСНОВАНИЕ

Не-туннелированные безманжеточные диализные катетеры являются полужесткими. Их наконечник не должен располагаться в полости сердца из-за риска перфорации предсердия и тампонады перикарда. С другой стороны, также следует избегать слишком высокого расположения катетера в брахиоцефальной вене, особенно введенного через подключичную вену или вены, расположенные слева, поскольку происходит тесный контакт между наконечником катетера и сосудистой стенкой, что может привести к нарушению функции катетера и тромбозу.^{655,679,680} Правильное расположение наконечника полужесткого диализного катетера – соустье верхней полый вены и правого предсердия (кавальное-предсердное соустье), что позволяет самому катетеру располагаться параллельно длинной оси верхней полый вены.⁶⁷⁹ Туннельные катетеры обычно мягче и могут быть введены в правое предсердие, обеспечивая таким образом максимальную скорость кровотока.⁶⁸⁰

После процедуры обязательно выполняют рентгенографию органов грудной клетки, чтобы убедиться в правильном расположении катетера и исключить возможные осложнения. Несмотря на то, что необходимость этого исследования при неосложненной установке ЦВК обсуждается, высокая скорость кровотока при ЗПТ и назначение антикоагулянтов требуют подтверждения правильного расположения катетера до начала диализной терапии.⁶⁴⁰ Тем не менее следует помнить, что ни один из рентгенологических ориентиров (картина, правый трахео-бронхиальный угол и др.), которые используют для исключения внутрипредсердного расположения наконечника катетера, не является на 100% надежным.^{679,680} Эхокардиография –

другой метод, позволяющий убедиться в правильном расположении катетера.⁶⁸¹

5.4.5: У пациентов с ОПП, требующим проведения ЗПТ в отделениях интенсивной терапии, мы предлагаем не использовать нанесение антибактериальных препаратов на кожу в месте установки не-туннелированного катетера. (2С).

ОБОСНОВАНИЕ

Снизить частоту катетер-ассоциированной инфекции сосудистого русла можно за счет внедрения обучающих программ и комплекса соответствующих мероприятий, в частности усиления внимания к гигиене рук, применения максимальных барьерных мер до процедуры, обработки кожи хлоргексидином, выбора оптимального места установки катетера и ежедневной ревизии катетера.⁶⁵⁷ Подробные инструкции по уходу за катетером изложены в опубликованных руководствах.^{640,641,664,665} В этих руководствах также не рекомендуется использовать диализные катетеры для каких-либо иных целей помимо проведения ЗПТ, за исключением чрезвычайных обстоятельств.⁶⁴¹

Недавний мета-анализ 5 РКИ подтвердил, что местное применение антибактериальных препаратов (главным образом мупироцина) снижает риск бактериемии, инфекции выходного отверстия, необходимости удаления катетера и госпитализации по поводу инфекционных осложнений у больных с тХПН.⁶⁸² В этих исследованиях изучались преимущественно туннельные катетеры. Однако Рекомендации Центров по Контролю за Заболеваниями США, Национальной Службы Здравоохранения и Американского Общества Инфекционистов настоятельно рекомендуют не использовать местно антибактериальные мази при уходе за ЦВК из-за возможного развития грибковых инфекций и резистентности к антибиотикам.^{641,664,665} Последняя рекомендация, очевидно, оправдана и для больных с ОПП, находящихся в ОИТ. Рекомендации для больных с ОПП, находящихся на лечении вне ОИТ, отсутствуют.

5.4.6: При ОПП, требующем проведения ЗПТ, мы рекомендуем не использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в не-туннелированных диализных катетерах. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

В 4 мета-анализах, посвященных оценке эффективности различных антибактериальных замков у больных, находящихся на хроническом диализе, был сделан вывод, что их использование достоверно снижает частоту катетер-ассоциированных инфекций сосудистого русла. Недостатком этих исследований были в целом средний уровень качества и короткий период наблюдения, который не позволяет исключить развитие резистентности.⁶⁸²⁻⁶⁸⁵ Однако в Рекомендациях Центров по Контролю за Заболеваниями США, Национальной Службы Здравоохранения и Американского Общества Инфекционистов настоятельно рекомендуется не использовать в качестве рутинного метода антибактериальные замки из-за возможного развития грибковых инфекций, резистентности к антибиотикам и системной токсичности.^{641,664,665} Исключения: установленные на длительный срок катетеры с манжеткой или туннельные катетеры у больных с многочисленными катетер-ассоциированными инфекциями сосудистого русла в анамнезе, несмотря на строгое соблюдение правил асептики,^{641,665} больные с ограниченным венозным доступом и наличием в анамнезе катетер-ассоциированной инфекции сосудистого русла, а также больные с повышенным риском тяжелых осложнений катетер-ассоциированной инфекции сосудистого русла.⁶⁶⁴

Педиатрические аспекты

Большинство рекомендаций для взрослых применимо и у детей. Функциональная выживаемость контура для ПЗПТ у детей лучше при использовании катетера большего размера,⁶⁸⁶ который необходимо подобрать в зависимости от размера пациента (Таблица 20).⁶⁸⁷ Последние данные Проспективного Регистра по ПЗПТ у детей показали, что катетеризация

внутренней яремной вены может быть ассоциирована с лучшей функциональной выживаемостью контура для ПЗПТ по сравнению с катетеризацией бедренной или подключичной вены.⁶⁸⁶ Кроме того, продемонстрирована крайне низкая выживаемость контура при использовании двух однопросветных катетеров 5F, следовательно, следует избегать применения таких катетеров. Установка катетера в подключичную вену пациентам, у которых развилась ХБП, может поставить под угрозу возможность формирования постоянного сосудистого доступа (артерио-венозного протеза или фистулы) в будущем. Таким образом, клиницисты должны учитывать возможные отдаленные последствия для сосудов у пациентов, у которых может возникнуть ХБП, особенно у детей, для которых показана очень хорошая отдаленная выживаемость при ХБП и тХПН.⁶⁸⁸

Таблица 20. Размер катетеров в зависимости от величины пациента

Пациент	Размер катетера	Место установки катетера
Новорожденный	Двухпросветный 7F	Бедренная артерия или вена
Вес 3-6 кг	Двух- или трехпросветный 7F	Яремная, подключичная или бедренная
Вес 6-30 кг	Двухпросветный 8F	Яремная, подключичная или бедренная
Вес > 15 кг	Двухпросветный 9F	Яремная, подключичная или бедренная
Вес > 30 кг	Двухпросветный 10F или трехпросветный 12F	Яремная, подключичная или бедренная

Приведено из: Bunchman TE, Brophy PD, Goldstein SL. Technical considerations for renal replacement therapy in children. Semin Nephrol 2008; 28:488-492⁶⁸⁷, copyright 2008, cразрешения Elsevier; доступно по ссылке: [http://www.seminarsinnephrology.org/article/S0270-9295\(08\)00117-4/fulltext](http://www.seminarsinnephrology.org/article/S0270-9295(08)00117-4/fulltext)

Анализ педиатрической базы данных (1988-1999) показал, что установленный хирургически катетер Тенкхоффа для ПД ассоциирован с меньшими осложнениями, чем более ригидный катетер, устанавливаемый чрескожно.⁶⁸⁹ В более позднем ретроспективном анализе с историческим контролем продемонстрировано, что по сравнению с хирургически имплантированным катетером Тенкхоффа, применение более гибких катетеров для чрескожного введения позволяет достигнуть сопоставимых выживаемости и частоты осложнений.⁶⁹⁰

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Установить, действительно ли первичное использование туннельных (в отличие от не-туннелированных) катетеров для ЗПТ у больных с ОПП имеет преимущество в отношении функционирования катетера и частоты катетер-ассоциированных осложнений, в том числе инфекций и числа попыток при установке.
- Разработать более совершенные способы прогнозирования потребности в длительном доступе и методы выбора доступа у отдельных пациентов с учетом соотношения рисков и преимуществ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 33 Приложения: Сводная таблица РКИ, сравнивающих эффекты применения туннельных катетеров для создания сосудистого доступа при ОПП с не-туннелированными катетерами.

