

Chloridy a ledviny: důvod k opatrnosti

Yunos NM, 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;308:1566–1572.

Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, Kellum JA. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. Ann Surg 2012;255:821–829.

Dnes a denně předepisují lékaři infuzní roztoky nejrůznějším skupinám pacientů na standardních odděleních či jednotkách intenzivní péče. Jsou podávány s cílem resuscitace oběhu u šokových 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 delegována 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. 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. Rok 2012 byl velmi bohatý na informace, které zcela 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 (Perner et al., 2012) a u obecné populace pacientů vyžadujících léčbu na jednotkách intenzivní péče (Myburgh et al., 2012). Obě shodně prokázaly vyšší riziko rozvoje závažného akutního poškození ledvin (AKI, acute kidney injury), resp. vyšší potřebu náhrady funkce ledvin při používání roztoků HES ve srovnání s krystaloidy. V kontextu několika předchozích studií tyto dvě potvrzují, že roztoky HES neposkytují kriticky nemocným pacientům žádné zřejmé výhody ve srovnání s krystaloidy a pro své nefrotoxické riziko by se u této populace pacientů neměly používat (Shaw a Kellum, 2013). Ve druhé polovině roku 2012 byly dále zveřejněny dvě klinické studie, které poukazují na renální rizika v souvislosti s používáním roztoků s vysokým obsahem chloridů. Tyto práce jsou předmětem tohoto komentáře.

V první studii (Yunos et al.) srovnávali autoři v prospektivním „před a po“ uspořádání dvě strategie tekutinové léčby kriticky nemocných. V první šestiměsíční 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 šesti měsících byl personál edukován k používání roztoků s nižším obsahem chloridů. Následovalo další šestiměsíční 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). Primární cílovým ukazatelem byl vliv těchto dvou odlišných strategií na incidenci a závažnost AKI. Sekundárními cílovými ukazateli 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“ dle 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 proměnných. Nebyly shledány rozdíly v délce pobytu v nemocnici, mortalitě a potřebě RRT po propuštění z nemocnice.

Ve druhé, retrospektivní studii (Shaw et al.) autoři analyzovali data více než 31 000 pacientů, kteří podstoupili nitrobráší operaci. Cílem bylo srovnat výsledky nemocných (30 994), kteří v den výkonu dostávali pouze FR (154 mmol/l Cl), se skupinou pacientů (926), u nichž byl použit pouze balancovaný krystaloidní roztok Plasma Lyte (98 mmol/l Cl). Primárním sledovaným ukazatelem byla perioperační morbidita, sekundárními ukazateli 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 nepoměru 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 po řádné adjustaci potvrzena. Nicméně léčba balancovaným roztokem byla spojena s významně menším výskytem závažných komplikací (odds ratio 0,79; 95% IS 0,66–0,97). Pooperační infekce, selhání ledvin vyžadující RRT, počet krevních transfuzí, elektrolytové poruchy, frekvence biochemických analýz a celkové náklady byly častější, resp. vyšší u pacientů dostávajících perioperačně FR. Nápadná je téměř pětinásobně vyšší potřeba RRT.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

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 všechna recentní doporučení uvádějí, že žádný typ krystaloidního roztoku nemůže být považován za výhodnější, či naopak. Výše komentované studie jsou však důkazem, že patřičnou pozornost je rovněž nutno věnovat složení infuzních roztoků. 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 solí je mnohem méně efektivní a je závislá na pomalém a setrvalém potlačení osy renin-angiotensin-aldosteron. I zdravému organismu trvá dva dny, než vyloučí nadbytek soli po podání 2 litrů fyziologického roztoku. U akutních stavů, poranění, chirurgických výkonů, je tato schopnost organismu vypořádat se s náloží soli ještě více 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 (Wilcox, 1983). Až loňský rok však přinesl první humánní studii dokazující nepříznivý vliv chloridů na renální hemodynamiku (Chowdhury et al., 2012). Ve dvojité slepé, zkrřížené studii srovnávali autoři vliv 2 l fyziologického roztoku a Plasma Lyte na renální krevní průtok a perfuzi kortexu u zdravých dobrovolníků. Pomocí magnetické rezonance autoři zjistili, že 2 l fyziologického roztoku podaných během jedné hodiny významně snižují obě sledované fyziologické proměnné. Ačkoli 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 komentovaných studií svým uspořádáním neumožňuje prokázat kauzální vztah mezi hyperchloremií, AKI a potřebou RRT. V případě první studie (Yunos et al.) 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 restriktce chloridů od těchto intervencí. Limitací je i samotný „před a po“ design, kdy informovanost o možných důsledcích ve změně léčebné strategie může ovlivnit (zkvalitnit) i jiné komponenty léčebného procesu a tím celkový výsledek (tzv.

Hawthornův efekt). Podobně i observační charakter a retrospektivní využití databázových údajů druhé studie (Shaw et al.) skrývá rizika, že se na výsledcích podílejí i jiné zavádějící faktory, jejichž vliv nejsou stávající statistické metody schopny zachytit. Nicméně jednou z možných metod, jak upravit nenáhodné rozdělení ovlivňujících faktorů v nerandomizovaných klinických studiích, je analýza pomocí propensity skóre, kterou autoři studie použili.

Žádná z výše zmíněných studií není ještě definitivním důkazem o nebezpečnosti roztoků s vysokým obsahem chloridů. Souhrnně však recentní studie potvrzují obavy, že hyperchlorémie není benigním fyziologickým jevem. Možné důsledky sahají daleko 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 však není důvod, proč by tyto roztoky neměly být v současnosti v klinické praxi preferovány. Fyziologický roztok však v portfoliu infuzní léčby zůstává, například v případech metabolických alkalóz citlivých na chloridy či u stavů spojených s nitrolební hypertenzí.

Literatura

Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. 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;256:18–24.

Myburgh JA, 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;367:1901–1911

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;367:124–134.

Shaw AD, Kellum JA. The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013, Jan 18 [Epub ahead of print]

Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726–735.