

Цзо Тінлань, Ф.Глумчер, Є.Дьомін

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РІДИННОЇ РЕСУСЦИТАЦІЇ ХВОРИХ ІЗ СЕПТИЧНИМ ШОКОМ РОЗЧИНАМИ РІНГЕР-МАЛАТ ТА ІЗОТОНІЧНИМ РОЗЧИНОМ НАТРІЮ ХЛОРИДУ

Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Одним з ключових елементів терапії сепсису та септичного шоку є відновлення ОЦК. Існуючі рекомендації пропонують переливання щонайменше 30 мл/кг кристалоїдів протягом перших трьох годин, а за потреби й більше. Рекомендується надавати перевагу збалансованим розчинам кристалоїдів, проте питання вибору конкретного розчину залишається відкритим. Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження препарату «Рінгер-малат» порівняно із 0,9% розчином натрію хлориду для первинної ресусцитації пацієнтів з септичним шоком. В дослідження було залучено 48 пацієнтів, рандомізованих до групи рінгер-малату (дослідної) та 0,9% хлориду натрію (контрольної). 30-денна смертність достовірно не відрізнялась між групами (20,0% і 21,4% відповідно, $p=0,521$), проте відмічений тренд до меншого часу на симпатоміметиках (58,2 проти 74,3 годин відповідно, $p=0,072$), більшу доставку кисню (1064,26 проти 612,38 мл/хв, $p<0,001$), більший кліренс лактату (22,14% проти 16,28% $p<0,001$). У групі Рінгер-малату не відмічалось випадків гіперхлоремічного ацидозу, а у контрольній групі було 3 випадки (13,04%). Таким чином, використання збалансованих кристалоїдів (зокрема, Рінгер-малату) дозволяє досягти кращих результатів при лікуванні септичного шоку порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду, хоча для виявлення впливу на летальність потрібні додаткові дослідження більшого масштабу.

Ключові слова: сепсис, септичний шок, збалансовані кристалоїди, Рінгер-малат.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Згідно з положеннями Міжнародної кампанії за виживаність при сепсисі (Surviving Sepsis Campaign), одним із провідних заходів інтенсивної терапії хворих із сепсисом є рання рідинна ресусцитація [1, 2]. Швидка рідинна ресусцитація в перші 6 годин від діагностування захворювання достовірно забезпечує зростання показника виживаності хворих із сепсисом у найближчі 28 днів [1, 2]. При цьому при проведенні рідинної ресусцитації при сепсисі досі відсутні очевидні докази наявності переваги будь-якого із сучасних інфузійних розчинів. Ті ж настанови [1] рекомендують застосування збалансованих кристалоїдів, як основного виду розчинів для інфузії у пацієнтів із сепсисом, але, не зважаючи на це, найбільш вживаним розчином для рідинної ресусцитації залишається ізотонічний 0,9% натрію хлорид [4]. Використання значних об'ємів (більше 2х літрів) ізотонічного хлориду натрію для ресусцитації пов'язано із розвитком клінічно значущого

гіперхлоремічного ацидозу [5]. 2018 року завершилось проспективне рандомізоване клінічне дослідження SMART, що довело перевагу збалансованих кристалоїдів над ізотонічним розчином натрію хлориду у пацієнтів із сепсисом по комpositivній кінцевій точці смертності, постійної дисфункції нирок або потреби у ниркозамісній терапії [6]. 2017 року на ринку України з'явився препарат Рінгер-Малат (виробник ПАТ «Юрія-Фарм»), що є першим вітчизняним збалансованим кристалоїдним розчином.