Таблица 34 Приложения: Сводная таблица РКИ, сравнивающих эффекты катетеризации яремной вены для обеспечения сосудистого доступа при ОПП с катетеризацией бедренной вены.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 5.5: Диализные мембраны для заместительной почечной терапии при ОПП

Использование полупроницаемых поло-волоконных диализаторов является стандартом оказания медицинской помощи, как для удаления растворенных веществ, так и для ультрафильтрации в контурах для ИГД и ПЗПТ. Состав мембран и клиренсные характеристики имеющихся на рынке диализаторов сильно отличаются. Несмотря на то, что отсутствуют РКИ, позволяющие дать окончательные рекомендации по использованию определенного типа диализатора, характеристики и потенциальные побочные эффекты каждого вида диализаторов нуждаются в рассмотрении.

5.5.1: Мы предлагаем использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами при проведении ИГД и ПЗПТ у пациентов с ОПП. (2С)

ОБОСНОВАНИЕ

Использование полупроницаемых поло-волоконных диализаторов в настоящее время является стандартом при проведении ИГД или ПЗПТ у больных с ОПП. Все диализные мембраны в определенной степени вызывают активацию свертывающей системы крови (так называемый феномен бионесовместимости).⁶⁹¹ Диализные мембраны первого поколения, сделанные из купрофана или немодифицированной целлюлозы, характеризовались большей бионесовместимостью и были способны вызывать «реакцию на диализную мембрану», опосредуемую активацией комплемента, высвобождением провоспалительных маркеров и оксидативным стрессом, и клинически проявлялись острой гипотензией, вазодилатацией, лейкопенией, гипоксией и лихорадкой.⁶⁹²⁻⁶⁹⁷ Позднее были созданы модифицированные целлюлозные мембраны (с замещением гидроксильных групп) и синтетические мембраны, состоящие из полиакрилонитрила, полисульфона или поли(метил)метакрилата. Эти «биосовместимые» (или менее бионесовместимые) мембраны в меньшей степени вызывают активацию комплемента и цитокинов, уменьшают оксидативный стресс.^{697,698} Недавние исследования продемонстрировали, что в развитии феномена бионесовместимости также играет роль активация тромбоцитов.⁶⁹⁸⁻⁷⁰¹ Другое свойство мембраны, имеющее клиническое значение – проницаемость. Различают низкопроницаемые (low-flux) и высокопроницаемые (high-flux) мембраны, в последних больше размер пор, что, следовательно, позволяет удалять более крупные молекулы растворенных веществ. Вопрос, имеет ли клиническое значение бионесовместимость или проницаемость мембран при ОПП, стал предметом многих клинических исследований. Недавний мета-анализ 10 рандомизированных и квази-рандомизированных контролируемых исследований, включавший 1100 больных, не продемонстрировал каких-либо преимуществ биосовместимых или высокопроницаемых мембран.⁷⁰² Следует отметить, что авторы включили модифицированные целлюлозные мембраны в группу бионесовместимых мембран, в то время как другие исследователи рассматривают мембраны из модифицированной целлюлозы как биосовместимые. При сравнении синтетических мембран с купрофановыми обнаружена тенденция к более низкой смертности при использовании синтетических мембран. Однако в этом мета-анализе не оценивали нежелательные явления в результате применения различных мембран, имеющие непосредственную временную связь с их использованием, например, острую гипотензию или лихорадку. Таким образом, мы согласны с заключением авторов, что допустимо использование и биосовместимых мембран, и мембран из модифицированного ацетата целлюлозы.

В недавних наблюдениях выявлены специфические потенциальные побочные эффекты при использовании диализных мембран определенного типа. При начале ПЗПТ с использованием мембраны AN-69 без покрытия наблюдался синдром высвобождения брадикинина,⁷⁰³ который характеризуется развитием острой гипотензии и застоя крови в легких. Синдром, как правило, самоограничивающийся и рН-зависимый и, следовательно, наиболее выражен у больных с тяжелым ацидозом. Заполнение контура консервированной кровью (для которой характерен ацидоз и которая содержит большое количество цитрата, индуцирующего гипокальциемию)

также может вызвать синдром высвобождения брадикинина. Были предложены многочисленные мероприятия по предотвращению развития или уменьшения выраженности данного синдрома, в том числе гемофильтрация с нулевым балансом, чтобы нормализовать уровни кальция и рН в консервированной крови,⁷⁰⁴ или шунтирование, когда предназначенная для заполнения контура консервированная кровь вводится больному, а не в контур, в то время как кровь пациента заливается в контур после удаления из него раствора хлорида натрия.⁷⁰⁵ Наконец, описана форма синдрома высвобождения брадикинина у больных, принимающих и-АПФ и получающие ИГД с использованием мембраны AN-69,⁷⁰⁶⁻⁷⁰⁸ поскольку и-АПФ предотвращают инактивацию брадикинина и таким образом пролонгируют гипертензивную реакцию, возникающую когда «кислая» кровь контактирует с мембраной AN-69. Однако другие исследователи сомневаются в возможности такого взаимодействия.^{704,705} Тем не менее, клиницисты должны знать о вероятности развития синдрома высвобождения брадикинина при использовании для ЗПТ мембраны AN-69 без покрытия, особенно у больных с ацидозом или получающих и- АПФ. Нейтрализация электроотрицательности мембраны AN-69 с помощью покрытия из полиэтиленimina достоверно уменьшает высвобождение брадикинина.⁷⁰⁹

Способны ли обычные диализные мембраны влиять на клинические исходы при сепсисе за счет удаления медиаторов воспаления, по-прежнему очень спорно. До получения новых доказательств применение ЗПТ для лечения сепсиса следует рассматривать как экспериментальное.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния высокопроницаемых мембран на клиренс «средних молекул» и/или мембранной абсорбции на исход у больных при сепсисе.
- Группу сравнения должны составлять больные с сепсисом, которым не проводилась экстракорпоральная терапия (в отсутствие ОПП) или проводилась традиционная ЗПТ (при наличии ОПП).
- Потенциальное влияние диализной мембраны (материал, проницаемость и др.) на результаты лечения у больных с ОПП остается неясным из-за относительно небольших размеров исследований. Было бы полезно провести крупные исследования по сравнению различных диализных мембран и результатов лечения (в том числе выживаемости, восстановления функции почек и потреблению медикаментов и услуг здравоохранения).

Глава 5.6: Методы заместительной почечной терапии при ОПП

Представления об оптимальном методе ЗПТ у больных с ОПП неоднозначны. В современной клинической практике выбор начального метода ЗПТ, прежде всего, основывается на доступности, наличии опыта применения, особенностей проводимого специфического лечения и состоянии гемодинамики пациента. Переход с ПЗПТ на ИГД (и наоборот) происходит довольно часто и зависит в первую очередь от состояния гемодинамики и наличия нарушений коагуляции у пациента. Опыт применения ПД при ОПП невелик, исключения составляют дети и пациенты из регионов с ограниченным финансированием.

5.6.1: Следует использовать продленную и интермиттирующую ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП. (нет степени)

ОБОСНОВАНИЕ

Современные методы ЗПТ при ОПП включают ИГД, ПЗПТ и ПД. Обзор различных методов ЗПТ и их наиболее используемые характеристики представлены в Таблице 21.

С момента внедрения ПЗПТ в клиническую практику в начале 1980-х гг., ее применение у больных в критическом состоянии постоянно расширялось.⁷¹⁰⁻⁷¹² Теоретическими преимуществами ПЗПТ по сравнению с ИГД являются более медленное удаление жидкости, обеспечивающее большую стабильность гемодинамики и лучший контроль водного статуса, более медленное изменение концентраций растворенных веществ, позволяющее избежать значительных колебаний их уровней и перемещения жидкости (в том числе, снизить риск развития [усугубления] отека мозга), большая гибкость (позволяет адаптировать лечение к потребностям больного в любое время) и возможность использовать относительно простые и удобные в эксплуатации аппараты (позволяющие среднему медицинскому персоналу ОИТ следить за процессом лечения). К недостаткам относят необходимость иммобилизации, постоянную антикоагуляцию, риск гипотермии и, в некоторых случаях, высокую стоимость. Основные преимущества ИГД по сравнению с ПЗПТ: быстрое удаление токсинов и ограниченная продолжительность сеанса, оставляющая время на диагностические и лечебные процедуры. Таким образом, ИГД предпочтительнее проводить в ситуациях, когда необходимо быстро удалить растворенные вещества малого размера (например, при тяжелой гиперкалиемии, при некоторых отравлениях, синдроме распада опухоли). Гибридные методы, например, ПНПГД, могут обладать рядом преимуществ как ИГД, так и ПЗПТ при отсутствии их недостатков (Таблица 22).

