

Tekutina je lék jako každý jiný – dobrý sluha i zlý pán!

Grams ME, Estrella MM, Coresh J, Brower RG, Liu KD; for the National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, v tisku.

Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, Bauer M, Settmacher U, Hekmat K, Hartog CS. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2011, v tisku

Recentní pokroky ve výzkumu akutního poškození ledvin (AKI) přinesly především sjednocení nové definice a klasifikace (AKIN), poznatek, že i relativně malé změny sérové koncentrace kreatininu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou, a objev nových biomarkerů k časné detekci AKI (Bagshaw, Wald, 2011). Žádný z těchto pokroků však nepřinesl změnu v léčbě pacientů s již vyvinutým AKI. Jednou z hojně diskutovaných oblastí současné intenzivní péče, které se vlastní léčby bezprostředně týkají, je strategie tekutinového managementu těchto pacientů. Tekutinová terapie kriticky nemocných s AKI, které je obvykle součástí syndromu multiorganové dysfunkce, je komplexní proces, zahrnující základní otázky typu „kolik“, „čeho“, „kdy“. Dva přední časopisy nyní uveřejnily výsledky klinických studií, které z pohledu praktické medicíny pomáhají definovat koridor bezpečnosti tekutinové léčby pro kriticky nemocné s AKI. Vzhledem k jednotnému tématu budou obě práce komentovány společně.

Nedávné observační studie demonstrovaly silnou a nezávislou asociaci mezi pozitivní kumulativní bilancí tekutin a mortalitou u pacientů s AKI (Payen et al., 2008; Bouchard et al., 2009; shrnutí Prowle et al., 2010). Klíčová otázka, tj. zda je tekutinové přetížení „pouhým“ ukazatelem závažnosti akutního onemocnění či AKI, nebo skutečným kauzálním „mediátorem“ nepříznivého klinického výsledku, zůstává otevřená. V současnosti bohužel neexistuje žádná randomizovaná kontrolovaná studie, která by vyhodnotila důsledky dvou odlišných protokolů tekutinového managementu v terapii AKI. V roce 2006 uveřejnil *New England Journal of Medicine* dosud největší prospektivní, multicentrickou studii FACCT (Fluid and Catheter Treatment Trial, 1 000 pacientů) srovnávající liberální a restriktivní strategii tekutinové terapie u pacientů s ARDS (syndrom dechové tísně dospělých) (Wiedemann et al., 2006). Liberální tekutinová politika odpovídala tehdejší klinické praxi, zatímco nemocní léčení v restriktivní větvi nedostávali po dosažení úvodní hemodynamické stabilizace žádné udržovací infuze, a naopak častěji vyžadovali diuretickou léčbu k dosažení negativní či neutrální tekutinové bilance. Po sedmi dnech studie byla kumulativní tekutinová

bilance +7 litrů v liberálním a +136 ml v restriktivním rameni studie. Tento rozdíl sice nevyústil v rozdílnou mortalitu mezi oběma skupinami, nicméně pacienti v restriktivním tekutinovém režimu vyžadovali kratší pobyt na umělé plicní ventilaci a měli trend k nižší potřebě náhrady funkce ledvin ($p = 0,06$). Autoři komentovaného článku využili výhod této randomizované studie (tekutinová a diuretická léčba byla primárně určena randomizací) a analyzovali vztah mezi bilancí tekutin, diuretiky a klinickým výsledkem u té části studované populace, u níž se vyvinula AKI (dle kritérií AKIN) do dvou dnů od zařazení do studie (306 pacientů, 169 v restriktivní a 137 v liberální skupině). Primárním sledovaným ukazatelem byla 60denní mortalita. Tekutinová bilance byla kalkulována jako rozdíl mezi denním příjmem a výdejem tekutin a byla sledována ode dne rozvoje AKI do sedmého dne studie. Současně byla registrována průměrná denní dávka furosemidu. Data byla vyhodnocena logistickými regresními modely a analýzou senzitivity. Skupiny (restriktivní vs. liberální) se nelišily v základních vstupních ukazatelích s výjimkou nižší hodnoty albuminu a více pozitivní tekutinové bilance v období 24 hodin před randomizací u pacientů v liberální skupině. U většiny nemocných došlo k rozvoji AKI I. stupně. Průměrná kumulativní bilance ve sledovaném období byla 3,7 l v restriktivní a 10,2 l v liberální skupině. Kumulativní dávka furosemidu byla 562 mg v restriktivní a 159 mg v liberální skupině. Hlavním výsledkem studie bylo, že pozitivní tekutinová bilance byla u pacientů s AKI významně a silně asociována s mortalitou (včetně adjustované OR 1,61/l/den, 95% interval spolehlivosti [IS] 1,32–1,96; $p < 0,001$). Vyšší dávky furosemidu měly příznivý vliv na mortalitu, tento efekt však vymizel po adjustaci na tekutinovou bilanci. Autoři nedetekovali žádný práh pro dávku furosemidu, který by znamenal zvýšené riziko úmrtí.

