

Сравнительное влияние коллоидов и кристаллоидов на летальность у пациентов с гиповолемическим шоком, госпитализированных в ОРИТ

Результаты исследования CRISTAL, представленные на ежегодном конгрессе Европейского общества медицины неотложных состояний (ESICM), 5-9 октября, г. Париж, Франция

Ежедневно во всем мире тысячи пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нуждаются в назначении инфузионной терапии с целью восполнения эффективного объема циркулирующей крови (ОЦК) и обеспечения оптимальной перфузии органов. Инфузионная терапия включает широкий спектр препаратов, которые можно разделить на две основные группы: коллоиды и кристаллоиды. Внутривенная инфузия жидкости осуществляется с целью увеличения внутрисосудистого объема, однако жидкость также попадает во внесосудистое пространство. Кристаллоиды противодействуют этому движению благодаря свойственному им осмотическому давлению, в то время как коллоиды проявляют данный эффект посредством градиента онкотического давления. Таким образом, теоретически ОЦК должен увеличиваться пропорционально осмотическому или онкотическому давлению вводимого раствора.

Группа кристаллоидов включает изотонические и гипертонические растворы, которые могут быть безбуферными (например, физиологический раствор) и буферизованными (например, лактат Рингера, ацетат, малеат). К коллоидам относятся гипоонкотические (например, желатин, 4% и 5% альбумин) и гипертонические (например, декстраны, гидроксиэтилкрахмалы – ГЭК, 20% и 25% альбумин) растворы. В целом считается, что в отношении объема жидкости, удерживаемой во внутрисосудистом пространстве, коллоиды являются более эффективными, чем кристаллоиды, и что для достижения одних и тех же гемодинамических целей требуется меньшее количество жидкости при использовании коллоидов. Тем не менее существуют и другие эффекты этих растворов, включая изменения иммунного ответа при тяжелых заболеваниях и состояниях. Кроме того, обеспокоенность вызывают указания на то, что ГЭК могут повышать риск смерти и острого повреждения почек. Немаловажно также то, что большинство коллоидных растворов имеют более высокую стоимость по сравнению с кристаллоидами.

В ходе недавних исследований, проведенных с участием пациентов общетерапевтических ОРИТ, замещение жидкости с помощью 5% альбумина и 6% ГЭК ассоциировалось с таким же влиянием на смертность, как и инфузия физиологического раствора. Несмотря на наличие некоторых данных в пользу того, что определенные пациенты с тяжелым сепсисом могут получать пользу от ресuscитации альбумином, в последнем руководстве Sepsis Guidelines Campaign (2012) кристаллоиды рассматриваются в качестве предпочтительной инфузионной терапии, а применение ГЭК не рекомендуется.

Чтобы получить ответ на вопрос о том, могут ли коллоиды влиять на смертность по сравнению с кристаллоидами при использовании для восполнения жидкости у тяжелобольных, госпитализированных в ОРИТ, было спланировано исследование CRISTAL (Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill).

В исследование включали взрослых больных, госпитализированных в один из 57 ОРИТ во Франции, Бельгии, Канаде, Алжире и Тунисе. Участие могли принять пациенты, которые ранее не получали жидкость с целью ресuscитации во время пребывания в ОРИТ и в настоящее время нуждались в ресuscитации вследствие острой гиповолемии, диагностированной по сочетанию:

- артериальной гипотензии: систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст., среднее артериальное давление <60 мм рт. ст., ортостатическая гипотензия (при переходе из положения лежа на спине в положение полужага – снижение САД на 20 мм рт. ст. и более);

- низкого давления наполнения или низкого кардиального индекса по данным инвазивного или неинвазивного исследования;

- признаков гипоперфузии или гипоксии тканей, в т.ч. не менее 2 из следующих клинических симптомов: оценка по шкале комы Глазго <12, пятнистый рисунок кожных покровов, диурез <25 мл/ч, а также уровня лактата артериальной крови >2 ммоль/л, азота мочевины крови >56 мг/дл или фракционной экскреции натрия <1%.

