

# 老年 3b 期或以上慢性肾脏病患者的管理 2016 欧洲最优肾脏临床实践组织 临床实践指南解读



扫一扫下载指南原文

裴小华 柏云 赵卫红

210029 南京医科大学第一附属医院老年肾科

通信作者:赵卫红, Email: zhaoweihongny@njmu.edu.cn

DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-9026.2018.05.002

【关键词】慢性肾脏病; 指南解读

**基金项目:**国家自然科学基金(H0511-81670677); 江苏省医学重点学科(ZDXKA2016003); 江苏省医学重点人才(ZDRCA2016021)

**European renal best practice interpretation of Clinical Practice Guideline on management of the elderly patients with chronic kidney disease stage 3b or higher in 2016** Pei Xiaohua, Bo Yun, Zhao Weihong

Department of Geriatric Nephrology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhao Weihong, Email: zhaoweihongny@njmu.edu.cn

【Key words】Chronic kidney disease; Guidelines

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(H0511-81670677); Jiangsu Province Key Discipline of Medicine (ZDXKA2016003); Jiangsu Province Key Medical Talents Program(ZDRCA2016021)

慢性肾脏病(CKD)已经是我国主要的慢病之一。据统计,我国的总患病率为 10.8%,已近 1.2 亿人。老年人是 CKD 的高发人群,其患病率远高于非老年人。随着全球老龄化速度的日益加快,肾小球滤过率(GFR) $<45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的老年患者数量不断增加。然而现今针对老年 3b 期或以上 CKD 患者的诊治缺乏权威的临床指南。鉴于此,2016 年 11 月,欧洲最优肾脏临床实践组织(ERBP)公布了《临床实践指南:3b 期或以上老年慢性肾脏病患者的管理》<sup>[1]</sup>。现介绍和解读该指南,旨在指导临床医务工作者规范诊治老年 CKD3b 期或以上的患者。

## 一、老年肾功能评估

GFR 是 CKD 诊断、分期和判断预后的重要指标。目前 CKD 分期的指标主要是 GFR 和尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)。老年 CKD 主要表现为 GFR 减退,ACR 升高并不明显。因此,准确估算

GFR 对于老年 CKD 的筛查和跟踪随访具有非常重要的意义。运用血清肌酐(Scr)和(或)血清胱抑素 C(Scys)公式推算 GFR(eGFR)的方法,已经获得美国肾脏病与透析患者生存质量指导指南(KDOQI)、改善肾脏病预后全球组织(KDIGO)和中华医学会肾脏病学分会制定的 CKD 管理指南的推荐<sup>[2-4]</sup>。

近年 GFR 估算公式不断更新,但由于公式在建立时的研究对象大部分是成年人,老年人比例不高,因此,GFR 估算公式在老年人及老年 CKD 患者中的准确性仍有待提高<sup>[5]</sup>。ERBP 指南推荐:评估老年肾功能时,应优先使用 GFR 估算公式,而不是单纯依靠 Scr 来评估肾功能(1A)。尽管目前尚无证据提示某一公式的准确性绝对地高于其他公式(1B),但指南建议选择 CKD-EPI<sub>Scr-Scys</sub> 公式(2C)。推荐使用国际认证的标准检测方法测定 Scr(氧化酶法)与 Scys(免疫比浊法)(1B)。需要注意的是,肾功能存在动态变化的特点,指南建议使用同一估算公式进行动态观察。GFR 估算公式并不适用急性肾功能改变的患者。

## 二、老年患者的药物剂量调整

老年人普遍存在多病共存、多药联合、长期服用等特点,而老年人消化吸收能力逐渐低下,肝脏代谢减退,肾脏排泄功能下降,影响药物在体内分布、代谢、排泄的过程,使得药物在血液中半衰期延长,蓄积现象随年龄的增长而加剧。目前药品说明书中的用法用量指导多指成年人剂量,老年人参考时应慎重。尿毒症患者还可影响到药物的蛋白结合率,透析常可不同程度地清除部分药物。此外,老年人容易罹患营养不良和低蛋白血症。因此,医生在为老年人处方药物时,应结合患者的全身情况,尤其是肾功能,注意药代动力学、药物的活性形式是否经肾脏排泄等情况以及正确调整剂量和频率。