Таблица 21. Общие характеристики различных видов ЗПТ при ОПП (для пациента с массой тела 70 кг)

	МПУФ	ПВВГФ	ПВВГД	ПВВГДФ	ПД	ПНПГД	ИГД
Скорость кровотока (мл/мин)	100-200	150-250	150-250	150-250	–	100-300	200-300
Преобладающий вид транспорта растворенных веществ	конвекция	конвекция	диффузия	диффузия + конвекция	диффузия	диффузия	диффузия
Скорость удаления ультрафильтрата (мл/ч)	100-300	1500-2000	варьирует	1000-1500	варьирует	варьирует	варьирует
Скорость диализата (мл/ч)	0	0	1500-2000	1000-1500	1-2 л на процедуру	100-300 мл/мин	300-500 мл/мин
Объем эффлюэнта (л/сут)	2-8	36-48	36-48	36-72	24-48	–	–
Скорость, замещающая жидкость для «нулевого баланса» (мл/ч)	0	1500-2000	0	1000-1500	0	0	0
Клиренс мочевины (мл/мин)	1-5	25-33	25-33	25-33	варьирует	80-90	варьирует

ПВВГФ – продленная вено-венозная гемофильтрация; ПВВГД – продленный вено-венозный гемодиализ; ПВВГДФ – продленная вено-венозная гемодиализация; ИГД – интермиттирующий гемодиализ; «–» – не применимо для данного вида ЗПТ; ПД – перитонеальный диализ; МПУФ – медленная продолжительная ультрафильтрация; ПНПГД – продленный низкотоочный гемодиализ.

Таблица 22. Теоретические преимущества и недостатки ПЗПТ, ИГД, ПНПГД и ПД

Метод	Возможная клиническая ситуация при ОПП	Преимущества	Недостатки
ИГД	Стабильная гемодинамика	Быстрое удаление токсинов и низкомолекулярных веществ Освобождает время для диагностики и лечебных мероприятий Уменьшает продолжительность антикоагуляции Дешевле, чем ПЗПТ	Развитие гипотензии при быстром удалении жидкости Развитие дизэквилибриум-синдрома с риском отека мозга Более сложен и трудоемок технически
ПЗПТ	Нестабильность гемодинамики Больные с риском повышения внутричерепного давления	Продолжительное удаление токсинов Стабильность гемодинамики Простой контроль водного баланса Не вызывает повышения внутричерепного давления Аппарат прост в применении	Медленный клиренс токсинов Необходимость длительной антикоагуляции Иммобилизация пациента Гипотермия Высокая стоимость
ПНПГД	Нестабильность гемодинамики	Более медленное удаление жидкости и растворенных веществ Стабильность гемодинамики Освобождает время для диагностики и лечебных мероприятий Уменьшает продолжительность антикоагуляции	Медленный клиренс токсинов Более сложен и трудоемок технически
ПД	Нестабильность гемодинамики Нарушения коагуляции Проблемы с сосудистым доступом Больные с риском повышения внутричерепного давления Регион с недостаточным финансированием	Не сложен технически Стабильность гемодинамики Не требуется антикоагуляция Не требуется сосудистый доступ Низкая стоимость Постепенное удаление токсинов	Недостаточный клиренс у больных с гиперкатаболизмом Потеря белка Невозможно контролировать скорость удаления жидкости Риск перитонита Гипергликемия Не должно быть повреждений в брюшной полости Нарушает подвижность диафрагмы, возможны респираторные нарушения

ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия; ИГД – интермиттирующий гемодиализ; ПД – перитонеальный гемодиализ; ПНПГД – продленный низкопоточный гемодиализ

Сравнению применения ПЗПТ с ИГД у больных с ОПП посвящено несколько РКИ. Наиболее полный мета-анализ, выполненный специалистами Кокрановской Группы, включал 15 РКИ с участием 1550 больных с ОПП. Его результаты свидетельствуют об отсутствии у больных в критическом состоянии, леченных ПЗПТ и ИГД, различий во внутрибольничной летальности (ОР 1,01; 95% ДИ 0,92-1,12; $n=1245$), смертности в ОИТ (ОР 1,06; 95% ДИ 0,90-1,26; $n=515$), сроках госпитализации (среднее отклонение -6,1; 95% ДИ -26,45 до -14,25; $n=25$) и частоте восстановления функции почек (отсутствие потребности в диализной терапии при выписке) у выживших (ОР 0,99; 95% ДИ 0,92-1,07; $n=161$).⁷¹³ Сопоставимые результаты были получены в других мета-анализах.^{714,715} В отдельных исследованиях использовались разные определения ОПП, а их статистическая мощность была недостаточной. Из большинства исследований исключались больные с гипотензией или те, у которых требовались значительные усилия для улучшения гемодинамической переносимости ИГД. Кроме того, интерпретацию результатов затрудняла высокая частота переходов от одного вида терапии к другому. В некоторых исследованиях ИГД проводили с использованием бионесовместимых мембран, и отсутствовала стандартизация по лечебной дозе. Подобные результаты были получены и в последующем РКИ, не включенном в Кокрановский мета-анализ.⁷¹⁶ По данным двух недавних исследований, проведенных в одном географическом регионе, расходы на ИГД были ниже, чем на ПЗПТ.^{717,718} Однако анализ величины затрат в многоцентровом, международном наблюдательном исследовании показал существенную гетерогенность расходов на ИГД и ПЗПТ, в связи с чем был сделан вывод что любой из методов может быть более или менее

дорогостоящим в зависимости от местной практики.⁷¹⁹

Некоторые крупные наблюдательные исследования, включавшие всех больных, находящихся на ЗПТ, свидетельствуют, что ПЗПТ является независимым предиктором восстановления функции почек у выживших.⁷²⁰⁻⁷²² Этих данных, однако, недостаточно, чтобы полностью объяснить влияние выбора вида терапии на данный исход. Для освещения этой проблемы необходимы соответствующим образом организованные проспективные исследования.

Таким образом, ни один из методов ЗПТ не является «идеальным» для больных с ОПП. Клиницисты должны помнить обо всех достоинствах и недостатках различных методов ЗПТ и выбирать вид ЗПТ с учетом индивидуальных и, возможно, меняющихся потребностей своих пациентов. Помимо индивидуальных характеристик больных, важными детерминантами окончательного выбора могут быть имеющийся опыт и средства.

5.6.2: У пациентов с нестабильной гемодинамикой мы предлагаем отдавать предпочтение ПЗПТ, а не стандартным интермиттирующим методикам ЗПТ. (2В)

ОБОСНОВАНИЕ

У больных в критическом состоянии с выраженной нестабильностью гемодинамики многие клиницисты предпочитают проводить ПЗПТ, поскольку она характеризуется лучшей гемодинамической толерантностью благодаря низкой скорости удаления жидкости и отсутствию перемещения жидкости, которое происходит при быстром выведении растворенных веществ. В Кокрановском мета-анализе не выявлено различий в числе больных с нестабильностью (отсутствует четкое определение) гемодинамики (ОР 0,48; 95% ДИ 0,10-2,28; n = 205) или с гипотензией (определения варьируют) (ДИ 0,92; 95% ДИ 0,72-1,16; n = 514). С другой стороны, при ПЗПТ среднее артериальное давление к концу процедуры было значительно выше (среднее отклонение 5,35; 95% ДИ 1,41-9,29; n = 112), а число пациентов, нуждающихся в более интенсивной вазопрессорной терапии, значительно ниже (ОР 0,49; 95% ДИ 0,27-0,87; n=149) по сравнению с ИГД.⁷¹³ В целом количество больных, у которых оценивали гемодинамическую толерантность при ЗПТ, остается ограниченным, кроме того, ни в одном РКИ специально не изучали воздействие различных видов ЗПТ на пациентов в шоковом состоянии.

