

Ledviny a složení infuzních roztoků – důvod k pozornosti

Matějovič Martin

I. interní klinika, UK v Praze, LF v Plzni a FN Plzeň

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 3, s. 183–185

SOUHRN

Intravenózní tekutinová léčba je jedním ze základních a rutinních pilířů péče o kriticky nemocné. Poněkud překvapivě až teprve v posledních letech rozpoznáváme rizika plynoucí z různých typů roztoků, podaného množství a rychlosti aplikace. V uplynulém roce byly zveřejněny dlouho očekávané studie, které by klinickým měly ulehčit rozhodování, který infuzní roztok z bohatého menu zvolit pro kterou klinickou situaci. Tento článek je krátkým komentářem k nejaktuálnějším studiím, které odhalují významný vliv intravenózních roztoků na renální fyziologii a funkci v intenzivní medicíně a perioperační péči.

KLÍČOVÁ SLOVA

tekutinová léčba – péče o kritické stavy – fyziologie ledvin –perioperační péče

ABSTRACT

Kidney and composition of infusion solutions. Reason for caution

Intravenous fluid therapy is one of the cornerstones of critical illness management. Surprisingly, only very recently findings have suggested that clinicians carefully consider the type, amount and rate of administration of the resuscitation fluids. Indeed, long-awaited studies have been published over the past 12 months, enabling the clinicians to make better decisions which solution to choose from the large menu on offer. This article is a brief commentary on the most recent studies demonstrating the distinct effects of intravenous fluids on the renal physiology and function in critical care and perioperative medicine.

KEYWORDS

fluid therapy – critical care – renal physiology – perioperative medicine

Denně předepisují lékaři infuzní roztoky nejrozličnějším skupinám pacientů na jednotkách intenzivní péče. Jsou podávány s cílem resuscitace oběhu u hypovolemických stavů, k náhradě pokračujících ztrát tekutin či jako udržovací infuze při nemožnosti fyziologického příjmu tekutin. Jejich používání je považováno za rutinní záležitost, která je často delegovaná na nejmladší lékaře oddělení. Portfolio a složení dostupných typů roztoků je velmi široké – k dispozici jsou hypotonické, izotonické či hypertonické krystaloidní roztoky, syntetické koloidy (na bázi želatiny nebo hydroxyetylskrobu) a tělu vlastní koloidní roztoky (albumin, plazma). Volba roztoku závisí na klinické situaci, fyziologických úvahách a lokálních zvyklostech. Rok 2012 byl velmi bohatý na informace, které zásadním způsobem ovlivňují klinickou praxi stran volby infuzních roztoků. Nejdříve byly publikovány dlouho očekávané studie, které srovnávaly syntetické koloidy (hydroxyetylskroby nové

generace, HES 130/0.4) s krystaloidy u kriticky nemocných v těžké sepsi [1] a u obecné populace pacientů vyžadujících léčbu na jednotkách intenzivní péče [2]. Obě shodně prokázaly vyšší riziko rozvoje akutního poškození ledvin (AKI), respektive vyšší potřebu náhrady funkce ledvin při používání roztoků HES ve srovnání s krystaloidy. V kontextu několika předchozích studií tyto dvě dokládají, že ani moderní roztoky HES neposkytují kriticky nemocným pacientům žádné zřejmé výhody ve srovnání s krystaloidy a pro své nefrotoxické riziko by u této populace pacientů neměly být používány. Tento závěr podporuje řada světových autorit včetně zcela recentních, na sobě nezávislých metaanalýz [3, 4, 5, 6, 7].

Chybějící důkazy a desítky let používání tzv. fyziologického roztoku 0,9% chloridu sodného (FR, 154 mmol Na⁺ a 154 mmol Cl⁻) jsou důvodem, že je tento typ roztoku uváděn v naprosté většině učebnic i odborných doporučení jako roztok volby

