

Čas pro FRexit? Aneb je debata o volbě roztoku u konce?

Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults.

N Engl J Med 2018;378:829–839.

Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al.; SALT-ED Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults.

N Engl J Med 2018;378:819–828.

Klinický případ

Šedesátiletý pacient trpící horečkou, hypotenzí a zmateností je přijat do nemocnice pro léčbu sepse se zdrojem v infekci močových cest. V úvodu léčby jsou podány společně s antibiotiky tři litry tzv. fyziologického roztoku („FR“) a pacient je přijat na jednotku intenzivní péče. Po ultrazvukovém vyhodnocení změn průsvitu dolní duté žíly v průběhu dechového cyklu je rozhodnuto o postupném podání dalších dvou litrů FR a je pokračováno v jeho kontinuálním podávání rychlostí 300 ml/h. Druhý den ukazují pacientovy laboratorní hodnoty sérovou koncentraci chloridů 118 mmol/l, hodnotu bikarbonátu 12 mmol/l a hyperlaktátemii 5,6 mmol/l. Pacient je anurický, hypoxemický a dušný.

Nitrožilní podávání tekutin představuje vůbec nejčastější léčebnou intervenci u akutně hospitalizovaných nemocných. Jsou podávány v rámci resuscitace krevního oběhu u šokových stavů spojených s hypovolemií k náhradě pokračujících ztrát tekutin či jako udržovací infuze při nedostatečném příjmu tekutin. Přestože kumulativní důkazy jednoznačně ukazují, že nesprávně vedená tekutinová léčba negativním způsobem ovlivňuje individuální klinický výsledek pacienta, je často delegována na nejmladší lékaře. Chybně vedená tekutinová léčba může pacienta poškodit buď v důsledku špatně zvoleného množství, nebo nevhodným složením pro danou klinickou situaci. V posledních letech se vede velmi živá diskuse právě nad otázkou rizik FR, dosud celosvětově nejčastěji používaného infuzního roztoku. Jen ve Spojených státech amerických dosahuje jeho roční spotřeba 200 milionů litrů. Fyziologický roztok je hlavním představitelem nebalancovaných roztoků, tj. roztoků, které neobsahují žádné pufrů a jejichž složení elektrolytů ne zcela odpovídá fyziologickým koncentracím

v krevní plazmě. Fyziologický roztok coby 0,9% chlorid sodný obsahuje vysoké koncentrace chloridů (154 mmol/l) a stejné množství sodíku (154 mmol/l). V případě nutnosti velkoobjemové resuscitace či dlouhodobé udržovací léčby je podávání FR spojeno s rizikem rozvoje hyperchloremie a metabolické acidózy. Na vině je vzhledem k ekvimolární koncentraci sodíku a chloridů nulový rozdíl v silných iontech (strong ion difference, SID). Vžitý pojem „fyziologický roztok“ je tedy ve světle současných poznatků nevhodný a zavádějící. Naopak lze říci, že se jedná o roztok svým složením nefyziologický. Data z posledních let navíc ukazují na řadu možných nežádoucích účinků (ne) fyziologického roztoku a obecně roztoků s vysokou koncentrací chloridů. Hyperchloridemie navozená tekutinovou léčbou negativně ovlivňuje funkce ledvin (snížení perfuze renálního kortexu způsobené aktivací negativní tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles glomerulární filtrace, zvýšení energetických nároků tubulárních buněk na exkreční funkci), působí rozvoj hyperchloremické metabolické acidózy s jejím proinflamatorním účinkem či negativně ovlivňuje koagulaci.^{1,2} Uvedené poznatky vedly zejména v Evropě k odklonu od používání nebalancovaných roztoků ve prospěch tzv. balancovaných, které svým složením nejméně narušují fyziologické koncentrace elektrolytů a acidobazickou rovnováhu. Definitivní důkazy o výhodnosti balancovaných roztoků však dosud chyběly, a proto byly s velkým očekáváním vyhlíženy výsledky dvou dosud největších studií, které jsou předmětem tohoto komentáře.

Obě studie pod akronymem SMART a SALT-ED byly uveřejněny ve stejném vydání *New England Journal of Medicine*, obě jsou ze stejné dílny amerických autorů a u obou bylo cílem porovnat výsledky pacientů léčených

pouze FR s výsledky nemocných, kteří v rámci tekutinové léčby dostávali pouze balancované roztoky (Plasma-Lyte nebo Ringer-laktát). Zatímco studie SMART byla zaměřena na populaci kriticky nemocných, do studie SALT-ED byli zařazeni pacienti přijímaní do nemocnice bez potřeby pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP). V obou případech šlo o tzv. pragmatické, nezaslepené studie s několika-násobně překříženým uspořádáním (multiple-crossover).