Продленный низкопоточный гемодиализ (ПНПГД) был предложен в качестве альтернативы другим вариантам ЗПТ; его применение во многих центрах по всему миру определяется соображениями логистики. В недавнем обзоре⁷²³ обобщены результаты нескольких исследований, посвященных ПНПГД, и подробно обсуждаются технические аспекты данного вида диализной терапии. Однако рандомизированные исследования, сравнивающие ИГД с ПНПГД не проводились. Кроме того, клинический опыт применения ПНПГД гораздо более ограничен по сравнению с опытом в отношении ПЗПТ, и существуют лишь единичные сравнительные исследования ПНПГД и ПЗПТ. В первом небольшом исследовании с участием 39 больных с ОПП не обнаружено ни различий в гемодинамических показателях, ни меньшей потребности в антикоагуляции при ПНПГД в сравнении с ПЗПТ.⁷²⁴ В исследовании, проведенном в Австралии на еще меньшей выборке, контроль уровней мочевины, креатинина, электролитов не отличался, но в группе ПЗПТ достигалась лучшая коррекция ацидоза и реже развивалась гипотензия в течение первых часов после начала процедуры.^{725,726} В недавнем международном ретроспективном анализе оценивали смертность в трех ОИТ общего профиля, где ПНПГД пришел на смену ПЗПТ как основной вид диализной терапии. Эта смена метода не сопровождалась изменением уровня смертности.⁷²⁷ Кроме того, Fieghen и соавт.⁷²⁸ оценили относительную гемодинамическую толерантность ПНПГД и ПЗПТ у больных с ОПП в критическом состоянии. В этом исследовании также оценивали применимость ПНПГД в сравнении с ПЗПТ и ИГД. В относительно небольшой когорте больных в критическом состоянии с ОПП (находящихся в 4-х ОИТ) 30 пациентов получали ПЗПТ, 13 – ПНПГД и 34 – ИГД. Нарушения гемодинамики наблюдались во время 22 (56,4%) сеансов ПНПГД и 43 (50,0%)

сеансов ПЗПТ ($P=0,51$). При многофакторном анализе, в котором учитывались кластеры повторных процедур у одного и того же больного, ОШ для риска возникновения нестабильности гемодинамики по время проведения ПНПГД составило 1,2(95% ДИ 0,58-2,47) по сравнению с ПЗПТ. Значительные перерывы в сеансах наблюдались в 16 (16,3%), 30 (34,9%) у 11 (28,2%) случаев ИГД, ПЗПТ и ПНПГД соответственно. На основании результатов этого исследования был сделан вывод, что у больных с ОПП в критическом состоянии проведение ПНПГД допустимо и обеспечивает контроль гемодинамики, сопоставимый с ПЗПТ.

Таким образом, при нестабильности гемодинамики у больных с ОПП предпочтительнее проведение ПЗПТ, чем ИГД. Проведение ПНПГД у больных с ОПП и нестабильной гемодинамикой также допускается (когда недоступны другие виды ПЗПТ), но данные о сравнительной эффективности и негативном влиянии этого метода ограничены. После стабилизации показателей гемодинамики можно перейти на стандартный режим ИГД.

5.6.3: Мы предлагаем использовать ПЗПТ (предпочтительней, чем интермиттирующие методики ЗПТ) у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отека головного мозга. (2B)

ОБОСНОВАНИЕ

У больных с острым повреждением головного мозга проведение ИГД может усугубить неврологические нарушения за счет изменения церебрального перфузионного давления. Это происходит в результате снижения среднего артериального давления (индуцированная диализом гипотензия) или нарастания отека мозга и внутричерепного давления (дизэквилибриум синдром) и ставит под угрозу возможность восстановления неврологического статуса. Дизэквилибриум синдром (синдром нарушенного равновесия) развивается при быстром снижении концентрации растворенных веществ в крови, приводящем к перемещению жидкости внутрь клеток. Медленное удаление растворенных веществ, что, например, происходит при ПЗПТ, позволяет избежать развития гипотензии и дисэквилибриум-синдрома.⁷²⁹ Действительно, в небольших наблюдательных исследованиях и в описаниях клинических случаев сообщалось, что у больных, которым проводилось мониторирование внутричерепного давления, при проведении ИГД внутричерепное давление повышалось.⁷³⁰⁻⁷³¹ В работе Ronco и соавт.,⁷³² оценивавших плотность вещества головного мозга при КТ, показано, что после ИГД степень гидратации головного мозга увеличивалась, тогда как после ПЗПТ такие изменения отсутствовали.

Протоколы для снижения гемодинамической нестабильности при интермиттирующем режиме ЗПТ

Интрадиализная гипотензия – основная проблема, возникающая при проведении ЗПТ у больных с ОПП, ограничивающая эффективность процедуры и увеличивающая количество осложнений. Любопытно, что эта столь важная клиническая проблема изучалась лишь в нескольких исследованиях. Paganini и соавт.⁷³³ в рандомизированном перекрестном контролируемом исследовании в небольшой выборке больных с ОПП ($n=10$) сравнивали два разных протокола ЗПТ: 1) со стабильной концентрацией натрия в диализате (140 мEq) и фиксированной скоростью ультрафильтрации и 2) с изменяемой концентрацией натрия (от 160 до 140 мEq) и варьируемой скоростью ультрафильтрации (50% в течение первой трети диализной терапии и 50% в течение оставшегося времени). При проведении ЗПТ по протоколу с изменяемыми уровнями натрия и скоростью ультрафильтрации достигалась большая стабильность гемодинамики, требовалось меньше вмешательств и относительные изменения объема крови были меньше, несмотря на более высокую скорость ультрафильтрации.

Schortgen и соавт.⁷³⁴ оценили эффекты применения специальных рекомендаций по улучшению гемодинамической толерантности ИГД. Практический алгоритм включал заполнение диализного контура физиологическим раствором, установление концентрации

натрия в диализирующем растворе на уровне 145 мЭкв/л, отмену вазодилататоров и установку температуры диализирующего раствора ниже 37 °С. Всего у 76 пациентов было проведено 289 процедур ЗПТ, группу сравнения составил исторический контроль (248 сеансов ЗПТ у 45 больных). Гемодинамическая толерантность была выше у больных, получавших терапию в соответствии с протоколом: у них реже возникали перепады систолического АД до и во время проведения ЗПТ, а также эпизоды гипотензии и потребность в терапевтических вмешательствах. Следование рекомендациям не влияло на смертность в ОИТ, однако общая частота летальных исходов была достоверно ниже, чем это прогнозировалось на основании тяжести заболевания у пациентов, леченных по протоколу, но не в группе исторического контроля. Продолжительность пребывания в ОИТ также оказалась ниже у выживших больных, леченных по протоколу, по сравнению с историческим контролем.