指南提出,在处方药物之前需评估老年患者的 GFR,尤其是使用活性成分或者代谢产物经过肾脏排泄的药物时(1A)。指南强调,在使用治疗剂量和毒性剂量之间差别较小(治疗窗窄)的药物时,应密切关注血清药物浓度。尿毒症患者用药时,尤其要注意药物的血清蛋白结合率,以准确把握透析对药物的影响程度(2C)。

三、老年 CKD 3b 期或以上的肾功能进展评估  
虽然只有少部分 CKD 患者才会进展至终末期肾脏病(ESKD),但老年人占 ESKD 人群的比例较高,且逐年增加。老年 CKD 患者除了肾功能减退外,常合并多种疾病、多重用药、衰弱、急性肾损伤(AKI)等情况,因此,与 GFR 同一水平的非老年人相比,老年 CKD 患者的肾功能更容易进展。建立老年 CKD3b 期或以上的肾功能进展预测模型,区分高危和低危老年 CKD 患者,有助于合理管理 CKD 患者,避免医疗资源的浪费,改善患者预后。

指南推荐使用肾衰风险公式(KFRE 公式)(四参数)来预测老年 CKD(GFR < 45 ml · min<sup>-1</sup> · 1.73m<sup>-2</sup>)患者的肾功能进展风险(1B)。KFRE 研究观察了加拿大 eGFR 10 ~ 59 ml · min<sup>-1</sup> · 1.73m<sup>-2</sup> 患者在 2 ~ 5 年内进展至 ESKD 的风险<sup>[6]</sup>,其准确性和可操作性获得了研究者的认可。该模型分为八参数型(年龄、性别、eGFR、白蛋白尿、血钙、血磷、血清碳酸氢根和血清白蛋白)和四参数型(年龄、性别、eGFR 和蛋白尿)。在外部验证中,八参数型和四参数型均取得了较好的区分度<sup>[7]</sup>。CKD 进展同盟(CKD Prognosis Consortium)研究纳入 721 357 例受试者,进一步证实了 KFRE 公式四参数模型的准确性等同于八参数,且更容易在临床开展<sup>[8]</sup>。

#### 四、老年 CKD3b 期或以上的死亡预测评估

CKD 患者的死亡率显著高于一般人群,因此,在为老年 CKD3b 期或以上患者制定治疗方案时,需充分考虑其预期寿命。准确评估老年患者的死亡风险和概率,将很大程度上影响治疗方案。如果患者衰弱或死亡风险极大,则以保守治疗和降低患者痛苦为主。相反,患者的死亡概率较低,则应积极治疗、提高生活质量和透析充分性等。

目前仅有极少量的研究关注于老年 CKD 患者的死亡预测风险。Bansal 等<sup>[9]</sup>研究观察了 5 888 例平均年龄 80 岁的,具备完全生活自理能力的美国老年 CKD 患者,终点事件为 5 年死亡率。经过校正后,模型由以下参数组成:年龄、性别、种族、

eGFR、尿 ACR、糖尿病、吸烟、心力衰竭和卒中史。在内外验证中,均取得了较好的预测效果。因此,指南推荐:对于非衰弱老年 CKD 3-5 期患者,使用 Bansal 评分预测 ESKD 前患者 5 年死亡率(2B)。需要强调的是,因该模型缺乏衰弱老年 CKD 患者的研究证据,而衰弱是老年 CKD 患者的常见状况<sup>[10]</sup>,相关研究证实,衰弱是死亡的独立危险因素,并且是第一危险因素<sup>[11]</sup>,因此,Bansal 评分低危患者,应评估衰弱指数(2B)。