Studie SMART

Primárním cílovým ukazatelem studie byl tzv. major adverse kidney event v průběhu 30 dní od randomizace (MAKE₃₀). Jednalo se o kompozitní cílový ukazatel, který zahrnoval úmrtí z jakékoliv příčiny, novou potřebu náhrady funkce ledvin nebo přetrvávající akutní poškození ledvin. Zahrnuto bylo celkem 15 802 pacientů. Kumulativní množství podaných tekutin v průběhu prvních tří dní bylo $1\,935 \pm 2\,873$ ml ve skupině FR a $1\,872 \pm 2\,744$ ml ve skupině balancovaných roztoků. Výsledkem byl statisticky významně nižší výskyt MAKE₃₀ u skupiny pacientů léčených balancovanými roztoky (absolutní snížení rizika o 1,1 %). Hlavní úlohu v kompozitním cílovém ukazateli hrála nižší mortalita (absolutní snížení rizika o 0,8 %, odds ratio

0,82–1,01, number needed to treat [NNT] 94). Největší prospěch z léčby balancovanými roztoky byl zaznamenán u podskupiny pacientů se sepsí jako hlavní diagnózou (NNT – 24).

Studie SALT-ED

Primárním cílovým ukazatelem studie byla mortalita (konkrétně „days alive after discharge before day 28“) a sekundárním cílovým ukazatelem MAKE₃₀. Zahrnuto bylo celkem 13 347 pacientů. Medián objemu roztoků podaných na urgentním příjmu činil 1 079 ml, přičemž více než 2 000 ml krystaloidů bylo podáno 33 % pacientů. Mortalita definovaná výše byla v obou skupinách srovnatelná. Statisticky významně nižší byl opět výskyt MAKE₃₀ u skupiny pacientů léčených balancovanými roztoky (absolutní snížení rizika o 0,9 %, odds ratio 0,70–0,95, NNT – 111). Hlavní příčinou lepšího výsledného ukazatele byly nižší hodnoty kreatininu u balancovaných roztoků. Největší prospěch (výskyt MAKE₃₀) z léčby balancovanými roztoky byl zaznamenán i u podskupiny pacientů se sepsí jako hlavní diagnózou a rovněž u nemocných, kteří v době zařazení do studie již měli známky poškození ledvin (sérová koncentrace kreatininu > 133 μmol/l) a hyperchloridemii (> 110 mmol/l).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Obě studie, které dohromady zahrnuly 29 149 pacientů, shledaly konzistentní výsledek u dvou odlišných populací nemocných a vysílají tím relativně silný signál odborné komunitě. Na první pohled bychom mohli zpochybnit, zda mírná (1,1% u SMART a 0,9% u SALT-ED), byť statisticky významná redukce kompozitního cílového ukazatele (tzv. major adverse kidney event) je klinicky vůbec relevantní. Je nutné si ale uvědomit, že desítky milionů pacientů přijímaných ročně do nemocnic po celém světě dostávají intravenózní tekutiny. Přepočteme-li NNT (94 ve studii SMART a 111 ve studii SALT-ED) na tuto ohromnou populaci, potom i mírné snížení absolutního rizika nabývá zcela jiného rozměru. Autoři například propočítali, že při počtu 5 milionů pacientů přijímaných ročně v USA na jednotky intenzivní péče by se dalo zabránit 50 000 případů poškození pacienta. V případě tekutinové léčby jde navíc o změnu velmi jednoduchou a současně finančně nenákladnou. Pozoruhodné je, že rozdíly byly díky velikosti studované populace detekovány i navzdory relativně malému množství podaných tekutin, což signál obou studií ještě paradoxně umocňuje. Pozornost zaslouží i rozdíly nalezené u podskupin pacientů a priori předdefinovaných, tj. u pacientů se sepsí, s preexistujícím onemocněním ledvin a s akutním poškozením ledvin. Obě studie dokládají, že tito pacienti se nacházejí ve zvlášť vysokém riziku nežádoucích účinků tekutinové léčby, ať v důsledku špatně zvoleného složení (tj. FR), nebo neadekvátního množství (nekontrolované podávání tekutin s kumulativní pozitivní tekutinovou bilancí). Protože i jednotlivé balancované roztoky se liší svým složením – různou koncentrací a typem

pufří, různým obsahem a zastoupením elektrolytů, tonicitou –, bylo by také zajímavé porovnat v obou komentovaných studiích případné rozdíly mezi roztoky Plasma-Lyte a Ringer-laktát. Tyto výsledky však nejsou k dispozici. Důvodem může být majoritní zastoupení Ringer-laktátu (95% ve studii SALT-ED), jež znemožňuje seriózní vyhodnocení. Hlavní kritika obou studií zmiňuje monocentrické uspořádání, problém překřížení mezi studii (tj. podání obou typů roztoků), nezaslepenost studií či volbu kompozitního cílového ukazatele (MAKE₃₀).

