

Восстановление баланса жидкости при остром почечном повреждении (ОПП)

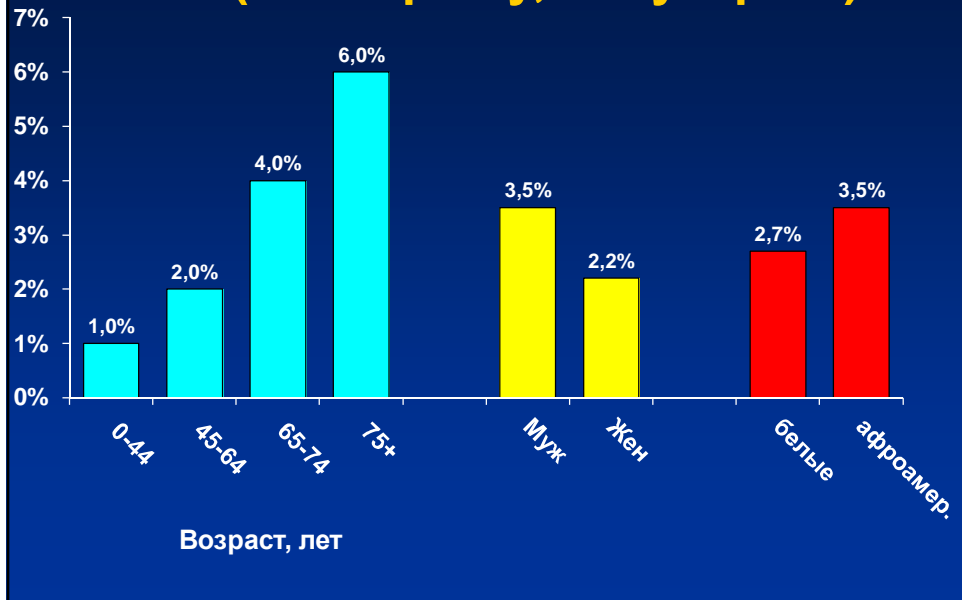
Robert W. Schrier, MD
University of Colorado School of Medicine
Денвер, Колорадо, США

Распространенность острой почечной недостаточности в отделениях интенсивной терапии (ICU): обзор 23 стран

- 29 269 госпитализированных в ОРИТ с сентября 2000 до декабря 2001 в 54 больницы в 23 странах
- Медиана возраста - 67 (53 - 75 лет)
- Сепсис - наиболее частая причина (47.5%)
- 30% имели почечную недостаточность до поступления
- 60,3% общей больничной летальности
- 13,8% зависимы от диализа при выписке

JAMA. Август 6, 2003; 290(6):779-785

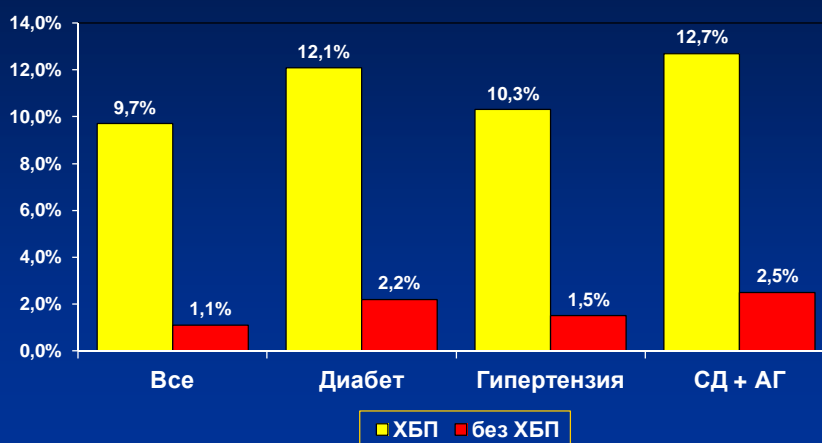
Процент госпитализаций с ОПП в 2004 (по возрасту, полу и расе)



Возраст и частота ОПП

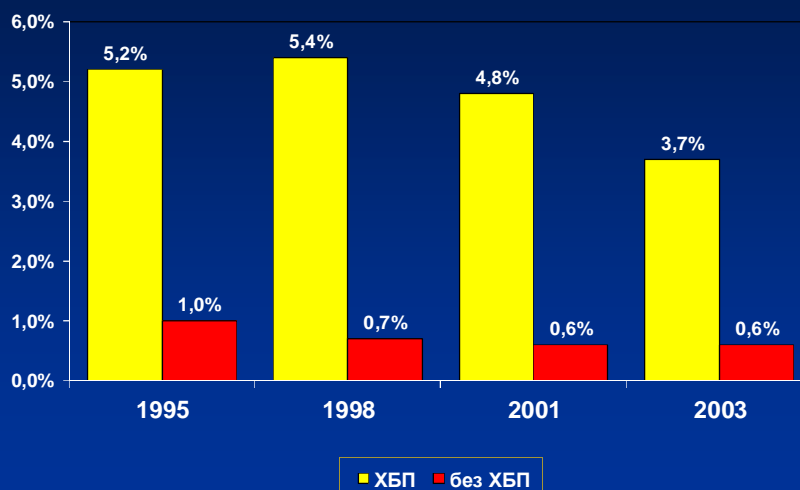
36-70% ОПП развивается у лиц старше 70 лет (хотя они составляют только 7% населения)