对于 ESKD 或透析患者的死亡风险,肾脏病流行病学信息网(REIN)模型观察了老年透析患者 3 个月的死亡风险<sup>[12]</sup>,开发数据来自 REIN 库,由 12 500 例法国透析患者组成,年龄至少在 75 岁以上,并发症的发生率非常高,1/3 合并心力衰竭,1/4 存在外周血管病。该模型包括了以下参数:年龄、性别、充血性心力衰竭史、外周血管疾病史、心律失常史、恶性肿瘤、严重的行为异常、自由行动情况、基础的血清白蛋白浓度。在对该模型内部验证时,使用了 REIN 库在册登记的其他 11 848 例透析患者,结果显示准确性较高。指南推荐:CKD5 期患者建议使用 REIN 评分进行死亡风险预测(2B)。

#### 五、老年 CKD3b 期或以上的全身功能状态评估及干预

由于肌肉萎缩、肌力下降和心血管功能下降,老年 CKD3b 期或以上患者普遍存在全身功能降低,流行病学调查显示功能状态的下降与死亡率、住院率的增加密切相关<sup>[13]</sup>。因此,老年 CKD 患者的功能状态准确评估,积极干预至关重要。

ERBP 指南推荐:使用简单的评分系统对老年 CKD3b 期或以上的患者进行功能状态评估(1C),包括自我评定量表和现场测试(1C)。自我评定量表包括日常生活能力量表(ADL)、健康调查简表(SF-36)等。现场测试项目包括蹲起试验、步速测量和 6 min 步行试验。相关研究结果表明,这些评分系统的结果具有良好的一致性和可靠性。指南建议:透析患者每 6 ~ 8 周,非透析的 CKD3b-5 期患者在每次随访时,均应进行功能状态评估<sup>[14]</sup>。

运动锻炼可以提高 CKD 患者的肌力、心肺适应性、身体机能和生活质量。KDIGO 指南推荐,CKD 患者每周应进行 5 次中-轻度运动,每次至少持续 30 min,以达到理想体重。但该指南推荐意见主要针对一般人群。现有的证据表明老年 CKD 患者亦可通过有质量的运动,维持或提升营养状态,降低死亡风险,且没有致命或严重的运动相关不良事件的

报道<sup>[15]</sup>。因此, ERBP 指南推荐: 运动对老年 CKD3b 期或以上患者的功能状态有积极作用(1C)。建议选择系统化、个体化的运动训练方案, 以避免不良事件发生(2C)。个体化是指运动方案要根据患者的能力和需求, 由专业的临床理疗医师制定。定期进行体力和耐力相结合的强度适中的运动, 密切监管和定期随访, 及时调整运动方案。

#### 六、老年 CKD3b 期或以上的营养状态评估及干预

CKD 患者普遍存在蛋白能量消耗(PEW)。老年 CKD 患者, 尤其是透析患者, 由于食物摄入量减少、分解代谢增加, PEW 发病率高于年轻患者。因此, 通过有效的方法评估患者的营养状态、早期诊断和干预营养不良有重要意义。

主观整体评估法(SGA)是一个综合的评分系统, 包括患者近期体重和膳食摄入变化、胃肠道症状、水肿、皮下脂肪和肌肉消耗等指标。ERBP 指南开发小组从 1 028 篇研究中纳入 14 项包含 SGA 的研究, 通过与其他营养评估法包括营养不良炎症评分(MIS)、老年营养风险指数(GNRI)等比较, 认为其操作简单、经济, 敏感性高, 能动态反映营养状态的变化, 并且与患者的预后密切相关, SGA 评分高的患者死亡风险降低<sup>[16]</sup>。因此, 指南推荐使用 SGA 对老年 CKD3b 期或以上患者进行营养评估(1C); 并建议老年透析患者的营养状态评估, 应该纳入血清白蛋白、体质指数(BMI)、Scr/体表面积和标准化氮表现率相当蛋白(nPNA)指标(2D); 使用规范化的饮食建议和指导(2C), 具体指导意见包括: (1) 老年 CKD3b 期或以上患者的饮食应提