Мета: провести порівняльне дослідження рідинної ресусцитації пацієнтів із септичним шоком розчинами Рінгер-малат та 0,9% натрію хлорид, дослідити їх вплив на гемодинаміку та результати лікування септичного шоку залежно від вибору розчину для стартової інфузійної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено проспективне рандомізоване контрольоване клінічне дослідження на базі

відділення анестезіології та інтенсивної терапії КМКЛ №4. На проведення дослідження отримано дозвіл від Комітету з етики при КМКЛ №4. До дослідження залучались пацієнти віком старше 18 років, госпіталізовані у ВАІТ, що мають активну інфекцію (пневмонія, перитоніт, інфікований панкреатит) та знаходились в стані септичного шоку. Септичний шок визначався згідно із критеріями The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [1], як сепсис (зростання оцінки за шкалою SOFA на 2 і більше балів) із рівнем лактату плазми більше 2 ммоль/л та потребою у вазопресорах для утримання середнього артеріального тиску на рівні 65 мм рт.ст.

До дослідження не включались пацієнти, стан яких було визнано некурабельним (термінальній стадії онкологічних захворювань, тотальний мезентеріальний тромбоз), а також ті, що на момент скринінгу вже отримали значний об'єм інфузійної терапії (>1000 мл розчинів для інфузій). Рандомізація проводилась за допомогою генератора випадкових чисел Random.org. Засліплення персоналу дослідження досягалось заклеюванням етикетки препарату чистим листком із рандомізаційним номером, зовнішній вигляд контейнерів і розчину в них не відрізнявся.

Після скринінгу пацієнтів було рандомізовано або до дослідної групи, що отримувала препарат Рінгер-малат, або до контрольної, що отримувала ізотонічний (0,9%) натрію хлорид.

Після рандомізації пацієнтів, але до початку інфузії було виміряно базові параметри гемодинаміки та рівень лактату плазми, показники загального та біохімічного аналізу крові, передбачені локальним стандартом

лікування хворих КМКЛ №4. Показники гемодинаміки контролювались за допомогою езофагального доплерівського датчика та відповідного монітору до нього (система CardioQ, Deltex Medical, Великобританія) або за допомогою аналізу швидкості пульсової хвилі (система EsCCO, Nihon Kohden, Японія). Вміст лактату визначався за допомогою експрес-системи Roche Accutrend. Також монітувались: неінвазивний артеріальний тиск, пульсоксиметрія, частота серцевих скорочень, ЕКГ а також сатурація крові центральної вени та центральний венозний тиск (ЦВТ), потреба у вазопресорах. Інфузія препаратів в усіх групах виконувалась за принципом Goal-Directed therapy [2]: після стартового скринінгу буде проведена швидка (протягом 15-20 хвилин) інфузія 500 мл відповідного препарату і зареєстрована динаміка параметрів гемодинаміки. При зростанні серцевого викиду і серцевого індексу $\geq 10\%$ буде перелито наступну порцію препарату і знов виміряно параметри. Цикл буде повторюватись до а) стабілізації гемодинаміки і припинення потреби у симпатоміметиках; б) втрати гемодинамічної відповіді на інфузію. Повторний забір вмісту лактату плазми відбувся через 2 години після старту терапії і надалі кожні 2 години, поки тривала інфузія досліджуваного препарату. Пацієнт знаходився під спостереженням команди дослідників до виписки зі стаціонару або смерті. Кінцеві точки дослідження: 1) 10 та 30-денна смертність, 2) тривалість застосування вазопресорів, 3) рівень лактату сироватки та двогодинний кліренс лактату, 4) електролітний склад крові, частота гіперхлоремії, 5) показник доставки кисню (DO_2). Кліренс лактату вираховувався як (вихідний лактат—лактат на 2 годину)/вихідний лактат · 100%

Таблиця 1. Вихідні характеристики груп

Параметр	Дослідна група (n=25)	Контрольна група (n=23)	P value
Вік, років	65,8 ±17,4	67,7 ± 18,6	0,586
Маса тіла, кг	80,7±21,6	77,4± 23,4	0,624
Стартов а оцінка за SOFA, балів	4,967	5,214	0,214
Стартовий рівень лактату	4,114	3,987	0,414
Середній об'єм інфузії до рандомізації, мл	768,6±114,2	789,4±86,2	0,124

РЕЗУЛЬТАТИ

В ході дослідження було залучено 48 хворих (25 в дослідній групі і 23 в контрольній), порівняльні характеристики яких наведено в Табл. 1. Не виявлено статистично значущої різниці між основними вихідними параметрами, то можливо вважати порівняння коректним. Результати дослідження наведено в Табл. 2.