Перитонеальный диализ

В развивающихся странах внедрение методов ПЗПТ привело к существенному снижению применения ПД для лечения ОПП. ПД при ОПП применяется в основном в педиатрии и в регионах с ограниченным финансированием, поскольку этот метод прост в использовании, относительно недорог и требует минимального развития инфраструктуры. Другое преимущество ПД заключается в отсутствии необходимости создания сосудистого доступа и проведения антикоагуляции, кроме того, при ПД не возникает дисэквилибриум-синдром и выше гемодинамическая толерантность по сравнению с ИГД. К недостаткам относят низкую общую эффективность (особенно у больных с гипоперфузией внутренних органов или получающих вазопрессоры), риск потери белков, отсутствие возможности прогнозировать степень удаления растворенных веществ и жидкости, необходимость наличия интактной брюшной полости, риск перитонита, ограничение подвижности диафрагмы, приводящее к вентилиционным нарушениям, и колебания уровней глюкозы в крови. Современное развитие метода ПД (использование гибких катетеров и катетеров с манжетками, автоматических циклеров, а также постоянного проточного ПД) увеличили его шансы стать приемлемой альтернативой другим видам ЗПТ при ОПП,⁷³⁵⁻⁷³⁷ но прямых сравнительных исследований эффективности очень мало. Первые сообщения о применении ПД при ОПП получены главным образом из неконтролируемых наблюдательных исследований. Только в двух относительно современных рандомизированных исследованиях ПД сравнивали с другими видами ЗПТ при ОПП. Phu и соавт. рандомизировали 70 больных с ОПП при сепсисе к проведению ПД или продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) и обнаружили, что при ПВВГФ выживаемость выше. Однако ПД, по-видимому, не соответствовал современным требованиям: использовались жесткие катетеры, производился ручной обмен через открытый дренаж и применялся ацетатный буферный раствор.⁷³⁸ Во втором исследовании, в котором сравнивали ежедневный ИГД с ПД с введением больших объемов (с помощью катетера Тенкхоффа и аппарата-циклера), различия в выживаемости или частоте восстановления функции почек отсутствовали. Длительность ЗПТ была достоверно ниже в группе ПД (Таблица 35 Приложения).⁷³⁹ Однако это исследование было опубликовано в нерецензируемом журнале, и отсутствовало четкое описание процесса рандомизации. Современные показания к ПД у больных с ОПП могут включать нарушения гемостаза, нестабильность гемодинамики и трудности при создании сосудистого доступа. Крайне высокий катаболизм, тяжелая дыхательная недостаточность, тяжелая кишечная непроходимость, повышенное внутрибрюшное давление, недавно перенесенная операция на брюшной полости и диафрагмальные плевро-перитонеальные свищи являются противопоказаниями к ПД.

Педиатрические аспекты

Выбор метода ЗПТ у детей с ОПП во многом определяется теми же принципами, что и у взрослых. Однако поскольку тяжелое ОПП у детей возникает реже, чем у взрослых (менее чем у 1% всех госпитализированных детей и только у 4,5% детей, госпитализированных в ОИТ⁷⁴¹), местная специфика и ограниченное финансирование могут оказывать большее влияние на

выбор метода «острой» ЗПТ у детей. Как отмечено ниже, каждый метод «острой» ЗПТ может успешно применяться у детей разного возраста и роста. Таким образом, за редкими исключениями, обусловленными наличием медицинских показаний и противопоказаний, в настоящее время нельзя рекомендовать преимущественное применение какого-то одного вида ЗПТ у детей. Каждая программа лечения требует оценки – какой метод оптимален и применим в конкретной ситуации.

Заместительная почечная терапия, представленная ИГД, ПД или ПЗПТ, в настоящее время является основой лечения детей с тяжелым ОПП. Широко варьирующие возраст и рост детей привносят в выбор метода ЗПТ соображения технического порядка. Учитывая малые размеры и соответственно небольшой объем крови у младенцев и маленьких детей, ПД может оказаться наименее технически сложным методом выбора. Однако технические преимущества, направленные на обеспечение заданного объема ультрафильтрации с волюметрическим контролем на аппаратах для ИГД и ПЗПТ, и одноразовые линии, контуры и диализаторы для детей разного размера сделали ИГД и ПЗПТ безопасными и применимыми для всех детей.^{570,742-744}

Переход от использования адаптированного оборудования для ПЗПТ к выпуску высокопоточных аппаратов с волюметрическим контролем, позволяющим обеспечить точную скорость ультрафильтрации, также способствовал изменению распространенности методов ЗПТ, используемых у детей в США. Адекватные скорости ультрафильтрации и кровотока критически важны при проведении ЗПТ у детей, поскольку объем экстракорпорального контура может вместить более 15% объема крови у маленьких детей, а небольшие колебания ультрафильтрации могут составить большой процент от общего содержания жидкости в организме маленьких детей. Опросы детских нефрологов в США свидетельствуют об увеличении использования ПЗПТ по сравнению с ПД как метода предпочтительного применения при ОПН у детей. В 1995 г. в качестве наиболее часто применяемого метода для первичного лечения ОПН 45% педиатрических диализных центров указали ПД и 18% – ПЗПТ. В 1999 г. ПД выбрали в 31% центров, а ПЗПТ – в 36%.⁷⁴⁵

В 1990-е годы выживаемость, стратифицированная по виду ЗПТ, была выше у детей, получающих ИГД (73-89%), по сравнению с детьми, находящимися на ПД (49-64%) или ПЗПТ (34-42%).^{545,746} Однако этот анализ не учитывал тяжести заболевания. Результаты последующих исследований свидетельствуют об улучшении выживаемости у детей при проведении ПЗПТ.^{543,544,546,570} Так, выживаемость детей с полиорганной недостаточностью, которым проводилась ПЗПТ, составила 50-70%. Несмотря на отсутствие РКИ, оценивающих влияние видов ПЗПТ на выживаемость, в проспективном когортном исследовании использование конвективных методов было ассоциировано с увеличением выживаемости у детей, перенесших трансплантацию стволовых клеток (59% vs. 27%, $P<0,05$).⁷⁴⁷

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимо проведение крупных РКИ по сравнению ПНПГД с другими методами ЗПТ у больных с ОПП. Эти исследования должны быть стандартизированы по используемым лечебным дозам, буферным растворам, мембранам, антикоагулянтам и срокам проведения.
- В проспективных рандомизированных исследованиях необходимо оценить эффекты различных методов ЗПТ в отношении отдаленной потребности в хроническом диализе и летальности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 35 Приложения: Сводная таблица РКИ, сравнивающих эффекты видов ЗПТ (продленных или интермиттирующих) при ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 5.7: Буферные растворы, используемые для заместительной почечной терапии у больных с ОПП

Одна из целей ПЗПТ – поддерживать нормальное или близкое к нормальному кислотно-основное состояние, предупреждая таким образом отрицательное воздействие ацидоза на деятельность сердечно-сосудистой системы и гормональный ответ. Способы коррекции ацидоза включают использование замещающих или диализирующих растворов, содержащих ацетатный, лактатный или бикарбонатный буфер. В некоторых центрах используют цитратную антикоагуляцию, и цитрат обеспечивает поступление анионных оснований в количестве, достаточном для коррекции метаболического ацидоза. Диализирующие растворы для ИГД изготавливаются в режиме «on-line» диализным аппаратом, который смешивает специальным образом очищенную водопроводную воду с электролитами. Диализат или замещающие растворы для ПЗПТ производятся промышленным путем или изготавливаются в больничных аптеках.

- 5.7.1: Мы предлагаем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП. (2C)**
- 5.7.2: Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком. (IB)**
- 5.7.3: Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и печеночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом. (2B)**

ОБОСНОВАНИЕ

Для коррекции метаболического ацидоза у пациентов с ОПП используют ацетатный, лактатный, бикарбонатный или цитратный буферные растворы. От применения ацетатного буфера в настоящее время практически полностью отказались из-за возникновения гемодинамической нестабильности и потери массы тела, вероятно, связанных с избыточной продукцией оксида азота и синтезом цитокинов.⁷⁴⁸ Цитрат, используемый для регионарной антикоагуляции в экстракорпоральном контуре, обладает ощелачивающим действием, и большинство больных, которым проводится цитратная антикоагуляция, не нуждаются в дополнительном введении буферных растворов в диализирующую или замещающую жидкости.

Первые растворы для гемофильтрации в качестве буфера содержали лактат. В физиологических условиях лактат метаболизируется, обеспечивая достаточную коррекцию ацидоза у большинства пациентов. Опрос в 34 ОИТ в Австралии показал, что 55% пациентов ОИТ с ОПП получали растворы, содержащие лактат.⁷¹⁰ Такие растворы в большинстве стран дешевле, чем растворы бикарбоната. Кроме того, бикарбонатные растворы более подвержены бактериальной контаминации и нестабильны в присутствии кальция и магния. Тем не менее, в последние годы бикарбонат стал популярным из-за опасений, что при полиорганной недостаточности лактат не сможет быстро метаболизироваться.⁷⁴⁹ Поскольку лактат является сильным анионом, замедление его инактивации может привести к нарастанию ацидоза, особенно если происходит потеря бикарбоната в экстракорпоральном контуре. Гиперлактатемия также была связана с нарушением функции и катаболизмом клеток вследствие снижения окислительно-восстановительного потенциала и способности к фосфорилированию.⁷⁵⁰ Кроме того, ятрогенное увеличение уровня лактата может привести к неправильной интерпретации клинической ситуации. Наиболее высокий риск «непереносимости лактата» характерен для больных с печеночной недостаточностью (нарушение выведения лактата) или с циркуляторным шоком (увеличенная продукция эндогенного лактата).