Jak tedy v klinické praxi zvolit nevhodnější typ roztoku? A znamenají výsledky komentovaných studií, že by tzv. FR měl zmizet z klinického používání? Je jisté, že v současnosti neexistuje tzv. ideální roztok a neexistuje ani žádný univerzální roztok použitelný pro všechny klinické situace stejně. Pro účely tekutinové resuscitace jsou první volbou balancované krystaloidy.³ Platí to pro hemodynamickou resuscitaci u sepse, krvácení, popálenin, diabetické ketoacidózy či v perioperační medicíně. Nelze však formulovat preferenci konkrétního typu balancovaného roztoku. Roztoky s vyšším in vivo SID (např. Plasma-Lyte) mohou mít díky předpokládanému alkalizujícímu účinku teoretickou výhodu rychlejší korekce preexistující acidózy (šokové stavy, ketoacidóza). Praktické důkazy však chybějí. Při nutnosti podávat souběžně s infuzní linkou krevní transfuze je vhodné vyvarovat se balancovaných roztoků obsahujících kalcium z důvodu možné tvorby mikrotrombů při eliminaci antikoagulačního účinku citrátu v erytrocytárním koncentrátu. Tyto roztoky rovněž nebudeme podávat pa-

cientům s hyperkalcemií. Při podávání roztoků obsahujících laktát jako pufr je nutné v případě velkoobjemové resuscitace u šokových stavů s hyperlaktátemií nebo u pacientů s pokročilou akutní či chronickou dysfunkcí jater počítat s možností ovlivnění sérových koncentrací laktátu. Důsledkem může být problematická interpretace laktátemie jako markeru úspěšnosti hemodynamické optimalizace (pozn. běžné dávky roztoků obsahujících jako pufr laktát u hemodynamicky stabilních pacientů sérové koncentrace laktátu neovlivňují). V případě udržovacích infuzí či při řešení běžné dehydratace jsou balancované krystaloidy rovněž první volbou. Pokud stav vyžaduje pokračování v udržovacích infuzích, je u pacientů bez možnosti perorálního příjmu vhodné doplnit léčbu o roztoky glukózy v dávce 1,4–1,6 g/kg/den za účelem prevence rozvoje ketózy z hladovění. Roztoky glukózy jsou zdrojem tzv. volné (bezsolutové) vody, ale z indikace udržovací infuze musejí být používány s opatrností vzhledem k riziku rozvoje hyponatremie, zejména u starších pacientů. Tyto roztoky rozhodně nejsou vhodné pro resuscitaci nebo náhradu průběžných ztrát (vyjma situací ztrát volné vody, např. u pacientů s diabetes insipidus). Zejména samotné podávání 5% roztoků glukózy, případně 0,45% FR v indikaci udržovacích infuzí či za účelem korekce tekutinového deficitu není správnou praxí. Nevýhody a rizika plynoucí z podávání

větších objemů FR neznamenaají, že bychom měli tento roztok z klinického používání zcela vyřadit. Fyziologický roztok je vhodné použít např. u dehydratovaných pacientů s metabolickou alkalózou způsobenou ztrátou chloridů (zvracení, gastrická drenáž) nebo u stavů s nitrolební hypertenzí. Při používání FR je doporučeno pravidelně monitorovat koncentraci chloridů a acidobazickou rovnováhu. Dojde-li k rozvoji hyperchloremie a acidózy, je vhodné přehodnocení volby roztoku. Mylné je však preferenční používání FR u stavů, kde existuje obava z hyperkalemie (např. rhabdomyolýza, úvodní fáze diabetické ketoacidózy, akutní poškození ledvin, stavy po transplantaci ledvin). Je doloženo, že v těchto situacích je používání FR naopak spojeno s vyšším výskytem hyperkalemie ve srovnání s balancovanými roztoky. Důvodem je přestup kalia extracelulárně jako následek hyperchloremické metabolické acidózy.³ Jak naznačuje úvodní kazuistika, infuzní roztoky používané k tekutinové léčbě je nutné považovat za léčebný přípravek. Preskripce nitrožilních tekutin musí zahrnout rozvahu o typu, složení, dávce, rychlosti podání a možné toxicitě konkrétního roztoku. Různé roztoky mohou mít odlišný vliv na tělesnou homeostázu a potenciálně i na fyziologické a orgánové funkce, a je tudíž bezpodmínečně nutné znát složení roztoku, který lékař indikuje v konkrétní klinické situaci.⁴

LITERATURA

1. Kellum JA. Abnormal saline and the history of intravenous fluids. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:358–360.
2. Glassford NJ, Bellomo R. Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? *Crit Care Clin* 2018;34:279–298.
3. Weinberg L, Harris L, Bellomo R, et al. Effects of intraoperative and early postoperative normal saline or Plasma-Lyte 148® on hyperkalemia in deceased donor renal transplantation: a double-blind randomized trial. *Br J Anaesth* 2017;119:606–615.
4. Matějovič M, Horák J, Harazim M, et al. Tekutinová léčba u akutních stavů pro neintenzivisty. *Vnitř Lék* 2018, v tisku.