Вероятность госпитализации по поводу ОПП у пациентов с и без предсуществующей ХБП: 2002



Source: USRDS 2006 ADR

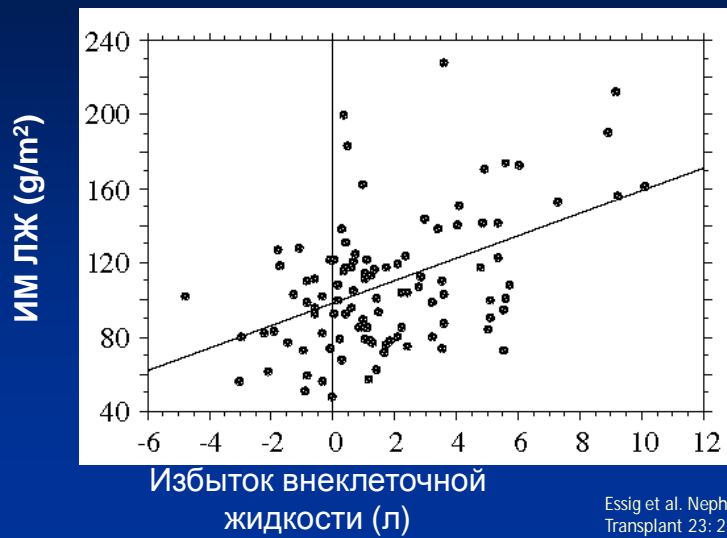
Вероятность тХПН после ОПП за год у пациентов с и без ХПН: с 1995 по 2003 г.



Source: USRDS 2006 ADR

Влияние избытка внеклеточной жидкости при ХБП на индекс массы левого желудочка

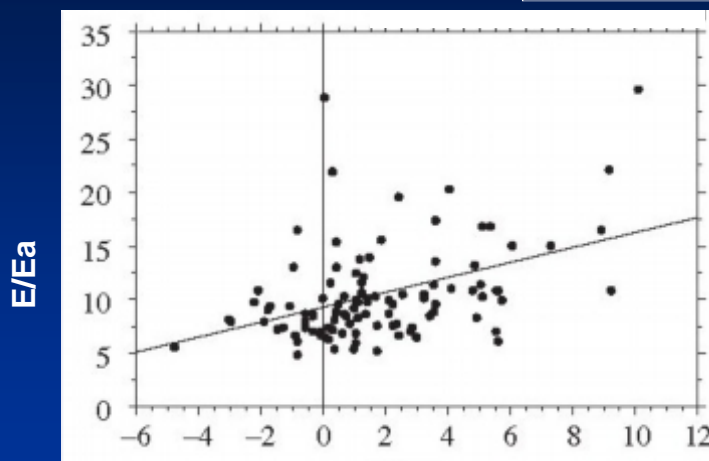
$R^2 = 0.23, p < 0.0001$



Essig et al. Nephrol Dial Transplant 23: 239-248, 2008

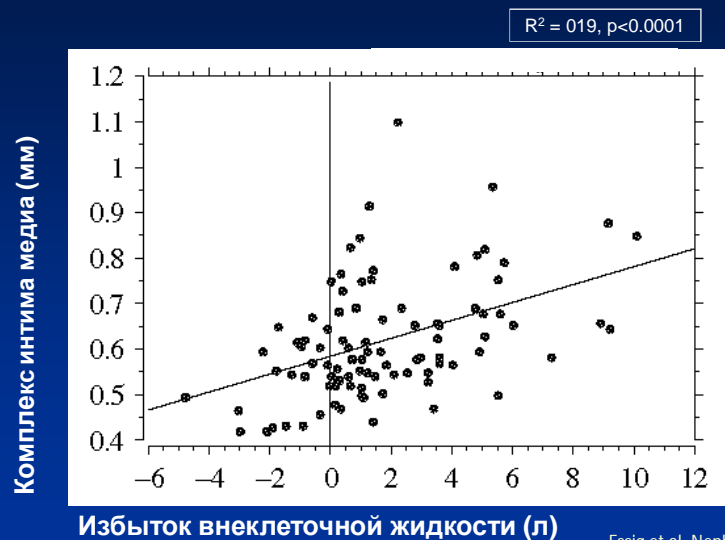
Эффект избытка ВКЖ при ХБП на диастолическую дисфункцию левого желудочка

$R^2 = 0.18, p < 0.0001$



Essig et al. Nephrol Dial Transplant 23: 239-248, 2008

Эффект избытка ВКЖ при ХБП на толщину интимы-медии общей сонной артерии



Essig et al. Nephrol Dial Transplant 23: 239-248, 2008

Естественное течение сепсиса в проспективном исследовании (n=2527)