Ve druhé komentované studii testovali autoři hypotézu, že u pacientů s těžkou sepsí bude tekutinová resuscitace pouze krystaloidními roztoky spojena s nižším výskytem AKI ve srovnání s režimy, které zahrnují syntetické koloidy (roztoky hydroxyethylškrobu [HES] a želatiny). Studovanou populaci tvořilo 346 pacientů s těžkou sepsí, léčených v jednom univerzitním centru. Tito pacienti byli prospektivně sledováni ve třech obdobích, která se lišila politikou tekutinové resuscitace. V první fázi studie (leden 2005 až červen 2005) byla hypovolémie léčena dominantně kombinací 6% HES 130/0,4 a krystaloidů (skupina HES), ve druhé fázi studie (leden 2006 až červen 2006) dostávali pacienti kromě krystaloidů i 4% roztoky želatiny (skupina želatina) a ve třetí fázi (září 2008 až červen 2009) byli pacienti objemově resuscitováni pouze roztokem krystaloidu (skupina krystaloid). Pacienti byli ve všech třech obdobích léčení dle obecných doporučení pro léčbu těžké sepse. Hemodynamická data a údaje o tekutinové bilanci byly sledovány

po dobu 14 dnů od přijetí. Primárním sledovaným ukazatelem byl rozvoj AKI (definován dle kritérií RIFLE): 118 nemocných bylo sledováno v rameni HES, 87 v rameni želatina a 141 dostávalo pouze krystaloidy. Vstupní demografická data se mezi skupinami nelišila, podobně ani kreatinin a tíže akutního onemocnění. Medián kumulativní dávky HES byl 46 ml/kg a želatiny 43 ml/kg. Celkový medián všech podaných tekutin byl 649 ml/kg ve skupině HES, 525 ml/kg ve skupině želatina a 355 ml/kg ve skupině krystaloid. Celkové množství tekutin podaných ve skupině HES bylo statisticky vyšší než v ostatních dvou skupinách. Průměrný denní příjem tekutin a tekutinová bilance byly vyšší ve skupině krystaloid v den nula a jedna. AKI se vyvinulo u 70 % pacientů resuscitovaných roztoky HES (adjustované $p = 0,002$) a u 68 % pacientů léčených roztoky želatiny (adjustované $p = 0,025$) ve srovnání se 47 % pacientů dostávajících pouze roztoky krystaloidů. V porovnání s pacienty léčenými pouze krystaloidními roztoky (20 %) byla potřeba náhrady funkce ledvin vyšší ve skupině HES (34 %, adjustované $p = 0,86$) i ve skupině želatina (34 %, adjustované $p = 0,162$). Nemocniční i JIP mortalita byla ve všech skupinách srovnatelná (HES: 35 % a 43 %; želatina: 26 % a 31 %; krystaloidy: 30 % a 37 %). Autoři uzavírají, že tekutinová resuscitace pouze krystaloidy byla srovnatelně účinná, s výjimkou prvních dvou dní nevedla k nápadně větší pozitivní kumulativní tekutinové bilanci a byla spojena s nižší incidencí AKI.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Není pochyb o tom, že časná a na fyziologické cíle zaměřená tekutinová léčba je klíčovou součástí úvodní resuscitace hypovolemických pacientů. Tekutiny jsou však často předepisovány v podobě „udržovacích“ infuzí i po dosažení hemodynamické stabilizace, obvykle s cílem podpory renální perfuze a diurézy. Je však nutno připomenout, že neexistuje jediná randomizovaná studie, která by prokázala, že udržování pozitivní tekutinové bilance chrání ledviny, či dokonce zvrátí již rozvinuté AKI. Naopak přibývá důkazů, že perzistující tekutinové přetížení přispívá k morbiditě a mortalitě kriticky nemocných pacientů. První z komentovaných studií poskytuje cenný náhled do problematiky komplexních vztahů mezi tekutinovým managementem, bilancí tekutin a mortalitou. Výhodou této post hoc analýzy prospektivně sbíraných dat je skutečnost, že autoři vyhodnotili informace získané objektivní randomizací. Tím minimalizují vliv možných „confounding“ faktorů, které jsou u observačních studií běžné. Výsledek studie, tj. signifikantní asociace mezi pozitivní kumulativní bilancí post-AKI a 60denní mortalitou, byl zcela konzistentní ve všech testovaných podskupinách a po adjustaci na velké množství pečlivě zvolených potenciálních proměnných. Riziko smrti bylo přibližně 1,6krát vyšší na každý akumulovaný litr tekutin za den. Studie je tak pátou v řadě, která upozorňuje na vztah mezi tekutinovým přetížením a mortalitou (Bouchard et al., 2009; Goldstein et al., 2005; Sutherland et al., 2010; Payen et al., 2008) u pacientů s AKI. Společným omezením všech dosud provedených studií je skutečnost, že žádná z nich nedává jednoznačnou odpověď na otázku, zda je tekutinové přetížení pouhým (byť významným) biomarkerem závažnosti vyvolávajícího inzultu, či skutečným patogenetickým mediátorem onemocnění. Přestože všechny dosud provedené studie adjustovaly vztah tekutinového přetížení k mortalitě na závažnost, resp. tíži akutního stavu, nelze vyloučit, že existují další neznámé faktory, které nebyly v analýzách zohledněny. Na druhé straně ve dvou prospektivních randomizovaných studiích, provedených u chirurgických pacientů a u pacientů s ARDS, byl liberální přístup k tekutinové léčbě provázen zvýšeným výskytem