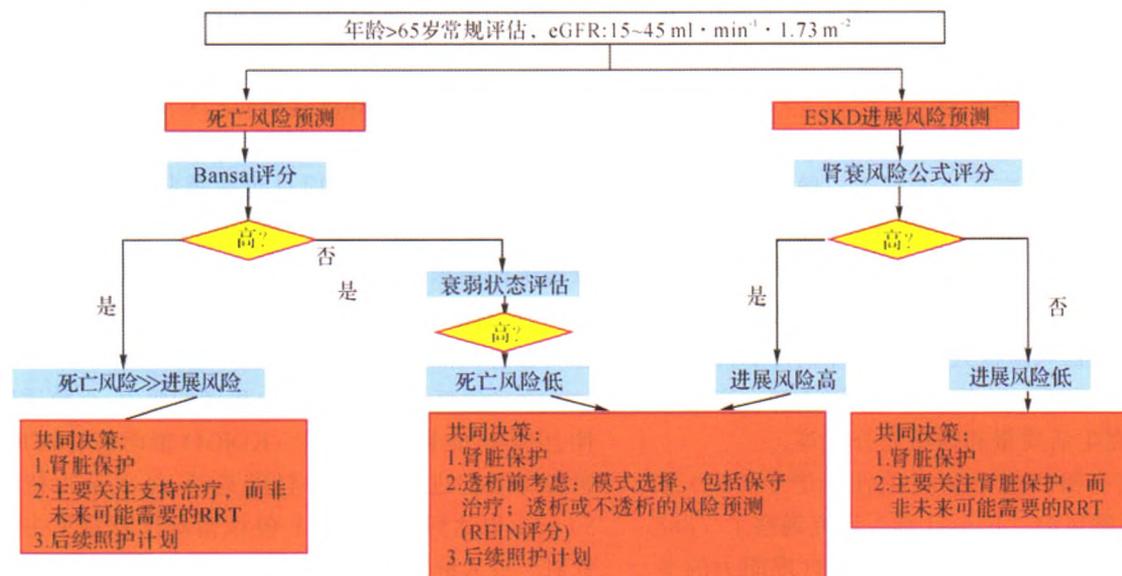
供足够营养包括蛋白质、热量和维生素等, 维持良好的营养状态, 而不是严格限制饮食; (2) 可以通过口服营养补充制剂和肠外营养支持进行营养补充。目前尚无充足的证据表明肠外营养支持优于前者; (3) 口服碳酸氢盐纠正代谢性酸中毒安全有效; (4) 只有少部分研究表明药物干预包括重组人生长激素(rhGH)和葵酸诺龙对营养不良有效, 有待更多研究结果证实<sup>[17]</sup>。

#### 七、老年衰弱 CKD 患者的治疗

在过去的几十年里, 老年 ESKD 患者数量急剧上涨, 高龄已不再是透析的禁忌证, 接受肾脏替代治疗(RRT)的老年人越来越多。然而, 对于高龄、衰弱及有并发症的患者选择透析治疗的获益性一直存在较大争议, 老年衰弱 ESKD 患者是否进行 RRT 治疗是临床医师面临的重要问题。

指南指出决策老年 ESKD 患者透析的必要性时, 应首先对患者可能的结局、预后进行评估, 使用 KFRE 评分预测 CKD 进展风险, Bansal 评分预测死亡风险。对于年龄大于 65 岁, eGFR 在  $15 \sim 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  的患者, 如果死亡风险远高于 CKD 进展风险, 优先选择肾脏保护治疗和支持治疗; CKD 进展风险高, 死亡风险低的患者除肾脏保护治疗外, 可作透析前考虑; CKD 进展风险低的患者则应加强肾脏保护治疗(图 1)。

目前尚无关于老年 ESKD 患者透析与保守治疗比较的随机对照研究。该部分证据主要来自观察性研究, 结果表明虽然透析可能使总体老年 ESKD 患者寿命延长一段时间, 但对于高龄、衰弱、



注: ESKD: 终末期肾脏病, REIN: 肾脏病流行病学信息网, RRT: 肾脏替代治疗, eGFR: 估算的肾小球滤过率

图 1 老年 CKD3b 期或以上患者评估流程示意图

有多种并发症、预期寿命有限的患者,透析对生存率的改善并不明显;相反,可能会引起患者生活质量的下降及不必要的额外负担,包括住院、经济支出和护理需求的增加等。因此指南推荐共同决策老年衰弱患者的治疗时,保守治疗应在讨论之列(1D)。需要重视老年 ESKD 患者的多学科综合评估,包括认知功能、衰弱、并发症、营养、功能状况和心理社会因素等<sup>[18]</sup>。指南强调对于即将选择透析治疗的老年患者,推荐在透析前采用 REIN 评分进行死亡风险分层(1C),通过更直接明了的方法告知患者及其家属短期死亡风险,更有助于医患双方共同决策 RRT 治疗的必要性。