Синдром	ОПН (%)	Острый респираторный дистресс синдром (%)
<u>Сепсис</u>		
1 критерий	9	2
2 критерия	13	3
3 критерия	19	6
<u>тяжелый сепсис</u>		
Посев (+)	23	8
Посев (-)	16	4
<u>Септический шок</u>		
Грамм(+)	51	18
Грамм (-)	38	18

Rangel-Frausto et al JAMA, 1995

Сепсис и Острое почечное повреждение (ОПП)

Частота ОПП у больных с сепсисом

(Rangel-Frusto et al, JAMA, 1995)

- Сепсис средней тяжести– 19%
- Тяжелый сепсис– 23%
- Септический шок– 51%
- 48% ОПП связано с сепсисом

Смертность

(Brivet et al, Crit Care Med, 1996)

- У септических больных с ОПП– 73%
- У не септических больных с ОПП– 45%

Сепсис и ОПП

Почечная вазоконстрикция
с задержкой натрия и воды



Бактерии и эндотоксины

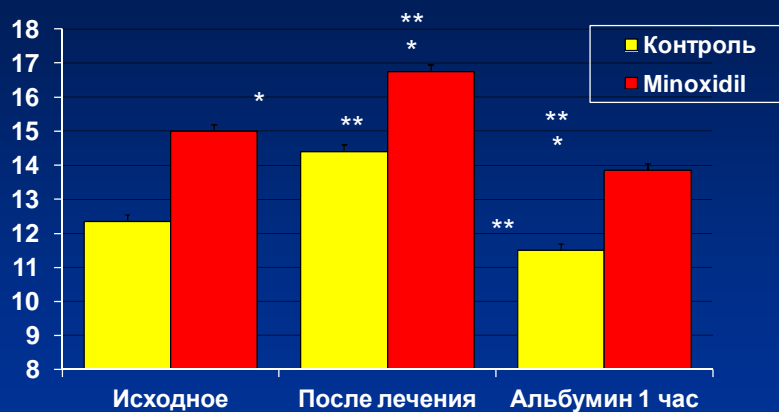
Индукция синтетазы оксида азота

Артериальная вазодилатация,
опосредованная оксидом азота

Недостаточное заполнение артерий
и активация барорецепторов

Schrier, Wang: N Engl J Med 351:159-69, 2004

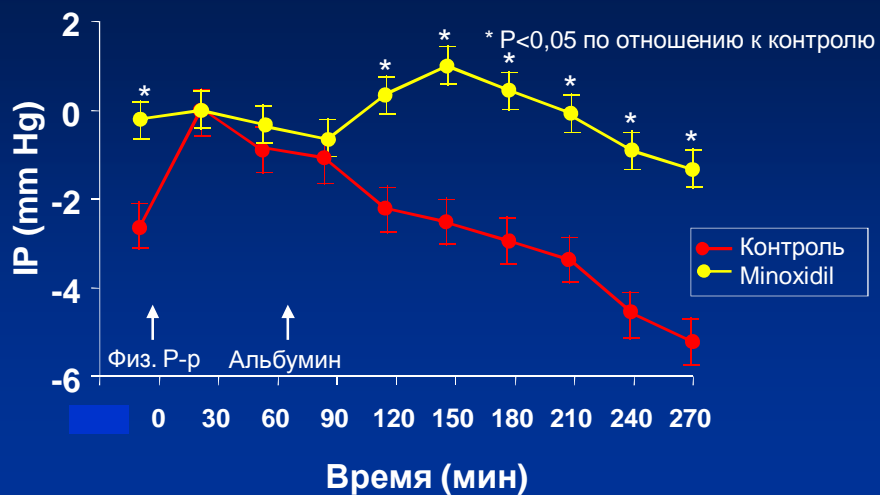
Интерстициальный объем в контроле и у леченых миноксидилом крыс