Существует лишь несколько надлежащим образом проведенных сравнительных

исследований по применению различных буферных растворов для ЗПТ у больных с ОПП, и в основном они включали ПЗПТ. Varenbrock и соавт.⁷⁵¹ рандомизировали 117 больных с ОПП к проведению ПЗПТ с замещающими растворами, содержащими лактатный или бикарбонатный буфер. При использовании раствора, содержащего бикарбонат, наблюдалась более полная коррекция ацидоза и более низкий уровень лактата. Частота развития гипотензии и других сердечно-сосудистых осложнений также была ниже в группе бикарбонатного буфера, однако в подгруппе у больных с сепсисом исходы достоверно не отличались (таблица 36 Приложения). Нерандомизированное поперечное исследование с участием 54 больных с полиорганной недостаточностью, получавших ПВВГДФ, подтвердило превосходство бикарбонатного буфера в отношении коррекции ацидоза и лучшей гемодинамической толерантности.⁷⁵² Однако в другом РКИ у 40 больных, леченных ПВВГФ, не обнаружено различий в гемодинамической толерантности, несмотря на более высокие уровни лактата в группе лактатного буфера.⁷⁵³ Подобные различия могут объясняться различиями в типологии больных по диагностически связанным группам (ДСГ).

В двух небольших проспективных рандомизированных перекрестных исследованиях, в которых сравнивали применение бикарбонатного и лактатного буферных растворов у больных ОПП, получающих ПВВГФ или ПВВГДФ, обнаружено повышение уровня лактата в сыворотке крови в группе лактатного буфера, наиболее выраженное у пациентов с печеночной недостаточностью.^{754,755} По данным наблюдательного исследования, включавшего 27 больных, переносимость лактата была снижена у больных с сопутствующими заболеваниями печени, получающих инотропные препараты, и у больных с исходным уровнем лактата в крови > 90,1 мг/дл (> 10 ммоль/л) и выраженным дефицитом оснований.⁷⁵⁶

Таким образом, использование бикарбонатного буфера в диализирующих или замещающих жидкостях у больных с ОПП приводит к лучшей коррекции ацидоза, более низкому уровню лактата и повышению гемодинамической толерантности. Этот эффект наиболее выражен у больных с циркуляторными нарушениями или нарушением функции печени.

Таблица 23. Микробиологические стандарты качества различных регуляторных органов

	ANSI/AAMI/ISO ⁷⁶³⁻⁷⁶⁵	Рекомендации ERA-EDTA ^{765a}
Вода для диализа		
Бактерии (КОЕ/мл)	<100 (уровень действия 50)	<100
Эндотоксин (ЕЭ/мл)	<0,5	<0,25
Диализат		
Бактерии (КОЕ/мл)	<100 (уровень действия 50)	<100
Эндотоксин (ЕЭ/мл)	< 0,5	<0,25
Ультраочищенный диализат		
Бактерии (КОЕ/мл)	< 0,1	<0,1
Эндотоксин (ЕЭ/мл)	<0,03	<0,03
Замещающий раствор для инфузии		
Бактерии (КОЕ/мл)	Стерильно	<10 ⁻⁶
Эндотоксин (ЕЭ/мл)	Не определяются	<0,03

AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) – Американская ассоциация производителей медицинских инструментов; ANSI (American National Standards Institute) – Американский национальный институт стандартов; КОЕ – колониеобразующие единицы; ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) – Европейская ассоциация нефрологии, диализа и трансплантации; ЕЭ – единица эндотоксина; ISO (International Organization for Standardization) – Международная организация по стандартизации.

5.7.4: Мы рекомендуем, чтобы диализирующий раствор и замещающая жидкость для пациентов с ОПП отвечали, как минимум, стандартам Американской ассоциации производителей медицинских инструментов (AAMI) в отношении уровня бактериальной контаминации и содержания эндотоксинов. (IV)

ОБОСНОВАНИЕ

Замещающая жидкость для ГФ или ИГД вводится непосредственно в кровоток пациента и должна быть стерильна. Главным потенциальным достижением при «острой» ЗПТ, позволяющим снизить стоимость и устранить необходимость в хранении растворов, является приготовление замещающих растворов в режиме «on-line», что достигается прохождением воды и/или диализата через 2 или 3 ультрафильтра до начала инфузии.^{757,758} Приготовление замещающих растворов «on-line» пока не одобрено FDA или регуляторными органами в странах Европы.

При традиционном ИГД используют нестерильный диализат, поскольку отсутствует прямой контакт между диализатом и кровью. Однако при использовании высокопроницаемых мембран снижение давления со стороны крови на выходе из диализатора может приводить к обратной фильтрации диализата в кровь,⁷⁵⁹ увеличивая возможность воздействия эндотоксинов или других загрязняющих примесей. Два исследования подтвердили наличие микробной контаминации растворов (приготовленных местно или промышленного производства) и контура при ПЗПТ.^{760,761} Диализирующие растворы для ПЗПТ должны предварительно проходить тонкую очистку и как минимум соответствовать стандартам качества воды для диализа и диализирующих растворов, которые в разных странах могут отличаться (Таблица 23).⁷⁶²

Наконец, Международное Общество по Стандартизации готовит к изданию Международные стандарты качества диализирующих жидкостей. Пока Международные стандарты отсутствуют, мы рекомендуем, чтобы диализирующие и замещающие жидкости у больных с ОПП отвечали как минимум стандартам Американской Ассоциации Производителей Медицинских Инструментов (ААМІ) в отношении уровня бактериальной контаминации и содержания эндотоксинов. Если местные стандарты превосходят стандарты ААМІ, необходимо следовать местным стандартам (Таблица 23).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния изготовленных «on-line» замещающих растворов для ИГД на клинические исходы (частоту развития сепсиса, восстановления функции почек, летальных исходов) у больных с ОПП, нуждающихся в ЗПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 36 Приложения: Сводная таблица РКИ, сравнивающих эффекты применения бикарбонатного и лактатного буферных растворов в качестве замещающих жидкостей во время ПВВГФ при ацидозе у больных с ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

Глава 5.8: Доза заместительной почечной терапии при ОПП

Первое сообщение о ЗПТ при ОПП было опубликовано в 1965 г.⁷⁶⁶ Несмотря на более чем 60-летний опыт клинического применения и научных исследований, отсутствует единое мнение о наилучших способах измерения и определения составляющих оптимальной дозы ЗПТ при ОПП. Действительно, из пяти вопросов, которые группа Международных экспертов по проведению ЗПТ при ОПП считала наиболее релевантными, три вопроса касались дозы ЗПТ.⁷⁶⁷

Методы, используемые для определения дозы ЗПТ при ОПП, имеют ряд ограничений и в отдельных популяциях не полностью валидированы. В первых одноцентровых исследованиях по оценке эффектов дозы ЗПТ при ОПП были получены неоднозначные результаты.^{531,768-772}

Принимая во внимание сложность клинической ситуации при ОПП, доза ЗПТ *per se* может мало влиять на смертность у больных с очень высоким или очень низким шансом выжить, но может иметь большое значение у пациентов с промежуточной тяжестью состояния.⁷⁷³ Кроме того, возможно, что доза и сроки начала ЗПТ тесно взаимосвязаны, т.е. высокая доза ЗПТ может оказаться неэффективной при позднем начале диализа, или раннее начало ЗПТ может не изменить исход, если доза не оптимальна. На сегодняшний день одновременно обе переменные оценивали только в одном небольшом РКИ.⁵³¹

5.8.1: Планируемая обеспеченная доза ЗПТ должна быть рассчитана перед каждым сеансом. (нет степени). Мы рекомендуем регулярно оценивать реально обеспеченную дозу ЗПТ и вносить соответствующие коррективы в расчеты режима лечения. (IV)

5.8.2: Режимы ЗПТ должны обеспечивать такую коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать нуждам пациентов. (нет градации).