pro většinu klinických situací. Ve druhé polovině roku 2012 byly zveřejněny dvě klinické studie, které poukazují na renální rizika v souvislosti s používáním roztoků s vysokým obsahem chloridů. V první studii [8] srovnávali autoři v prospektivním „před a po“ designu dvě strategie tekutinové léčby kriticky nemocných. V první 6měsíční periodě podávali všem konsektivním pacientům institucionálně obvykle užívané tekutiny (FR, 4% roztoky želatiny nebo 4% albumin). Tyto tekutiny jsou obecně charakterizovány vysokým obsahem chloridů (FR = 154 mmol/l Cl, 4% želatina = 120 mmol/l Cl, 4% albumin = 128 mmol/l Cl). V následujících 6měsících byl personál edukován k používání roztoků s nižším obsahem chloridů. Následovalo další 6měsíční studijní období, ve kterém byly pacientům podávány roztoky s nižším obsahem chloridů (Hartmanův roztok = 109 mmol/l Cl, Plasma Lyte = 98 mmol/l Cl a 20% albumin = 19 mmol/l Cl). Primárním cílem byl vliv těchto dvou odlišných strategií na incidenci a závažnost akutního poškození ledvin (AKI, acute kidney injury). Sekundárními cíli byla potřeba náhrady funkce ledvin (RRT, renal replacement therapy), délka pobytu na jednotce intenzivní péče a v nemocnici a přežití. V první periodě bylo do studie zařazeno 760 a ve druhé 773 pacientů. Jejich vstupní demografická data, závažnost stavu, funkce ledvin a množství podaných tekutin se nelišily. Nálož chloridů na jednoho nemocného klesla ze 694 mmol na 496 mmol. Autoři zjistili, že restriktivní opatření bylo spojeno s významně menším vzestupem hodnot kreatininu ve srovnání se vstupní hodnotou (14,8 μ mol/l vs. 22,6 μ mol/l, $p = 0,03$) a nižší incidencí AKI ve třídě „injury“ a „failure“ podle klasifikace RIFLE (8% vs. 14%, $p < 0,001$). Post hoc analýzy prokázaly rovněž významný pokles v potřebě RRT (6,3 % vs. 10 %, $p = 0,005$). Statistické výsledky se nezměnily ani po adjustaci na řadu kovariet. Nebyly shledány rozdíly v délce pobytu v nemocnici, mortalitě a potřebě RRT po propuštění z nemocnice.

Ve druhé, retrospektivní studii [9], autoři analyzovali data více než 31 000 pacientů, kteří podstoupili nitrobršňí operaci. Cílem bylo srovnat výsledky nemocných (30 994), kteří v den výkonu dostávali pouze FR (154 mmol/l Cl), se skupinou pacientů (926), u kterých byl použit pouze balancovaný krystaloidní roztok Plasma Lyte (98 mmol/l Cl). Primárním cílem byla perioperační morbidita, sekundárními cíli byly poruchy elektrolytů a rehospitalizace do 30 dnů. Za hlavní komplikace byly považovány respirační selhání trvající déle než 24 h pooperačně, srdeční komplikace vyžadující intervenci (kardioverze, katetrizace), gastrointestinální dysfunkce (krvácení, perforace vředu), infekce a akutní poškození ledvin. K redukci zkreslení plynoucích z observačního charakteru studie a ne-

poměru mezi velikostí souborů byla využita řada statistických metod, včetně *propensity score matching* 3 : 1. Signifikantně vyšší mortalita ve skupině FR (5,6 % vs. 2,9%, $p < 0,001$) nebyla potvrzena po řádné adjustaci. Nicméně léčba balancovaným roztokem byla spojena s významně menším výskytem závažných komplikací (odds ratio 0,79; 95% CI 0,66–0,97). Pooperační infekce, selhání ledvin vyžadující RRT, počet krevních transfuzí, elektrolytové poruchy, frekvence biochemických analýz a celkové náklady byly častější, respektive vyšší u pacientů dostávajících perioperačně FR. Nápadná je téměř pětinasobně vyšší potřeba RRT.

Dosud byl za rozhodující kritérium úspěšnosti infuzní léčby považován zejména faktor času a adekvátnost tekutinové resuscitace. Mnohem méně pozornosti bylo věnováno vlivu složení jednotlivých krystaloidních roztoků na orgánové funkce či celkový výsledek léčby. Z těchto důvodů prakticky všechna recentní doporučení uvádějí, že žádný typ krystaloidního roztoku nemůže být považován za výhodnější či naopak. Výše komentované studie jsou však důkazem, že složení infuzních roztoků je rovněž nutné věnovat patřičnou pozornost. Tato skutečnost nabývá patřičného rozměru i proto, že tzv. fyziologický roztok je stále celosvětově nejčastěji používaným infuzním roztokem. Jen v USA je ročně podáno více než 200 milionů litrů tohoto roztoku.

Legitimní otázkou jsou mechanismy nefrotoxického působení roztoků s vysokým obsahem chloridů. Savci obecně mají evolučně silně vyvinutý mechanismus k zadržení soli a vody v těle. Smyslem je rychlá a účinná reakce organismu na fluktuace v dodávce vody, nedostatek soli nebo pokles cirkulujícího objemu. Naopak, schopnost organismu vypořádat se s nadbytkem soli je mnohem méně efektivní a je závislá na pomalém a setrvalém potlačení osy renin-angiotensin-aldosteron. I zdravému organismu trvá 2 dny, než vyloučí nadbytek soli po podání 2 litrů fyziologického roztoku. U akutních stavů, poranění a chirurgických výkonů je tato schopnost organismu vypořádat se s náloží soli ještě významněji potlačena. Již dříve bylo popsáno, že infuzními roztoky navozená hyperchloremická acidóza je prozánětlivá. Experimentální práce navíc demonstrovaly nepříznivý vliv chloridů na renální krevní průtok a glomerulární filtraci [10]. Až loňský rok přinesl první humánní studii dokazující nepříznivý vliv chloridů na renální hemodynamiku [11]. Ve dvojité slepé, zkřížené studii srovnávali autoři vliv 2 litrů fyziologického roztoku a Plasma Lyte na renální krevní průtok a perfuzi kortexu u zdravých dobrovolníků. Pomocí kontrastní magnetické rezonance autoři zjistili, že 2 litry fyziologického roztoku podané