* P < 0,05 по отношению к контролю; ** P < 0,05 по отношению к исходному

Sanz et al.: J Cardiovasc Pharmacol 15:485-492, 1990

Интерстициальное давление в контроле и у леченых миноксидилом крыс



* P < 0,05 по отношению к контролю

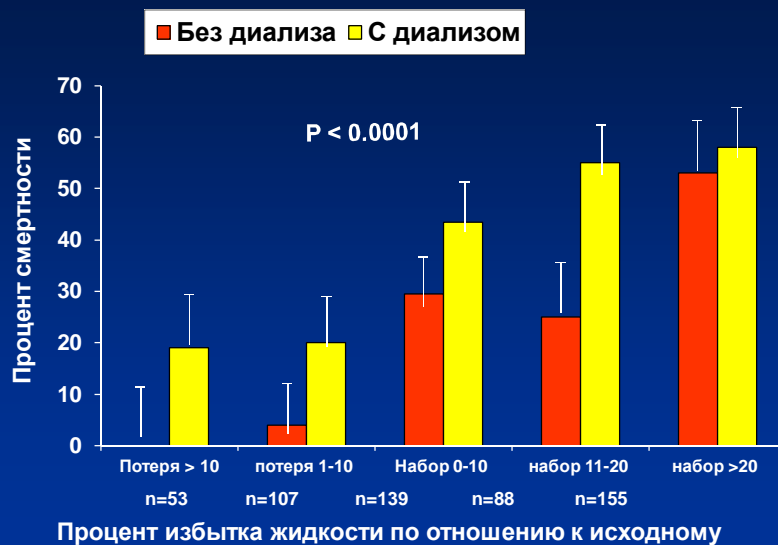
Sanz et al.: J Cardiovasc Pharmacol 15:485-492, 1990

Механическая вентиляция при ОПП



Schrier, Wang: N Engl J Med 351:159-69, 2004

Связь между накоплением жидкости и летальностью среди больных с ОПП



Bouchard J, et al. Kidney Int 72: 422-427, 2009

Эффект перегрузки жидкостью на летальность среди 400 тяжелобольных детей

Пациентов	Выжившие	Погибшие	P
22 (ref 1)	16%	34%	0.03
77 (ref 2)	< 10%	> 10%	0.002
113 (ref 3)	9%	16%	0.01
116 (ref 4)	14%	25%	0.002
76 (ref 5)	7%	22%	0.001

¹ Goldstein et al Pediatr 107:1309-12, 2001; ² Gillespie et al Pediatr Nephrol 2004; ³ Foland et al Crit Care Med 32:1771-6, 2004; ⁴ Goldstein et al Kidney Int 67:653-8, 2005; ⁵ Hayes et al J Crit Care 24:394-400

Проспективное многоцентровое исследование Septic ARF. Характеристики пациентов. n=345

	Септик ОПН	ОПН без сепсиса (%)	
ОПН:			
При поступлении в ОРИТ	52%	68%	0.01
В ходе пребывания в ОРИТ	48%	32%	0.01
Олигурия	55%	50%	NS
Креатинин (ммоль/л)	490	667	0.001
Диализ	47%	51%	NS
ИВЛ	70%	47%	0.001
АРАСНЕ II	29.6	24.3	0.001
Длительность пребывания в ОРИТ (дней)	10	9.5	NS
Летальность (%)	74.5	45.2	0.001

Neveu et al, NDT, 1996

Независимые факторы риска больничной летальности при ОПП в ОРИТ

Фактор риска	Отношение рисков	P
Вазопрессоры	1.95	< 0.001
ИВЛ	2.11	< 0.001
Септический шок	1.36	< 0.03
Кардиогенный шок	1.41	= 0.02
Гепаторенальный синдром	1.87	= 0.03

JAMA, August 17, 2005, 294:813-818

Исследование: Вазопрессин при септическом шоке (VASST)

Критерии включения

- 779 пациентов с септическим шоком, требующих введения вазопрессоров, по крайней мере, 6 часов **и**
- Дисфункция еще одного органа менее 24 часов
- Рандомизация: норадреналин или вазопрессин

Первичная конечная точка – выживаемость на 28 день

- Нет разницы

Russell et al; N Engl J Med 358(9): 954-6, 2008

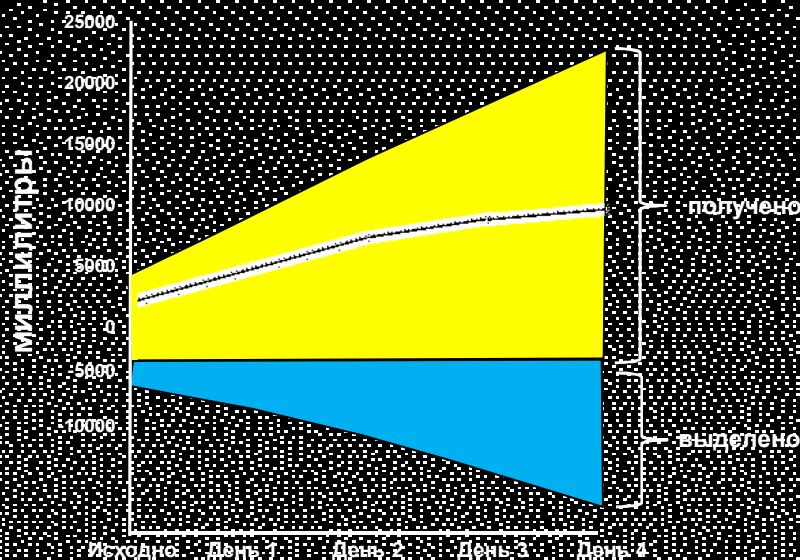
Исследование «Вазопрессин при Септическом Шоке (VASST)» (продолж.)