Пациентов, соответствовавших вышеуказанным критериям, с помощью компьютера рандомизировали в соотношении 1:1 для ресuscитации кристаллоидами (контрольная группа) или коллоидами (экспериментальная группа), при этом рандомизация стратифицировалась по клиническому центру и трем диагнозам, устанавливаемым при поступлении (сепсис; множественная травма; другие причины гиповолемического шока). В группе кристаллоидов допускалось применение изотонического или гипертонического раствора NaCl, а также любых буферизованных растворов. В группе коллоидов разрешалось использовать гипо- и гипертонические растворы. В обеих группах терапии клиницисты назначали те растворы, которые рутинно применяются в данном лечебном учреждении. Количество вводимой жидкости и продолжительность лечения оставляли на усмотрение лечащего врача, с некоторыми ограничениями: суточная доза ГЭК не могла превышать 30 мл/кг массы тела и врач должен был придерживаться локальных протоколов ресuscитации. Приверженностью к этим протоколам строго контролировалась локальными фармацевтами и периодически проверялась случайными аудитами.

С момента рандомизации и до выписки ведение пациентов осуществлялось с применением только того ресuscитирующего раствора, на который была проведена рандомизация, с некоторыми исключениями:

- доза ГЭК не могла превышать 30 мл/кг массы тела, соответственно, при необходимости введения большего количества жидкости назначали кристаллоиды;

- при явной гипоальбуминемии (альбумин сыворотки <20 г/дл) лечащий врач мог назначить альбумин.

Первичной конечной точкой была 28-дневная летальность. Вторичные конечные точки включали летальность в пределах 90 дней, во время пребывания в ОРИТ и в период госпитализации в целом; количество дней, в течение которых пациенты оставались в живых и не получали почечнозаместительную терапию, механическую вентиляцию и вазопрессорную терапию; количество дней без недостаточности систем органов (оценка по шкале SOFA <6); количество дней за пределами ОРИТ или больницы.

В целом в исследовании приняли участие 2857 пациентов – 1414 в группе

коллоидов и 1443 в группе кристаллоидов. Исходные характеристики больных представлены в таблице 1. В обеих группах основным диагнозом при поступлении был сепсис. До госпитализации в ОРИТ кристаллоиды получали 526 пациентов группы кристаллоидов (в среднем 1000 мл) и 402 больных в группы коллоидов (в среднем 650 мл); коллоиды вводились 585 пациентам группы коллоидов (в обеих группах в среднем объеме 1000 мл). В подавляющем большинстве случаев рандомизация проводилась в день поступления в ОРИТ.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