Середній обсяг інфузії склав 1864 мл \pm 389 мл в дослідній групі і 2136 \pm 416 мл в контрольній (P=0,118). Відносно невеликий об'єм інфузії зумовлений тим, що всі пацієнти обстежувались для участі в дослідженні після переведення до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), та отримували певний обсяг інфузійної терапії в операційній. Стандартизувати інфузійну терапію і контролювати параметри гемодинаміки в операційній команді дослідників не вдалось через різномайття факторів впливу на гемодинаміку під час операції. Всі 48 хворих завершили дослідження і були в полі доступу дослідників до завершення дослідження. 30-денна летальність склала 5 випадків (20%) в основній групі та 5 випадків (21,74%) у контрольній групі, різниця була статистично не значущою.

Моніторинг часу на вазопресорах виявив тренд до меншого часу підтримки гемодинаміки (58,19 годин проти 74,32 годин) в групі дослідження порівняно з контрольною, проте різниця також була статистично не значущою, що зумовлено значною розбіжністю цього показника і наявністю в обох групах пацієнтів, що перебували на підтримці вазопресорами значно довше за середнє значення. Дослідна група мала достовірно вищий 2-х-годинний

кліренс лактату, ніж контрольна (22,14% проти 16,28%), що свідчить про кращу доставку кисню і відновлення гемодинаміки у пацієнтів, що отримують збалансовані кристалоїди. Ця гіпотеза підтверджується динамікою доставки кисню, що продемонстрована на мал. 1. Протягом першої години доставка кисню суттєво не відрізнялась між групами, зате протягом другої години пацієнти дослідної групи мають тренд до вищої доставки кисню, ніж в контрольній.

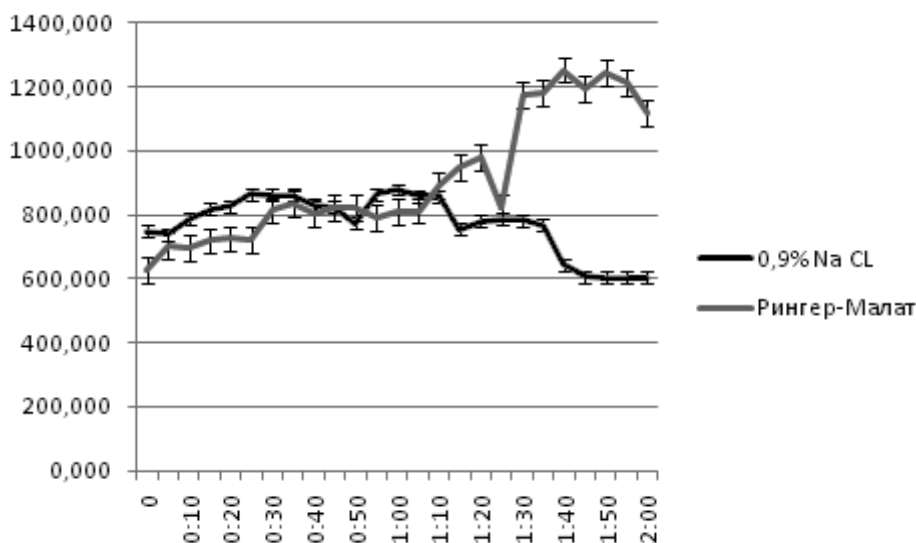
Наприкінці трьох годин від початку терапії (згідно з настановами Survival Sepsis Campaign 2016 інфузійна терапія протягом 3х годин від діагностики септичного шоку необхідно перелити 30 мл/кг інфузійного розчину) доставка кисню в дослідній групі складала 1064,26 мл/хв проти 612,38 мл/хв у контрольній, різниця статистично значуща (p<.001). В групі збалансованих кристалоїдів не було зареєстровано жодного випадку гіперхлоремічного ацидозу, в групі ізотонічного розчину натрію хлориду зареєстровано 3 випадки (13,04%).