Распределение на группы по степени тяжести гипотонии

- Больше или меньше 15 мкг/мин норадреналина
- Пациенты, получающие менее 15 мг/мин Норадреналина имели лучшую 28-дневную выживаемость (26.5 v. 35.7%, $p = 0,05$) и 90 дневную выживаемость (35.8 v. 46.1%, $p = 0,04$)
- Нет разницы в АД, но дозы Норадреналина были ниже в группе вазопрессина.

Russell et al; N Engl J Med 358(9): 954-6, 2008

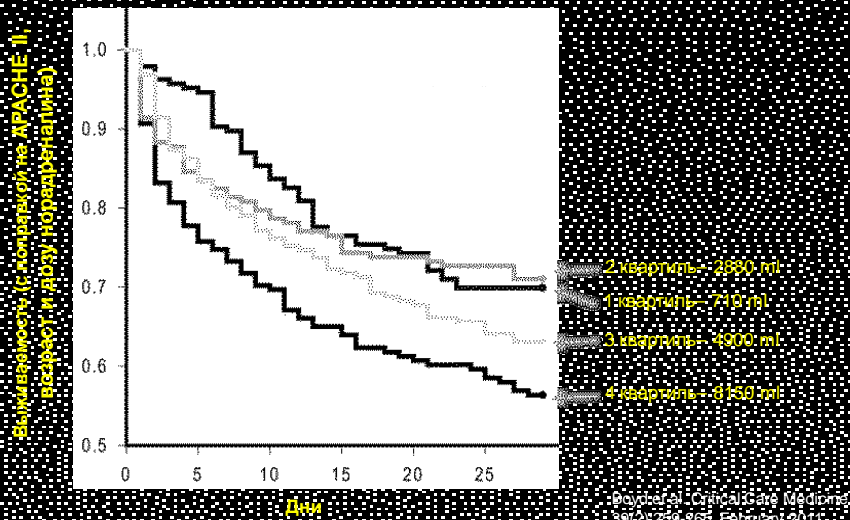
Ежедневный суммарный баланс жидкости при септическом шоке



Bowditch et al; Critical Care Medicine; 36(2): 259-263; February 2008

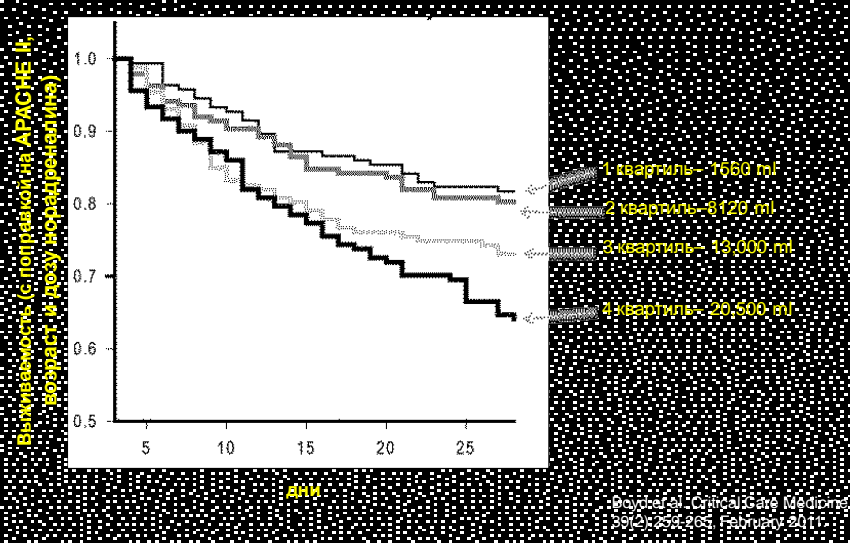
Значение баланса жидкости на 12 часов для выживаемости при септическом шоке

Кривые скорректированной выживаемости в зависимости от баланса жидкости на 12 часов



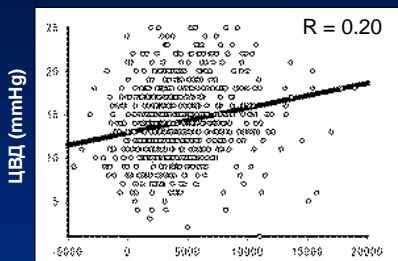
Значение баланса жидкости на 4 день для выживаемости при септическом шоке

Кривые скорректированной выживаемости в зависимости от баланса жидкости на 4 день

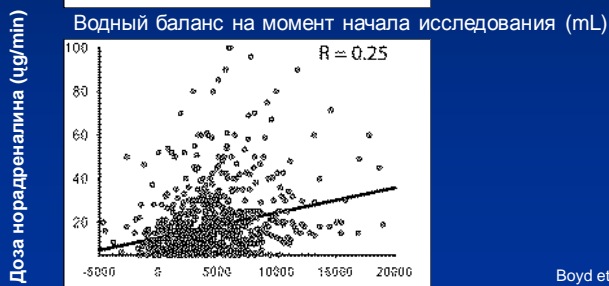


Баланс жидкости на начало исследования (12 часов) существенно коррелирует с центральным венозным давлением (А) и дозой норадреналина (В)