	Группа коллоидов (n=1414)	Группа кристаллоидов (n=1443)
Возраст, медиана (МКР), годы	63 (50-76)	63 (50-75)
Мужской пол, n (%)	880 (62,2)	902 (62,5)
Вес, медиана (МКР), кг	70 (60-81)	70 (61-81)
Рост, медиана (МКР), см	170 (161-175)	169 (162-175)
Госпитализация в ОРИТ, n (%)		
Первичная	674 (48,2)	745 (52,0)
Из другого отделения больницы	617 (44,1)	575 (40,1)
Из другого ОРИТ	57 (4,1)	65 (4,5)
Из лечебного учреждения для хронических больных	50 (3,6)	48 (3,3)
Тип госпитализации в ОРИТ, n (%)	(n=1399)	(n=1432)
По терапевтическим показаниям	991 (70,8)	1040 (72,6)
Ургентное хирургическое вмешательство	276 (19,7)	267 (18,6)
Плановое хирургическое вмешательство	109 (7,8)	89 (6,2)
Травма	23 (1,6)	36 (2,5)
Класс McCabe, n (%)		
Сопутствующие заболевания (в т.ч. фатальные) отсутствуют	903 (63,9)	913 (63,3)
Фатальные хронические заболевания (>5 лет)	429 (30,3)	469 (32,5)
Фатальные быстропрогрессирующие заболевания (<1 года)	82 (5,8)	61 (4,2)
Оценка нетрудоспособности по Knaus, n (%)		
До госпитализации – хорошее здоровье, отсутствие функциональных ограничений	342 (24,5)	375 (26,3)
Легкие или умеренные ограничения активности вследствие хронических соматических заболеваний	439 (31,5)	446 (31,3)
Хронические заболевания, вызывающие тяжелые (но не инвалидизирующие) ограничения активности	323 (23,2)	325 (22,8)
Тяжелые ограничения активности вследствие заболеваний, включая пациентов, прикованных к постели или находящихся на постоянном стационарном лечении	289 (20,8)	278 (19,5)
Физиологическая оценка, медиана (МКР)		
SAPS IIa	48 (35-64)	50 (36-65)
SOFAb	8 (5-11)	8 (5-11)
Тяжесть повреждения	(n=79) 21 (14-27)	(n=88) 22 (14-34)
Оценка по шкале комы Глазго, медиана (МКР)	(n=1326) 11 (3-15)	(n=1353) 11 (3-15)
САД, медиана (МКР), мм рт. ст.	(n=1327) 92 (80-112)	(n=1372) 94 (80-113)
ЧСС, медиана (МКР), уд/мин	(n=1335) 105 (86-123)	(n=1366) 105 (88-21)
Диурез, медиана (МКР), мл/ч	(n=1245) 40 (20-70)	(n=1259) 40 (20-60)
Лактат крови, медиана (МКР), ммоль/л	(n=1151) 2,3 (1,3-3,8)	(n=1176) 2,4 (1,4-4,5)
Назначение жидкости до госпитализации в ОРИТ (в последние 12 ч)		
Кристаллоиды, n (%)	526 (37,2)	402 (27,9)
Доза, медиана (МКР), мл	1000 (500-1000)	650 (500-1000)
Коллоиды, n (%)	585 (41,4)	685 (47,5)
Доза, медиана (МКР), мл	1000 (500-2000)	1000 (500-2000)
Механическая вентиляция, n (%)	1007 (71,2)	1061 (73,5)
Почечнозаместительная терапия, n (%)	67 (4,7)	73 (5,1)
Запланированная стратификация, n (%)		
Сепсис	774 (54,7)	779 (54,0)
Травма	85 (6,0)	92 (6,4)
Гиповолемический шок (без сепсиса и травмы)	555 (39,3)	572 (39,6)
Примечание: МКР – межквартильный размах, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.		
a Оценивается от 0 до 163 баллов, при этом более высокая оценка означает более тяжелую органную дисфункцию.		
b Оценивается от 0 до 24 баллов, при этом более высокая оценка означает более тяжелую органную дисфункцию.		
c Оценивается от 0 до 75 баллов, при этом более высокая оценка означает более тяжелые повреждения.		

Таблиця 2. Клинические исходы в группах терапии

	Количество (%) пациентов		ОР (95% ДИ)	P
	Группа коллоидов (n=1414)	Группа кристаллоидов (n=1443)		
Смерть				
В пределах 28 дней	359 (25,4)	390 (27,0)	0,96 (0,88-1,04)	0,26
В пределах 90 дней	434 (30,7)	493 (34,2)	0,92 (0,86-0,99)	0,03
В ОРИТ	355 (25,1)	405 (28,1)	0,92 (0,85-1,0)	0,06
В больнице	426 (30,1)	471 (32,6)	0,94 (0,87-1,02)	0,07
Количество дней, на протяжении которых пациенты оставались в живых без нижеприведенной терапии/состояний (m±SD)				
Механическая вентиляция в пределах первых 7 дней	2,1 (2,4)	1,8 (2,3)	0,30 (0,09-0,48)	0,01
Механическая вентиляция в пределах первых 28 дней	14,6 (11,1)	13,5 (11,5)	1,10 (0,14-2,06)	0,01
Почечнозаместительная терапия в пределах первых 7 дней	4,8 (2,9)	4,6 (2,9)	0,2 (от -0,4 до 0,8)	0,99
Почечнозаместительная терапия в пределах первых 28 дней	13,9 (11,3)	13,1 (11,4)	0,8 (от -1,6 до 3,3)	0,90
Органная недостаточность (SOFA <6 баллов) в пределах первых 7 дней	6,2 (1,8)	6,1 (1,8)	0,06 (от -0,10 до 0,20)	0,31
Органная недостаточность (SOFA <6 баллов) в пределах первых 28 дней	21,4 (10,3)	20,9 (10,6)	0,6 (от -0,4 до 1,5)	0,16
Вазопрессорная терапия в пределах первых 7 дней	5,0 (3,0)	4,7 (3,1)	0,30 (от -0,03 до 0,50)	0,04
Вазопрессорная терапия в пределах первых 28 дней	16,2 (11,5)	15,2 (11,7)	1,04 (от -0,04 до 2,10)	0,03
Пребывание в ОРИТ первые 28 дней	8,3 (9,0)	8,1 (9,2)	0,2 (от -0,5 до 0,9)	0,69
Пребывание в больнице первые 28 дней	11,9 (11,1)	11,6 (11,4)	0,3 (от -0,5 до 1,1)	0,37