ОБОСНОВАНИЕ

Понимание того, какое вмешательство и в каком объеме необходимо и в реальности имеет место, является неотъемлемым условием надлежащей медицинской практики. Однако в недавних опросах неутешительно низкое число врачей сообщили, что знают или рассчитывают дозу ЗПТ при ОПП.⁷⁷⁴

Несмотря на то, что показатель Kt/V (по мочеvine) широко используется для оценки дозы ЗПТ при ХБП, ряд серьезных недостатков ограничивает его применение при ОПП. У пациентов с ОПП наблюдается нестабильность метаболических показателей со значительными колебаниями продукции мочевины. Кроме того, при ОПП объем распределения мочевины, по-видимому, превышает общее количество воды в организме.⁷⁷⁵ Разные способы измерения Kt/V у больных с ОПП давали сильно различающиеся результаты.⁷⁷⁶ В то же время, выбор в качестве показателя дозы диализа целевого уровня мочевины очень произволен, поскольку уровень мочевины зависит от ряда внепочечных факторов, например, этнической принадлежности, возраста, пола, питания, наличия заболеваний печени, сепсиса, повреждения мышц, приема определенных препаратов и т.п.

В нескольких клинических исследованиях показано, что при ОПП реально обеспеченная доза ЗПТ часто ниже назначенной и даже ниже рекомендованной минимальной дозы при ХБП.^{771,773,776-778} Адекватному обеспечению дозы препятствовали нестабильность гемодинамики, размер больного, проблемы с доступом, технические трудности, необходимость транспортировки больных и преждевременное тромбирование фильтра.

В исследованиях по оценке дозы ПЗПТ в качестве показателя дозы использовали объем эффлюэнта с поправкой на массу тела больного и продолжительность процедуры. Однако на фактический объем эффлюэнта будут влиять перерывы в ПЗПТ, кроме того, объем эффлюэнта будет превышать фактическую дозу при использовании режима преддилюции или при уменьшении проницаемости мембраны по время процедуры. Таким образом, у больных с ОПП необходимо очень тщательно проверять, обеспечивается ли назначенная доза ЗПТ фактически.

При неадекватной дозе диализа следует рассматривать увеличение размера фильтра, времени диализа, скорости кровотока, скорости потока диализата и/или скорости оттока эффлюэнта.

При определении дозы ЗПТ, помимо клиренса «малых» молекул растворенных веществ, необходимо в качестве возможных составляющих оптимальной дозы ЗПТ учитывать и другие параметры, в том числе, водный баланс, кислотно-основное состояние, электролитный состав и питание. Фактически, положительный водный баланс, очевидно, является независимым фактором риска смертности у больных с ОПП.⁸³

5.8.3: Мы рекомендуем обеспеченную дозу Kt/V – 3,9 в неделю для интермиттирующих или продленных режимов ЗПТ у пациентов с ОПП. (1A).

5.8.4: Мы рекомендуем при проведении ПЗПТ у пациентов с ОПП стремиться достигать обеспеченного объема эффлюэнта 20-25 мл/кг/час (1A), для чего на практике необходимо назначение большего расчетного объема эффлюэнта. (нет степени).

ОБОСНОВАНИЕ

Дозу ИГД при ОПП оценивали в трех РКИ (Таблицы 37 и 38 Приложения). Schiffл и соавт.⁷⁷¹ сравнили ежедневный ИГД с ИГД через день у 146 пациентов ОИТ с ОПП. ЗПТ начинали при довольно высоких значениях SCr (более 4,5 мг/дл [398 мкмоль/л]) и азота мочевины в крови (примерно 90 мг/дл [32,1 ммоль/л мочевины]). В группе ежедневного ИГД еженедельная обеспеченная доза Kt/V была почти в два раза выше, чем в группе альтернирующего ИГД ($5,8 \pm 0,6$ vs. $3 \pm 0,6$ соответственно). При ежедневном ИГД была ниже смертность (28% vs. 46%, $P=0,01$) и быстрее восстанавливалась функция почек (через 9 ± 2 vs. 16 ± 6 дней, $P=0,001$) по сравнению с ИГД через день. Основными недостатками исследования были несоответствующим образом проведенная рандомизация, «очень низкая доза» в контрольной группе (фактически даже меньше, чем рекомендовано при ХБП). Кроме того, в данном исследовании общая смертность (34%) была ниже, чем в других исследованиях в этой популяции, свидетельствуя о том, что эти результаты нельзя обобщать. Более того, при проведении ИГД в альтернирующем режиме наблюдались достоверные различия в объеме удаленной жидкости и частоте ассоциированной с диализом гипотензии, это говорит о том, что наряду с контролем концентрации растворенных веществ, на исходы могут влиять другие факторы.

Исследование группы по Острой Почечной Недостаточности Национального Института Здравоохранения по Делах Ветеранов (Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network – ARFTN)⁵⁶³ представляло собой РКИ по оценке влияния эффектов интенсивной и менее интенсивной ЗПТ у 1124 пациентов ОИТ с ОПП из 27 центров. В каждой группе рандомизации больных переводили с ИГД на ПЗПТ или ПНПГД в зависимости от состояния гемодинамики, что отражало обычную клиническую практику в США. Для интермиттирующих методов назначенная доза Kt/V составляла 1,4 при средней обеспеченной дозе Kt/V – 1,3; ИГД проводился 3 (менее интенсивная терапия) или 6 (более интенсивная терапия) раз в неделю. Следовательно, в группе интенсивного ИГД Kt/V составила примерно 6,5 в неделю, а в группе менее интенсивного ИГД – 3,9 в неделю. 60-дневная летальность была одинаковой в обеих группах (53,6% и 51,5%, соответственно), как и процент больных, у которых восстановилась функция почек (15,4% и 18,4%, соответственно). Недостатками этого исследования были преимущественное включение мужчин и нестандартизированное время начала ЗПТ. Кроме того, при более интенсивном ИГД чаще развивались гипотензия и электролитные нарушения. Как и при хроническом диализе, отсутствие контроля Kt/V при остром ИГД приводит к синдрому «недодиализа». В исследовании ARFTN при первом сеансе ИГД средняя обеспеченная доза Kt/V составила 1,1, при назначенной – 1,4.

В исследовании Hannover Dialysis Outcome Study⁷⁶⁸ 148 пациентов с ОПП в ОИТ были рандомизировали по различным дозам ПНПГД: стандартной, обеспечивающей уровень мочевины в пределах 120-150 мг/дл (20-25 ммоль/л), и интенсивной, с поддержанием уровня мочевины в крови < 90 мг/дл (<15 ммоль/л). Были включены пациенты с SCr около 3 мг/дл (265

мкмоль/л) и уровнем мочевины – 60 мг/дл (10 ммоль/л). Средняя концентрация мочевины в крови сохранялась на уровне 68 ± 24 мг/дл ($11,3 \pm 4$ ммоль/л) при интенсивной ПНПГД и 114 ± 36 мг/дл (19 ± 6 ммоль/л) в группе стандартной терапии. Отсутствовали достоверные различия в 28-дневной летальности в группах (38,7% и 44,4%, соответственно) и частоте восстановления функции почек у выживших к 28 дню (63% и 60%, соответственно).