А



В

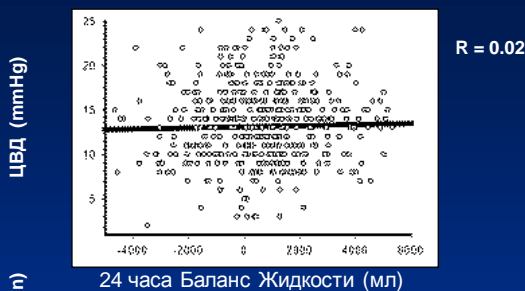


Водный баланс на момент начала исследования(мл)

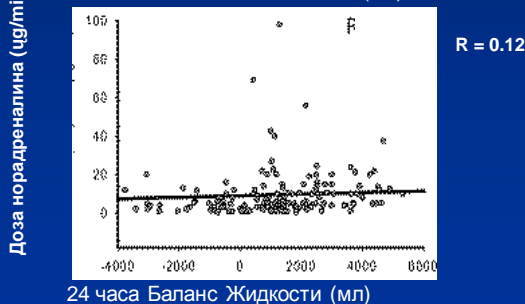
Boyd et al. Critical Care Medicine. 39(2):259-265, February 2011.

Баланс жидкости на 4 день (в течение предыдущих 24 часов) не коррелирует с центральным венозным давлением (А), ни с дозой норадреналина (В)

А



В



24 часа Баланс Жидкости (мл)

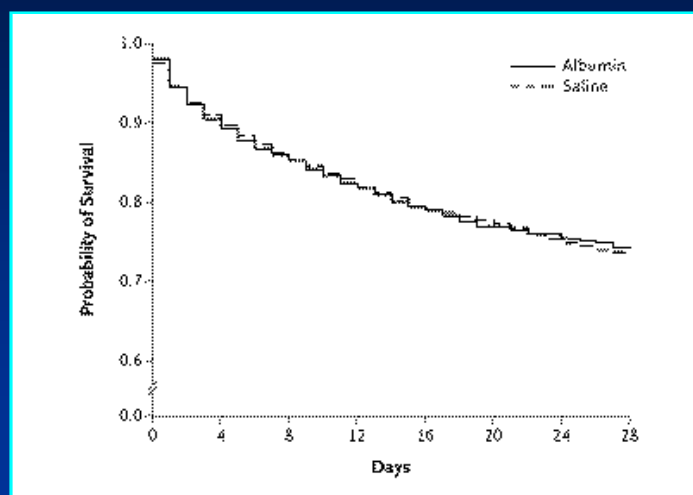
Boyd et al. Critical Care Medicine. 39(2):259-265, February 2011.

Благотворное влияние раннего начала целенаправленной терапии тяжелого сепсиса и септического шока (7-72 часа)

	Стандарт	Ранний старт	P
Внутрибольничная летальность (%)	46.5	30.5	<0.009
SCVO ₂ (%)	65.3	70.4	<0.02
Лактат (mmol/L)	3.9	3.0	<0.02
pH	7.36	7.4	<0.02
ИВЛ (%)	16.8	2.6	<0.001
Продукты расщепления фибрина (µg/dl)	62	39	<0.001

Rivers et al, NEJM, 2001

SAFE Study– Сравнение выживаемости между пациентами, получавшими альбумин и физраствор



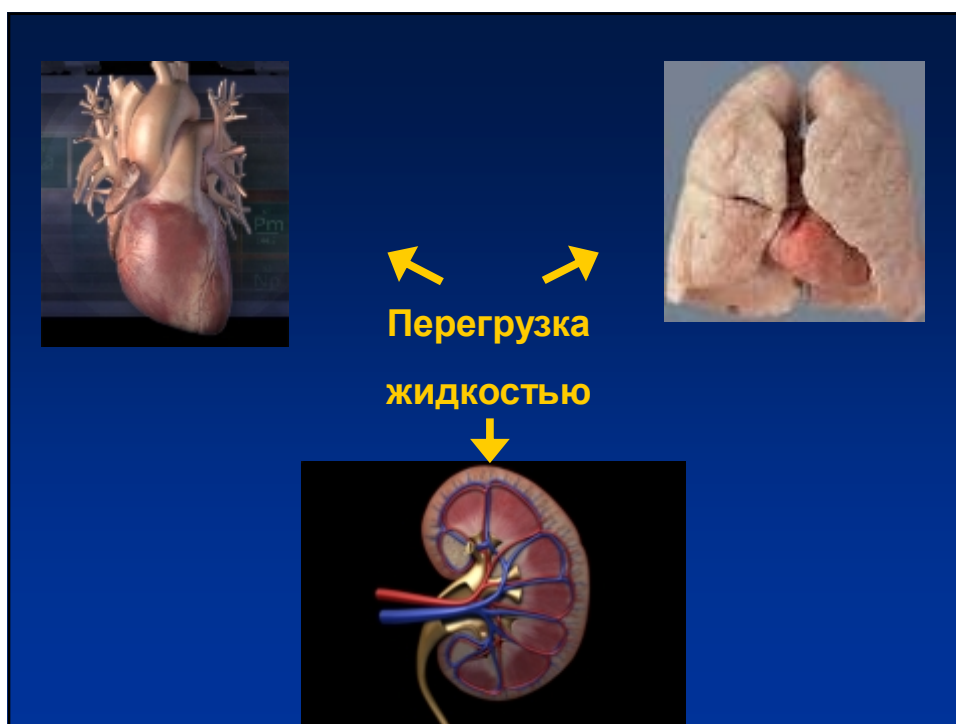
The SAFE Study Investigators, N Engl J Med 350(22): 2247-56, 2004