Таблиця 3. Зависимость 28-дневной летальности от диагноза и терапии

Причины госпитализации в ОРИТ	Группа коллоидов (n=1414)		Группа кристаллоидов (n=1443)		ОР (95% ДИ интервал)
	Количество пациентов	Количество летальных исходов	Количество пациентов	Количество летальных исходов	
Другие причины гиповолемического шока	555	131	572	152	0,87 (0,69-1,10)
Сепсис	774	215	779	226	0,95 (0,78-1,10)
Травма	85	13	92	12	1,19 (0,54-2,60)
Все пациенты	1414	359	1443	390	0,93 (0,80-1,10)

Таблиця 4. Летальность у пациентов, получавших только 1 тип жидкости

	Группа коллоидов		Группа кристаллоидов		ОР (95% ДИ интервал)
	Количество пациентов	Количество летальных исходов	Количество пациентов	Количество летальных исходов	
28-дневная летальность					
Вся популяция	1414	359	1443	390	0,92 (0,80-1,07)
ГЭК vs физраствор	645	149	1035	275	0,83 (0,68-1,01)
Желатины vs физраствор	281	69	1035	275	0,90 (0,69-1,17)
ГЭК vs раствор Рингера	645	149	72	22	0,71 (0,45-1,11)
Желатины vs раствор Рингера	281	69	72	22	0,78 (0,48-1,26)
Альбумин vs физраствор	80	24	1035	275	1,10 (0,72-1,68)
90-дневная летальность					
Вся популяция	1414	434	1443	493	0,88 (0,77-0,99)
ГЭК vs физраствор	645	181	1035	346	0,79 (0,66-0,95)
Желатины vs физраствор	281	84	1035	346	0,87 (0,68-1,10)
ГЭК vs раствор Рингера	645	181	72	26	0,72 (0,48-1,09)
Желатины vs раствор Рингера	281	84	72	26	0,80 (0,51-1,24)
Альбумин vs физраствор	80	28	1035	346	1,02 (0,69-1,50)