během 1 hodiny významně snižují obě sledované fyziologické proměnné. Ačkoliv vlastní mechanismus nebyl studován, lze se domnívat, že hlavní úlohu má negativní tubuloglomerulární zpětná vazba, kdy chloridy navozená depolarizace buněk macula densa vede k uvolnění adenosinu a následnému zvýšení rezistence aferentních arteriol.

I přesto, že příznivý vliv snížené nálože chloridů na renální funkce je biologicky plausibilní, žádná z výše uvedených studií svým designem neumožňuje prokázat kauzální vztah mezi hyperchlorémií, AKI a potřebou RRT. V případě první studie [8] změna tekutinové strategie nebyla spojena pouze s odlišnou náloží chloridů, ale rovněž s menším množstvím podaného sodíku, eliminací koloidních roztoků na bázi želatiny či se zvýšeným používáním hyperonkotického roztoku albuminu. Nelze proto spolehlivě oddělit vliv restrikce chloridů od těchto intervencí. Limitací je i samotný „před a po“ design, kdy informovanost ošetřujícího personálu o možných důsledcích ve změně léčebné strategie může ovlivnit (zkvalitnit) i jiné komponenty léčebného procesu a tím celkový výsledek (tzv. Hawthornův efekt). Podobně i ve druhé studii [9] její observační charakter a retrospektivní využití databázových dat skrývá rizika, že se na výsledcích podílí i jiné zavádějící faktory, jejichž vliv nejsou stávající statistické metody schopny zachytit a eliminovat. Nicméně jednou z možných metod, jak upravit nenáhodné rozdělení ovlivňujících faktorů v nerandomizovaných klinických studiích, je analýza pomocí propensity skóre, kterou autoři studie použili.

Dosud uveřejněné studie rozhodně nejsou definitivním důkazem o nebezpečnosti roztoků s vysokým obsahem chloridů. Souhrnně však potvrzují obavy, že hyperchlorémie není zřejmě benigním fyziologickým jevem. Možné důsledky tak sahají za hranice kriticky nemocných, kteří často vyžadují velkoobjemové nálože tekutin. Negativní vliv hyperchlorémie navozené nesprávným používáním krystaloidních roztoků se může projevit zejména v perioperační medicíně či u transplantací ledvin. Vzhledem k absenci důkazů o škodlivosti balancovaných roztoků není tudíž důvod, proč by tyto roztoky neměly být v současnosti v klinické praxi preferovány. Fyziologický roztok však v portfoliu infuzní léčby zůstává, např. v případech metabolických alkalóz responzivních na chloridy či u stavů spojených s nitrolební hypertenzí.

Literatura

1. Perner, A. et al. 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 2, p. 124–134.
2. Myburgh, J. A. et al., CHEST Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 20, p. 1901–1911.
3. Shaw, A. D., Kellum, J. A. The Risk of AKI in Patients Treated with Intravenous Solutions Containing Hydroxyethyl Starch. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013 [Epub ahead of print].
4. Antonelli, M., Sandroni, C. Hydroxyethyl starch for intravenous volume replacement: more harm than benefit. *JAMA*, 2013, 309, 7, p. 723–724.
5. Patel, A., Waheed, U., Brett, S. J. Randomised trials of 6 % tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.*, 2013, [Epub ahead of print].
6. Haase, N., Perner, A., Hennings, L. I., Siegemund, M., Lauridsen, B., Wetterslev, M., Wetterslev, J. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*, 2013, 346, p. f839.
7. Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., Turgeon, A. F., Houston, B. L., McIntyre, L., Marshall, J. C., Fergusson, D. A. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2013, 309, 7, p. 678–688.
8. Yunos, N. M., Bellomo, R., Hegarty, C., Story, D., Ho, L., Bailey, M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*, 2012, 308, 15, p. 1566–1572.
9. Shaw, A. D., Bagshaw, S. M., Goldstein, S. L., Scherer, L. A., Duan, M., Schermer, C. R., Kellum, J. A. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann. Surg.*, 2012, 255, 5, p. 821–829.
10. Wilcox, C. S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J. Clin. Invest.*, 1983, 71, p. 726–735.
11. Chowdhury, A. H., Cox, E. F., Francis, S. T., Lobo, D. N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann. Surg.*, 2012, 256, p. 18–24.

Poděkování: Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
I. interní klinika, UK v Praze, LF v Plzni
Fakultní nemocnice Plzeň
Alej svobody 80
305 06 Plzeň
e-mail: matejovic@fnplzen.cz