При ХБП анализ исследования National Cooperative Dialysis, проведенный Gotch и Sargent⁷⁷⁹ показал, что выживаемость может увеличиваться при увеличении Kt/V до 1,0-1,2. Анализ крупной базы данных, включавший 2311 больных, получающих ИГД по программе Medicare, также обнаружил тесную ассоциацию между обеспеченной дозой диализа и летальностью, при этом у пациентов с ХБП при каждом повышении обеспеченной дозы Kt/V на 0,1 наблюдалось снижение риска смерти на 7%. Однако при увеличении Kt/V выше 1,3 дальнейшего снижения летальности не происходило.⁷⁸⁰ В исследовании НЕМО (крупном РКИ, в котором сравнивали две разные дозы диализа при ХБП) также отсутствовало дальнейшее снижение частоты смертности при достижении «равновесной» дозы Kt/V, равной 1,43, в сравнении с дозой Kt/V, равной 1,16.⁷⁸¹ Если мы предполагаем, что больные с ОПП должны получить ту же дозу диализа, что и пациенты с ХБП, по-видимому, обосновано рекомендовать разовую дозу Kt/V, равную 1,3 (при проведении диализа 3 раза в неделю), или недельную 3,9 (из расчета как минимум 3 процедуры в неделю), которая также соответствует минимальной дозе в крупнейшем рандомизированном исследовании при ОПП (исследовании ARFTN). Для выявления преимуществ при использовании более высокой дозы диализа в определенных группах больных с ОПП (например, с гиперкатаболизмом) необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, существует только два соответствующим образом организованных и проведенных РКИ по сравнению дозы интермиттирующего или продленного режимов ЗПТ у больных с ОПП. Ни в одном исследовании увеличение дозы диализа или повышение дозы Kt/V более 3,9 в неделю или достижение целевого уровня мочевины в плазме ниже 90 мг/дл (15 ммоль/л) у больных с ОПП не приводило к снижению смертности или увеличению частоты восстановления функции почек. Однако с учетом данных о дозе ИГД при ХБП и более низких доз в исследовании ARFTN, мы рекомендуем при проведении ИГД при ОПП обеспечивать однократную дозу Kt/V, равную 1,3, что соответствует 3,9 в неделю.

Значение дозы ПЗПТ при ОПП изучалось в 7 РКИ (Таблицы 37 и 38 Приложения).^{531,562,563,768-770,772} Несмотря на то, что первые одноцентровые исследования дали противоречивые результаты, в двух крупных многоцентровых исследованиях были получены удивительно последовательные результаты относительно дозы ПЗПТ, которую необходимо обеспечить у больных в критическом состоянии с ОПП.

В исследовании ARFTN⁵⁶³ сравнивали стандартную ПВВГДФ в режиме преддилюции и назначенным объемом эффлюэнта 20 мл/кг/ч с высокоинтенсивным ПВВГДФ с объемом эффлюэнта 35 мл/кг/ч. Как обсуждалось в обосновании Рекомендации 5.8.3, исходы в обеих группах не отличались. Обратите внимание, что в группе стандартной интенсивности ПВВГДФ обеспеченная доза составила более 95% от назначенной, что соответствует значительно более высокой интенсивности обеспеченной дозы, чем это обычно происходит в клинической практике. Как и при хроническом диализе, исследования при ПЗПТ показали, что обеспеченная доза обычно значительно ниже назначенной.⁷⁸² Следовательно, для достижения определенной обеспеченной дозы обычно необходимо назначение более высокой дозы ПЗПТ. Например, чтобы достигнуть обеспеченного объема 20-25 мл/кг/ч вероятно необходимо, чтобы назначенный объем был в пределах 25-30 мл/кг/ч. Исследование по Рандомизированной Оценке Стандартного и Интенсивного уровня ЗПТ было проведено в 35 центрах в Австралии и Новой Зеландии.⁵⁶² В нем сравнивали влияние ПВВГДФ в режиме постдилюции в объеме 25 и 40 мл/кг/ч на 28- и 90-дневную смертность у 1464 больных с ОПП. Обеспеченные объемы составили 88% и 84% от назначенных в группах стандартного и более интенсивного лечения, соответственно. За исключением более частого развития гипофосфатемии в группе интенсивной терапии, частота осложнений была одинакова.⁵⁶²

Таким образом, в настоящее время есть согласующиеся результаты многоцентровых исследований, свидетельствующие об отсутствии преимуществ при увеличении дозы ПЗПТ у больных с ОПП выше объема эффлюэнта 20-25 мл/кг/ч. В клинической практике для достижения обеспеченного объема 20-25 мл/кг/ч, как правило, необходимо назначать объем 25-30 мл/кг/ч и сводить к минимуму количество перерывов при ПЗПТ.

Дополнительные соображения

У больных, которым, несмотря на оптимизацию первичного метода, не удалось достигнуть целевой дозы ЗПТ, необходимо обсуждать переход на другой вид ЗПТ или сочетание нескольких различных видов ЗПТ.

Хотя данных в поддержку рекомендации по увеличению дозы ЗПТ у больных с ОПП и септическим шоком недостаточно, немногочисленные результаты указывают на то, что у некоторых больных высокие дозы могут оказывать положительное влияние. В небольшом одноцентровом РКИ 20 больных с септическим шоком и ОПП были рандомизированы по проведению высокообъемной (объем эффлюэнта 65 мл/кг/ч) или низкообъемной (объем эффлюэнта 35 мл/кг/ч) ПВВГФ. Первичной конечной точкой была доза вазопрессоров, необходимая для поддержания среднего артериального давления на уровне 65 мм рт. ст. Более быстрое снижение средней дозы норэпинефрина происходило после 24-часовой высокообъемной ПВВГФ в сравнении с низкообъемной ПВВГФ; 28-дневная выживаемость не изменялась.⁷⁸³⁻

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Определить *параметры оптимальной дозы*, которые следует использовать в будущих сравнительных исследованиях различной интенсивности диализа при ОПП. Некоторые возможные методы оценки: расчет Kt/V по мочеvine «on-line», коэффициент снижения мочевины или применение концепции скорректированного эквивалентного почечного клиренса мочевины для измерения удаления растворенных веществ и объема эффлюэнта при ультрафильтрации, или объем замещающей жидкости с поправкой на массу тела и длительность ПЗПТ. Кроме того, необходимо изучить другие показатели интенсивности, например, контроль водного и кислотно-основного баланса, состава электролитов. Показателями сравнения могли бы быть стандартные методы измерения дозы, такие как Kt/V или назначенный объем эффлюэнта. Предлагаемые исходы: 60- и 90-дневная летальность, сроки пребывания в ОИТ и стационаре и восстановление функции почек.
- Определить *оптимальную дозу ЗПТ при ОПП в однородных группах*, например у кардиохирургических больных или пациентов с сепсисом, а также отдельно для больных ОИТ и для остальных больных. Дальнейшие РКИ должны быть контролируемыми по времени начала ЗПТ и, возможно, общей медицинской помощи (с учетом применения антибактериальных препаратов, питания, вида и показаний к вазоактивным препаратам, типу механической вентиляции). Кроме того, в исследованиях также необходимо оценить эффективность ЗПТ (поскольку «доза» не обязательно означает «эффективность») по уровням азота мочевины и креатинина в крови, водному балансу, кислотно-основному состоянию и электролитному составу. Показателями сравнения могут служить различные целевые показатели эффективности. Предлагаемые исходы: 60- и 90-дневная летальность, необходимость применения вазопрессорных препаратов, длительность механической вентиляции, сроки пребывания в ОИТ и стационаре и восстановление функции почек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Таблица 37 Приложения: Уровни доказательности РКИ, оценивающих эффекты дозы продленного или интермиттирующего режимов ЗПТ при ОПП.

Таблица 38 Приложения: Сводная таблица РКИ, оценивающих эффекты дозы продленного или интермиттирующего режимов ЗПТ при ОПП.

Дополнительные материалы в интернет-версии: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

СПОНСОРСКАЯ ПОДДЕРЖКА

KDIGO благодарит спонсоров, которые помогли реализовать наши инициативы: Abbott, Amgen, BeloFoundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, Hoffmann-La Roche, JC Penney, NATCO – Организация специалистов по трансплантации (The Organization for Transplant Professionals), Совет директоров Национального Почечного Фонда, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation (Фонд Роберта и Джейн Кизик), Shire, Transwestern Commercial Services и Wyeth. KDIGO поддерживается консорциумом спонсоров, разработка адресных рекомендаций финансированию не подлежит.

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Хотя издатели, редакционный совет и ISN предприняли все усилия, чтобы неточные или искаженные данные, мнения и утверждения не появились в журнале, они хотят разъяснить, что за данные мнения, изложенные в статье и рекламе, ответственность несет автор, держатель авторских прав и рекламодатель. Соответственно, издатель, редакционный совет и его сотрудники, офисы и агенты не принимают на себя никакой ответственности за все подобные неточные или искаженные данные, мнения или утверждения. Хотя предприняты все усилия, чтобы дозы лекарства и другие количественные данные были представлены точно, советуем читателям при использовании новых методов и технологий с применением лекарственных препаратов, описанных в журнале, действовать в соответствии с инструкциями производителя лекарств.