Сравнение Физраствора и Альбумина у 603 пациентов с тяжелым сепсисом

Летальность на 28 день

Альбумин (N=185)	30.7%
Физраствор (N=217)	35.3%
Относительный риск	0,87 (ДИ 0,74 – 1,02)
	P = 0,09

The SAFE Study Investigators, N Engl J Med 350:2247, 2004



Сравнение стратегии использования двух растворов при остром легочном повреждении

Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT)

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network

Многоцентровое клиническое исследование Острого респираторного дистресс-синдрома

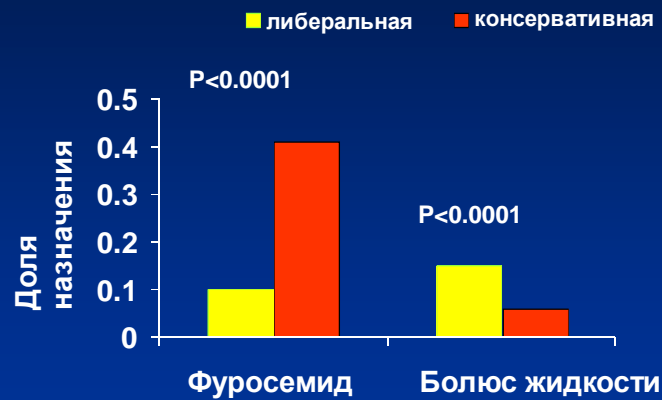
Национальный Институт Сердца, легких и Крови

Протокол

- Рандомизация: сравнить либеральную и консервативную стратегию баланса жидкости в течении 7 дней у 1000 пациентов с Острым легочным повреждением
- Первичная точка – смерть на 60 день
- Вторичные контрольные точки
 - Количество дней без ИВЛ
 - Число дней без органной недостаточности
 - Параметры физиологии легких

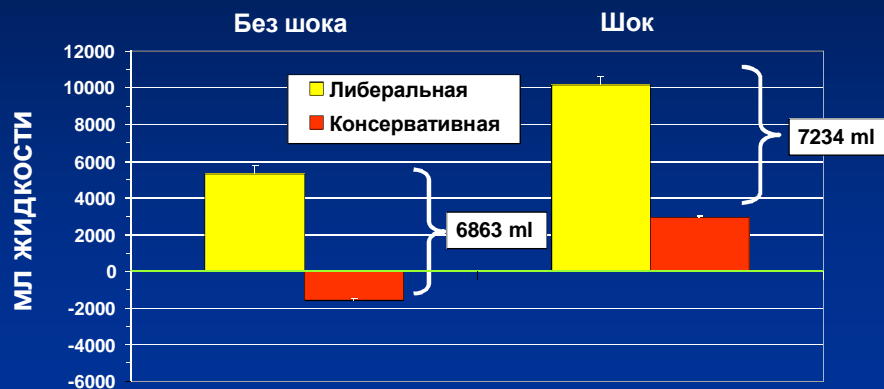
ARDS Clinical Trials Network. *Chest*. 2006; 151: 2563-72

Частота применения фуросемида и болюсов жидкости в группе либеральной терапии по сравнению с консервативной.



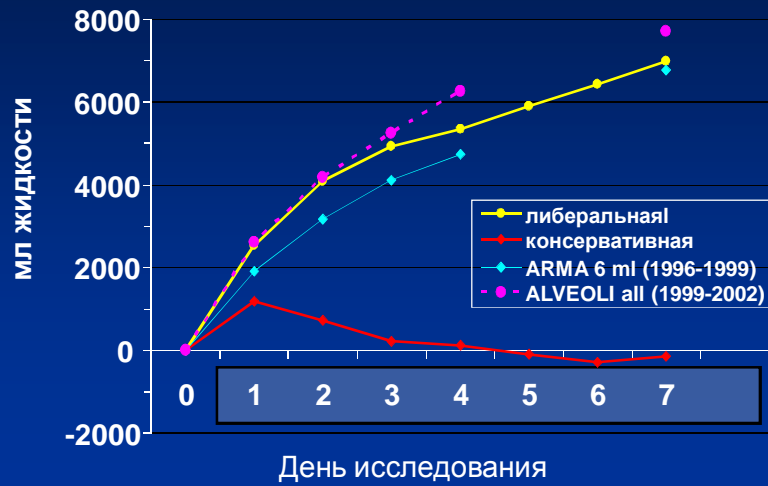
Wiedemann et al, N Engl J Med 354(24):2564-2575, 2006