## 六、结论

2016 年 ERBP 公布的老年 3b 期或以上 CKD 患者的管理指南对于老年 CKD 患者的诊治提出了建设性的意见,对指导和规范老年 CKD 的诊治具有非常重要的意义。指南充分考虑到了老年人衰弱、营养不良、多重用药、并发症、死亡风险高等特点,可操作性强,因此具有非常强的应用价值。在临床实践工作中,医疗工作者可在参照指南的前提下,结合患者的具体情况和家属意见,综合制定个体化的治疗方案。

志谢:北京医院于普林、王建业,解放军总医院蔡广研、程庆砾,南京医科大学第一附属医院吴剑卿的指导。南京医科大学第一附属医院雍珍珠、朱蓓、高飞、顾言、陈敏、朱庆堂、钟成、王争参与 ERBP 指南的部分翻译工作。

利益冲突:无

## 参 考 文 献

- [1] Farrington K, Covic A, Aucella F, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31 (suppl 2): ii1-ii66. DOI: 10.1093/ndt/gfw356.
- [2] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification [J]. *Am J kidney Dis*, 2002, 39(2 suppl 1): S1-266.
- [3] KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int*, 2013, Suppl 3: 1-150.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南. 肾脏病学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.  
China Medical Association. Clinical practice guidelines. *Nephrology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011.
- [5] Li F, Pei X, Ye X, et al. Modification of the 2012 CKD-EPI equations for the elderly Chinese [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49 (3): 467-473. DOI: 10.1007/s11255-016-1434-5.
- [6] Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive

model for progression of chronic kidney disease to kidney failure [J]. *J Am Med Assoc*, 2011, 305(15): 1553-1559. DOI: 10.1001/jama.2011.451.

- [7] Peeters MJ, van Zuilen AD, van den Brand JA, et al. Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1773-1779. DOI: 10.1093/ndt/gft063.
- [8] Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, et al. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2010, 77 (2): 141-151. DOI: 10.1038/ki.2009.413.
- [9] Bansal N, Katz R, De Boer IH, et al. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (3): 363-371. DOI: 10.2215/CJN.04650514.
- [10] McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61 (6): 896-901. DOI: 10.1111/jgs.12266.
- [11] Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people [J]. *Can Med Assoc J*, 2005, 173 (5): 489-495. DOI: 10.1503/cmaj.050051.
- [12] Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, et al. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 88 (5): 1178-1186. DOI: 10.1038/ki.2015.245.
- [13] Painter P, Roshanravan B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22 (6): 615-623. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328365b43a.
- [14] Kutner NG, Zhang R, Huang Y, et al. Gait speed and mortality, hospitalization, and functional status change among hemodialysis patients: a US renal data system special study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66 (2): 297-304. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.024.
- [15] Esteve SV, Junque JA, Moreno GF, et al. Benefits of a low intensity exercise programme during haemodialysis sessions in elderly patients [J]. *Nefrologia*, 2015, 35 (4): 385-394. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.03.006.
- [16] Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Geriatric nutritional risk index as a screening tool for malnutrition in patients on chronic peritoneal dialysis [J]. *J Ren Nutr*, 2010, 20 (1): 29-37. DOI: 10.1053/j.jrn.2009.04.004.
- [17] Eiam-Ong S, Buranaosot S, Wathanavaha A, et al. Nutritional effect of nandrolone decanoate in predialysis patients with chronic kidney disease [J]. *J Ren Nutr*, 2007, 17 (3): 173-178. DOI: 10.1053/j.jrn.2007.01.001.
- [18] Foote C, Kotwal S, Gallagher M, et al. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21 (3): 241-253. DOI: 10.1111/nep.12586.

(收稿日期: 2017 12-22)

(本文编辑: 孟丽)