ДИСКУСІЯ

В ході дослідження було отримано дані, що підтверджують певні переваги збалансованих кристалоїдів (Рингера-малата) над ізотонічним розчином натрію хлориду. 10 і 30-денна смертність достовірно не відрізнялась між групами, що, можливо, зумовлено недостатньою потужністю дослідження. Проте, отримано докази зростання доставки кисню у пацієнтів, що отримували збалансовані кристалоїди порівняно із пацієнтами, що отримували ізотонічний розчин натрію хлориду. Наприкінці

Таблиця 2. Результати дослідження

	Основна група (n=25)	Контрольна група (n=23)	P
10-денна летальність	3 (12%)	4 (17,4%)	.314
30-денна летальність	5 (20%)	5 (21,74%)	.521
Середній час на симпатоміметиках, годин	58,19 \pm 16,21	74,32 \pm 19,19	.072
Відносний кліренс лактату	0,2214	0,1628	.006
Частота гіперхлоремії	0	3 (13,04%)	<.001
Доставка O ₂ через 3 години після початку терапії, мл/хв.	1064,26 \pm 126,4	612,38 \pm 198,14	<.001
Загальний об'єм інфузії, мл.	2657,3 \pm 474,2	2984,3 \pm 586,7	.0384



Мал. 1. Динаміка доставки кисню

третьої години спостережень ця різниця була максимальною. Наявність і суттєвість цієї різниці підтверджує також відмінність в кліренсі лактату між групами: пацієнти, що отримували збалансовані кристалоїди, метаболізували ендogenousний лактат швидше. У пацієнтів, що отримували збалансовані кристалоїди, була тенденція до меншого часу перебування на вазопресорах, ніж у тих, хто отримував ізотонічний хлорид натрію, проте, через значну розбіжність цього показника, різниця не була статистично значущою. Також, у пацієнтів, що отримували збалансовані кристалоїди, не відмічалось таке явище, як гіперхлоремічний ацидоз, а в групі порівняння зафіксовано три випадки (13,04%) цього ускладнення у пацієнтів, що сумарно отримали більше 2,5 літрів 0,9% розчину NaCl. Загалом, міжнародні рекомендації не рекомендують введення більше 2-х літрів 0,9% розчину NaCl за добу.

До обмежень цього дослідження слід навести недостатню кількість пацієнтів (48) і проведення пацієнтам інфузійної терапії до скринінгу та залучення в дослідження, тому всі пацієнти, окрім дослідного препарату, отримували певний обсяг ізотонічного натрію хлориду, що зумовлено існуючими стандартами ведення хворих.

ВИСНОВКИ

1. Застосування збалансованих кристалоїдів для первинної ресусцитації збільшує доставку кисню і кліренс лактату порівняно з ізотонічним натрію хлоридом.

2. Існує тренд до зниження часу на вазопресорній підтримці у пацієнтів в групі, яка отримувала збалансований кристалоїдний розчин порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду
3. Введення збалансованих кристалоїдів в обсягах до 2,5 літрів не супроводжувалось явищами гіперхлоремії, а у пацієнтів, що отримували більше 2,5 літрів ізотонічного NaCl є значний ризик розвитку гіперхлоремічного ацидозу (загалом, у 13,04% пацієнтів контрольної групи).
4. Летальність між групами суттєво не відрізнялась.