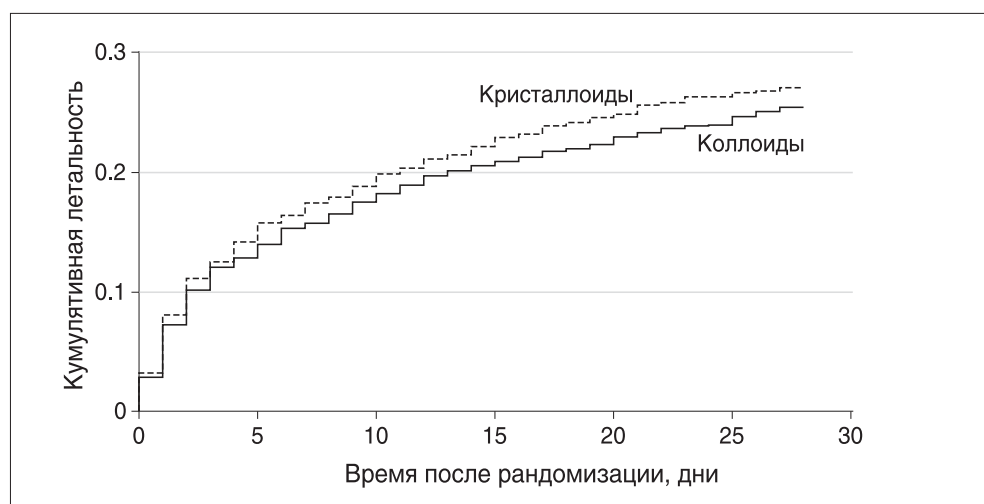


Рис. 1. Кумулятивная летальность в первые 28 дней после рандомизации

Суммарный объем жидкости (не считая поддерживающей терапии), введенной в первые 7 дней пребывания в ОРИТ, составил в среднем 2000 мл в группе коллоидов vs 3000 мл в группе кристаллоидов ($p < 0,001$). В обеих группах лечение продолжалось в среднем 2 дня. В группе кристаллоидов альбумин дополнительно получали 237 больных. В группе коллоидов отклонения от протокола включали назначение физиологического раствора у 252 пациентов (17,8%), лактата Рингера

у 88 (6,2%) и гипертонического раствора NaCl у 19 (1,3%). В группе кристаллоидов 24 больные (1,7%) были ошибочно назначены желатины и 68 (4,8%) – ГЭК.

На протяжении первых 24 ч после рандомизации по средним показателям артериального давления, диуреза, весу и данным рентгенографии органов грудной клетки группы терапии не различались. Препараты крови по крайней мере один раз в течение первых 7 дней получили 377 пациентов (26,7%) группы коллоидов

vs 358 больных (24,8%) группы кристаллоидов ($p = 0,25$). По суммарному объему введенных препаратов крови группы также не различались (в среднем 223,5 vs 217,4 мл в группах коллоидов и кристаллоидов соответственно; $p = 0,75$).

Через 28 дней после рандомизации было зафиксировано 359 случаев смерти (25,4%) в группе коллоидов vs 390 (27,0%) в группе кристаллоидов (относительный риск – ОР – 0,96; $p = 0,26$) (рис. 1, табл. 2). Через 90 дней эти цифры составили 434 (30,7%) vs 493 (34,2%) соответственно (ОР 0,92; $p = 0,03$). Статистический анализ показал, что преимущество коллоидов в отношении выживаемости проявлялось независимо от продолжительности наблюдения ($p = 0,54$) и причины госпитализации в ОРИТ как через 28 дней ($p = 0,70$) (табл. 3, рис. 2), так и через 90 дней ($p = 0,84$). Наблюдалась существенная гетерогенность летальности в зависимости от клинического центра ($p < 0,001$), однако она не была связана с эффектом терапии. Кроме того, выявленный эффект терапии практически не изменялся при анализе отдельных подтипов коллоидов и кристаллоидов (табл. 4).

В почечнозаместительной терапии нуждались 156 пациентов (11,0%) группы коллоидов и 181 больной (12,5%) группы кристаллоидов. У этих пациентов продолжительность выживания без почечнозаместительной терапии была сопоставимой в обеих группах лечения как через 7 дней (в среднем 4,8 дня в группе коллоидов vs 4,6 дня в группе кристаллоидов; $p = 0,99$), так и через 28 дней (13,9 vs 13,1 дня соответственно; $p = 0,90$). Группы также не различались по оценке по шкале SOFA в течение 28 дней и по длительности выживания без органной недостаточности на протяжении 7 дней (в среднем 6,2 дня в группе коллоидов vs 6,1 дня в группе кристаллоидов; $p = 0,31$) и 28 дней (21,4 vs 20,9 дня соответственно; $p = 0,16$).

По такому показателю, как количество дней вне ОРИТ, группы не различались (табл. 2). В то же время длительность выживания без механической вентиляции была значительно больше в группе коллоидов по сравнению с группой кристаллоидов как через 7 дней (2,1 vs 1,8 дня соответственно; $p = 0,01$), так и через 28 дней (14,6 vs 13,5 дня соответственно; $p = 0,01$). Преимущество коллоидов над кристаллоидами также наблюдалось в отношении выживаемости без необходимости вазопрессорной терапии через 7 дней (5,0 vs 4,7 дня соответственно; $p = 0,04$) и через 28 дней (16,2 vs 15,2 дня соответственно; $p = 0,03$).