komplikací, a naopak restriktivní přístup byl ledvinami velmi dobře „tolerován“ (Brandstrup et al., 2003; Wiedemann et al., 2006). Tyto studie poskytují solidní základ k tvrzení, že akumulace tekutin zřejmě není pouhým doprovodným jevem závažného akutního onemocnění. I když přímé důkazy potvrzující negativní vliv tekutinového přetížení na osud nemocných či na funkci ledvin chybějí, existuje řada patofyziologicky plausibilních mechanismů. Renální důsledky pokračující pozitivní kumulativní tekutinové bilance, zejména u stavů se systémovou zánětlivou odpovědí (seps), jsou následující: a) systémová žilní kongesce a rozvoj nitrobřišní hypertenze vedou k renálnímu žilnímu měštnání s poklesem efektivního perfuzního tlaku; b) rozvoj renálního kompartment syndromu v důsledku intersticiálního otoku ledvin (nefrosarka). Ledviny jsou uloženy v renálním pouzdře, které má omezenou možnost adaptace na rychlé změny objemu ledvin (Herrler et al., 2010). Výsledkem obou mechanismů je pokles renální perfuze, glomerulární filtrace a další retence sodíku a vody. Samozřejmě nevíme s jistotou, zda dva různé přístupy (liberální vs. restriktivní) budou skutečně mít odlišný vliv na mortalitu kriticky nemocných, na progresi AKI či rychlost reparace renálních funkcí. Z klinické praxe však víme, jak významnou úlohu má například časná ultrafiltrace u nemocných s pokročilým kardiorenálním syndromem a rezistencí k diuretikům.

Dostupné, byť stále ne definitivní důkazy nám přesto určitý návod k filozofii tekutinové léčby poskytují:

- Tekutinové přetížení je důležitý klinický problém u řady kriticky nemocných s AKI.
- Perzistentní tekutinové přetížení může být spojeno s nepříznivým klinickým výsledkem či opožděným zotavením renálních funkcí.
- Tekutinová bilance je významný a potenciálně modifikovatelný ukazatel, který by měl být u kriticky nemocných denně sledován a vyhodnocován.
- Časný přechod k neutrální, či dokonce negativní tekutinové bilanci má klinickou relevanci.
- Kauzální vztah mezi tekutinovým přetížením a mortalitou vyžaduje konfirmaci.
- Zda aktivní odstranění vzniklého tekutinového přetížení zlepší klinický výsledek, není zatím doloženo (ani vyvráceno) a vyžaduje další studie.