Конфлікт інтересів: відсутній

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Rhodes A. *Surviving Sepsis Campaign: (International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / Rhodes A, Evans LE., Alhazzani W, et al. //Intensive Care Med DOI 10.1007/s00134-017-4683-6*
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) *Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345(19):1368–1377*
3. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) *Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta analysis. Ann Intern Med 161(5):347–355*
4. de Jonge E, Levi M. *Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. Crit Care Med 2001;29:1261-1267.*
5. Mythen MG, Hamilton MA. *Hyperchloremic acidosis: Is it clinically relevant? Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2001;3:15-9.*
6. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J et al. *Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. N Engl J Med 2018;378:829-39. DOI: 10.1056/NEJMoal711584*
7. Wiedermann CJ. *Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. BMC Emerg Med 2008;8:1.*

8. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethylstarch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidneyfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007594.
9. Zarychanski R, Turgeon AF, Fergusson DA, Cook DJ, Hebert P, Bagshaw SM et al. Renal outcomes and mortality following hydroxyethyl starch resuscitation of critically ill patients: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Medicine* 2009; 3:E196-E209.
10. Mythen MG, Hamilton MA. Hyperchloremic acidosis: Is it clinically relevant? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2001;3:15-9.
11. Kellum JA, Shaw AD. Assessing Toxicity of Intravenous Crystalloids in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2015; 314(16):1695-1697. [PubMed: 26444442]

Одним из ключевых элементов терапии сепсиса и септического шока является восстановление ОЦК. Существующие рекомендации предлагают переливания менее 30 мл / кг кристаллоидов в течение первых трех часов, а при необходимости и больше. Рекомендуется отдавать предпочтение сбалансированным растворам кристаллоидов, однако вопрос выбора конкретного раствора остается открытым. Было проведено рандомизированное контролируемое исследование препарата «Рингер-малат» по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида для первичной реанимации пациентов с септическим шоком. В исследование было вовлечено 48 пациентов, рандомизированных в группу Рингер-малата (опытной) и 0,9% хлорида натрия (контрольной). 30-дневная смертность достоверно не отличалась между группами (20,0% и 21,4% соответственно, $p = 0,521$), однако отмечен тренд к меньшему времени на симпатомиметики (58,2 против 74,3 часов соответственно, $p = 0,072$), большую доставку кислорода (1064,26 против 612,38 мл / мин, $p < 0,001$), больше клиренс лактата (22,14% против 16,28% $p < 0,001$). В группе Рингер-малата не отмечалось случаев гиперхлоремического ацидоза, а в контрольной группе было 3 случая (13,04%). Таким образом, использование сбалансированных кристаллоидов (в частности, Рингер-малата) позволяет достичь лучших результатов при лечении септического шока по сравнению с физиологическим раствором натрия хлорида, хотя для выявления влияния на летальность нужны дополнительные исследования большего масштаба.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, сбалансированные кристаллоиды, Рингер-малат.

One of the key elements of therapy for sepsis and septic shock is the fluid replacement. Current guidelines suggests an infusion of at least 30 ml / kg of crystalloid in the first three hours, and if necessary, more. Preference is given to balanced crystalloid solutions, but the choice of a particular solution remains unclear. A randomized, controlled study of the "Ringer-Malat" balanced crystalloid solution was performed, compared with isotonic saline for primary resuscitation of septic shock patients. The study involved 48 patients randomized to ringer malate (experimental) and 0.9% sodium chloride (control) group. The 30-day mortality rate was not significantly different between the groups (20.0% and 21.4% respectively, $p = 0.521$), but the trend was noted for less time on vasopressor support (58.2 versus 74.3 hours, respectively, $p = 0.072$), higher delivery of oxygen (1064.26 vs. 612.38 ml / min, $p < 0.001$), greater clearance of lactate (22.14% vs. 16.28% $p < 0.001$). In the Ringer Malate group, no cases of hyperchloremic acidosis were noted, and in the control group there were 3 cases (13.04%). Thus, the use of balanced crystalloids (in particular, Ringer Malat) allows for better results in the treatment of septic shock compared with isotonic sodium chloride solution, although additional studies on a larger scale are needed to determine the effect on mortality.

Key words: sepsis, septic shock, balanced crystalloid, Ringer malat.