Таким образом, результаты исследования CRISTAL показали, что в широкой популяции пациентов, госпитализированных в ОРИТ, реанивация коллоидом или кристаллоидом ассоциировалась с одинаковыми показателями 28-дневной летальности. Однако через 90 дней количество случаев смерти в группе коллоидов было меньше, чем в группе кристаллоидов.

Сильными сторонами исследования CRISTAL являются крупная выборка пациентов, охват трех континентов (Европа, Канада, Северная Америка), участие ОРИТ как университетских, так и обычных клиник, а также мониторинг пациентов до 90 дней после рандомизации. От других клинических испытаний, проводившихся у больных ОРИТ, CRISTAL отличается тем, что в него включались только пациенты с гипотензией и лактацидозом. Различие в гемодинамическом статусе на момент рандомизации может по крайней мере частично объяснять

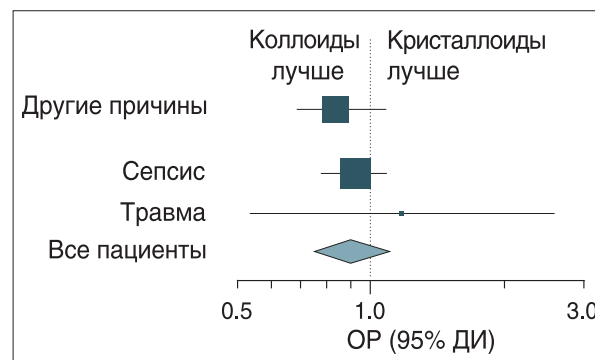


Рис. 2. Зависимость 28-дневной летальности от диагноза и терапии

неодинаковое влияние коллоидов на смертность между исследованием CRISTAL и более ранними исследованиями.

Примечательно, что летальность, будучи одинаковой в обеих группах на 28-й день, была статистически значимо ниже в группе коллоидов на 90-й день. Такое нарастание терапевтического эффекта также наблюдалось в двух предыдущих исследованиях, изучавших инфузионную терапию (Brunkhorst F.M. et al., 2008; Perner A. et al., 2012). В этих клинических испытаниях, как и в исследовании CRISTAL, кривые выживаемости начинали расходиться через 3 нед.

В группе кристаллоидов 86% больных получали физиологический раствор и 17% – буферные растворы. В группе коллоидов 70% пациентов получали ГЭК и 35% – желатины. Эти цифры обусловлены рутинной практикой инфузионной терапии в клиниках, принимавших участие в исследовании. Больные группы кристаллоидов для достижения необходимых гемодинамических целей получали значительно большие объемы жидкости, чем пациенты группы коллоидов, что является ожидаемым результатом.

Ресусцитация с применением коллоидов ассоциировалась с более быстрым устранением потребности в системах жизнеобеспечения, о чем свидетельствовало значительно большее количество дней без механической вентиляции и вазопрессорной терапии.

В исследовании CRISTAL коллоиды не повышали потребность в почечнозаместительной терапии. Этот результат контрастирует с данными предыдущих клинических испытаний, в которых наблюдалось увеличение частоты острого повреждения почек после назначения ГЭК. Такое несоответствие имеет три возможных объяснений. Во-первых, суммарная доза ГЭК в исследовании CRISTAL ни в одном случае не превысила рекомендуемую, при этом пациенты с тяжелой хронической почечной недостаточностью из участия исключались. Во-вторых, применение коллоидов ассоциировалось с достоверным уменьшением выраженности кардиоваскулярной и дыхательной недостаточности, на что указывало уменьшение потребности в механической вентиляции и вазопрессорной терапии, и это также могло внести вклад в нефропротекцию. В-третьих, подавляющее большинство пациентов группы кристаллоидов получали растворы, богатые ионами хлора (например, физиологический раствор), что могло повысить риск повреждения почек по сравнению с таковым при использовании раствором с ограниченными содержанием хлорида.

Таким образом, у пациентов с гиповолемией, госпитализированных в ОРИТ, реанивация коллоидом обеспечивает снижение 90-дневной летальности по сравнению с применением кристаллоидов. Выявленное преимущество коллоидов в отношении выживаемости нуждается в дальнейшем изучении.

Подготовил Алексей Терещенко