Сравнение консервативной и либеральной группы по балансу жидкости от исходного до 7 дня у пациентов с шоком (справа) и без (слева)



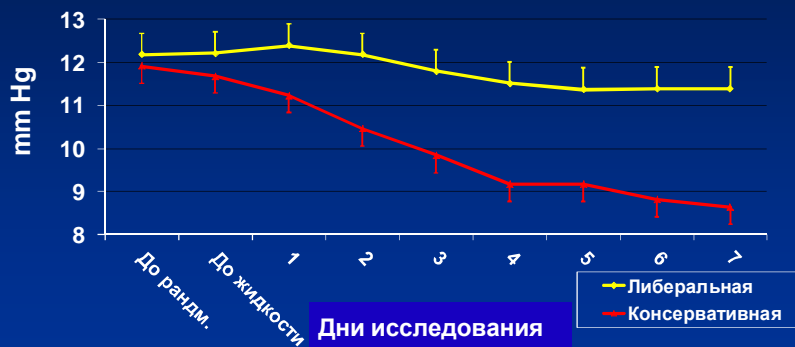
Wiedemann et al, N Engl J Med 354(24):2564-2575, 2006

Сравнение кумулятивного баланса жидкости при либеральной и консервативной стратегии и результаты предыдущих исследований по ОРДС (ARMA and ALVEOLI)



N Engl J Med 2006 354(24): 2564-75 and 354(21):2213-24.

Стабильное ЦВД в либеральной группе по сравнению со снижением ЦВД в консервативной группе



N Engl J Med 2006 354(24): 2564-75 and 354(21):2213-24.

Результаты

- В среднем кумулятивный баланс жидкости существенно отличался (-136 ± 49 мл против 6992 ± 502 мл, $p < 0.001$)
- Смертность на 60 день между консервативной и либеральной стратегиями применения жидкости не отличается (25,5% и 28,4%, $p = 0.30$)
- Нет увеличения использования диализа в течение первых 60 дней (10% и 14%, $p = 0.06$)
- Число дней без почечной недостаточности (креатинин больше 226 мкмоль/л) - 5,5 против 5,5 в первые 7 дней

ARDS Clinical Trials Network. *N Engl J Med* 2006; 354:2563-76

Результаты

- Консервативный подход улучшает:
 - Оксигенацию
 - Оценку по шкале легочного повреждения
 - Свободные от ИВЛ дни
(14,6 ± 0,5 v. 11,2 ± 0,4, $p < 0.001$)
 - Дни, не проведенные в ОРИТ в первые 28 дней
(13,4 ± 0,4 v. 11,2 ± 0,4, $p < 0.001$)

ARDS Clinical Trials Network. *N Engl J Med* 2006; 354:2563-76

Заключение авторов

“Эти результаты поддерживают использование консервативной стратегии управления жидкости у больных с острым легочным повреждением.”

ARDS Clinical Trials Network, N Engl J Med 2006; 354:2564-75

Баланс жидкости и использование мочегонных при ОПП

Данные NHLBI по острому респираторному дистресс синдрому

Источник данных– Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT) рандомизированное контролируемое многоцентровое испытание 1400 больных с острым легочным повреждением

Цель – оценить баланс жидкости после повреждения почек и применение мочегонных по 60-дневной летальности у пациентов с ОПП (определенной по AKIN в стадии 1 или выше)

Результаты – У 306 развилось ОПП в первые 2 дня (137 на либеральной стратегии и 169 на консервативной ($p=0.04$))

Grams, et al. CJASN 2011 (6):966

Баланс жидкости и использование мочегонных при ОПП

Данные NHLBI по острому респираторному дистресс синдрому

Баланс жидкости после ОПП связан с повышенной смертностью от ОПП (OR 1.61, $p < 0.001$)

Большие дозы фуросемида после ОПП снижают летальность при ОПП (OR 0.48, $p = 0.007$), но статистическая значимость исчезает после коррекции на баланс жидкости.

Вывод – положительный баланс жидкости после ОПП сильно связан с увеличением 60-дневной летальности; защитный эффект высоких доз фуросемида скорее всего связан с влиянием на баланс жидкости

Grams, et al. CJASN 2011 (6):966

Результат перегрузки жидкостью на функцию миокарда при ОПП



Преимущества удаления избытка жидкости



Schrier: JACC, 47:1-8, 2006.

Влияние перегрузки жидкостью на функцию почек при ОПП

Избыток внеклеточной жидкости

- Увеличение почечного венозного давления
- Увеличение давления в канальцах и интерстиции
- Стимуляция РААС и симпатической нервной системы
- Снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока

Firth JD, et al. Raised venous pressure: a direct cause of renal sodium retention in edema? Lancet 1: 1033-1035, 1988.