Diskuse nad volbou roztoků používaných k oběhové resuscitaci kriticky nemocných je dlouhá jako sama existence intenzivní péče. Neurčité závěry metaanalýz (tj. všechny druhy tekutin jsou z pohledu mortality rovnocenné) mohou – možná mylně – vést k závěrům, že volba tekutiny je druhotné významnosti. Hlavním výstupem druhého komentovaného článku je, že přechod z jednoho typu roztoků určených k objemové náhradě (HES, želatina) na druhý (krystaloidní) byl provázen významně nižší incidencí AKI a potřeby náhrady funkce ledvin při nezměněných ostatních principech léčby kriticky nemocných s těžkou sepsí a při porovnatelné expozici nefrotoxickým lékům (antibiotika, kontrastní látky). Tyto závěry je rozhodně nutné interpretovat v kontextu významných omezení studie (monocentrická studie, malý vzorek pacientů, post hoc adjustovaná analýza, mnohorozměrné modelování). Výsledky komentované studie, zasazené do rámce dalších studií, však nejsou zanedbatelné. Koloidní roztoky se často používají s úmyslem rychlejšího obnovení efektivního cirkulujícího objemu. Z pohledu prevence AKI však existuje velmi málo důvodů k jejich používání. Naopak, řada recentních studií a analýz stále intenzivněji upozorňuje na renální rizika syntetických koloidních roztoků, třetí generaci roztoků HES (130/0,4) nevyjímaje (Hartog,

Kohl et al., Hartog, Bauer et al., 2011; Reinhart, Takala, 2011). Komentovaná studie je dalším argumentem podporujícím tvrzení, že adekvátně vedenou resuscitací lze i u septických pacientů dosáhnout stejného účinku při použití samotných krystaloidních roztoků, a to bez rizika potenciace rozvoje AKI a bez rizika větší kumulativní bilance tekutin. Studie rovněž vysílá signál směrem k opatrnosti před proklamovanou bezpečností nové generace roztoků HES. Je však nutno si uvědomit, že množství podaných koloidních roztoků v komentované studii bylo relativně velké (40–50 ml/kg). Renálně negativní působení syntetických koloidních roztoků je pravděpodobně závislé na dávce. To dokazují výsledky i jiných autorů, kdy nízké dávky koloidů nezvyšovaly incidenci AKI (Boussekey et al., 2010). Hranici dávky, která se stává pro ledviny toxickou, však zatím neznáme. Je proto bezpečné uzavřít, že většinu septických pacientů lze hemodynamicky optimalizovat s využitím prostých krystaloidů. V případech, kde hrozí zhroucení oběhu v důsledku významné hypovolémie, mají syntetické koloidy jistě stále své místo. Není však jediný argument k jejich používání v rámci pokračující objemové náhrady či pro opakované tekutinové výzvy. S napětím jsou očekávány výsledky právě probíhající velkých studií (CHEST trial a 6S trial, viz www.clinicaltrials.gov), které snad přinesou definitivní podklady pro správnou klinickou praxi.

Literatura

- Bagshaw SM, Wald R. Acute kidney injury in 2010: Advances in diagnosis and estimating disease prognosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:70–71.
- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422–427.
- Boussekey N, Darmon R, Langlois J, et al. Resuscitation with low volume hydroxyethylstarch 130 kDa/0.4 is not associated with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:R40.
- Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: Comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641–648.
- Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;67:653–658.
- Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 2011;112:635–645.
- Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg* 2011;112:156–164.
- Herrler T, Tischer A, Meyer A, et al. The intrinsic renal compartment syndrome: New perspectives in kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89:40–46.
- Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107–115.
- Reinhart K, Takala J. Hydroxyethyl starches: what do we still know? *Anesth Analg* 2011;112:507–511.
- Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010;55:316–325.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–2575.