



Editorial

Nước muối đẳng trương, dung dịch cân bằng và độc tính chlorua trong ICU: những bài học từ thử nghiệm PLUS

BS. Diệp Thanh Bình dịch

ARTICLE INFO

Keywords:

fluids
acute kidney injury
fluid filling
ICU
saline
balanced crystalloids

Tác hại tiềm ẩn của việc lạm dụng nước muối đẳng trương trong quá trình truyền dịch đã được nêu ra trong hơn 100 năm, nhưng vẫn chưa được nghiên cứu kỹ lưỡng cho đến cuối những năm 1990. Trong các mô hình thử nghiệm trên người gần đây, việc truyền clorua đẳng trương có thể làm giảm đáng kể tưới máu thận bằng cách co mạch trực tiếp so với các dịch tinh thể cân bằng đẳng trương, có thể dẫn đến chấn thương thận cấp tính (AKI). Trong bệnh viện, AKI thường xuyên xảy ra, dao động từ 10% - 20% tổng số bệnh nhân đến khoảng 50% trong Đơn vị Chăm sóc Đặc biệt (ICU). Đây cũng là một hội chứng nghiêm trọng, với tỷ lệ tử vong liên quan đến gần 50% sau một năm. Tỷ lệ AKI có thể được ngăn chặn bằng hai cách. Thứ nhất, việc kiểm soát nhanh các nguyên nhân chính của AKI như nhiễm trùng huyết, sốc, giảm thể tích máu, cung lượng tim thấp, thời gian phẫu thuật, tắc nghẽn đường tiết niệu giúp giải quyết sớm AKI và cải thiện tiên lượng. Thứ hai và đồng thời, hạn chế sử dụng các loại thuốc có khả năng làm suy giảm chức năng thận cũng là cần thiết. Trong hai nghiên cứu hồi cứu lớn, việc hạn chế sử dụng nước muối đẳng trương và việc chuyển sang các dung dịch cân bằng sau đó có liên quan đến việc giảm đáng kể tỷ lệ mắc và tử vong do AKI. Những phát hiện này đã được nghiên cứu thêm bằng một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT).

Vào năm 2015, thử nghiệm SPLIT đã so sánh PlasmaLyte 148 với nước muối đẳng trương trên quần thể bệnh nhân phẫu thuật ($n = 2278$), với mức độ nghiêm trọng thấp (điểm SAPS 2 trung bình ở cả hai nhóm = 14,1). Thử nghiệm này không cho thấy bất kỳ sự khác biệt nào đối với nguy cơ AKI (kết cục chính) hoặc kết cục cở điển thứ cấp (tử vong trong 28 ngày và tại bệnh viện, sử dụng liệu pháp thay thế thận). Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân nhận được thể tích trung bình là 1.700 mL trong 24 giờ đầu tiên sau khi đưa vào. Trong 24 giờ trước khi đưa vào cơ thể, 60% bệnh nhân được bao gồm trong cả hai nhóm đã nhận được khoảng 1.000 mL chất lỏng cân bằng. Nồng độ clorua không được báo cáo.

Vào năm 2018, thử nghiệm SMART bao gồm 15.802 bệnh nhân ICU nội khoa và phẫu thuật, đồng thời so sánh tiên lượng theo việc sử dụng các loại dịch cân bằng (dung dịch Ringer's hoặc PlasmaLyte A) so với nước muối đẳng trương để truyền dịch.

Thử nghiệm đa chéo thực tế, ngẫu nhiên theo cụm, lớn được thực hiện trong 5 ICU của một trung tâm học thuật đã cho thấy mức độ giảm đáng kể của Biến cố thận có hại nghiêm trọng (tử vong, cần điều trị thay thế thận hoặc chức năng thận xấu đi) trong vòng 30 ngày (MAKE -30, kết cục chính) trong nhóm giải pháp dịch cân bằng. Ngay cả đáng kể, sự khác biệt rất khiêm tốn vì việc sử dụng các dung dịch cân bằng thay vì nước muối đẳng trương chỉ ngăn ngừa 1 bệnh nhân ICU trong số 94 bệnh nhân khỏi liệu pháp thay thế thận mới hoặc rối loạn chức năng thận dai dẳng hoặc tử vong ở ngày thứ 30. Một phân tích thứ cấp về kết quả thử nghiệm SMART cho thấy việc sử dụng các tinh thể cân bằng có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn đáng kể. Trong thử nghiệm SMART, thể tích dịch truyền trung bình từ ngày 1 đến ngày 3 là 1.000 mL [0 - 2.900 mL] và thể tích dịch truyền trung bình là 1.900 mL (+/- 2.800 mL) ở cả hai nhóm. Trong nhóm kết tinh cân bằng, ít bệnh nhân có nồng độ clorua huyết tương đo được lớn hơn 110 mmol / lít so với nhóm muối (24,5% so với 35,6%, $p < 0,001$). Tỷ lệ nhiễm toan nặng (nồng độ bicarbonat huyết tương < 20 mmol / L) cũng là giảm đáng kể trong nhóm dịch cân bằng. Cùng một nhóm nghiên cứu đã xuất bản cùng lúc một nghiên cứu ngẫu nhiên tương tự (thử nghiệm SALT-ED) trên một nhóm dân số ở khoa cấp cứu ít nghiêm trọng hơn ($n = 13,347$). Thử nghiệm này không cho thấy bất kỳ sự khác biệt nào về số ngày không nằm viện (kết cục chính) giữa hai loại dịch, nhưng việc sử dụng tinh thể cân bằng có liên quan đến việc giảm đáng kể MAKE-30 (kết cục phụ).

Vào năm 2021, thử nghiệm BaSICS đã so sánh hai loại uid ở 10.520 bệnh nhân ICU được phân tích, trong đó 48% được đưa vào sau phẫu thuật theo kế hoạch. Cả hai nhóm đều nhận được thể tích trung bình là 1.500 mL trong 24 giờ đầu tiên sau khi đưa vào. Tỷ lệ tử vong trong 90 ngày (kết cục chính) không khác biệt về mặt thống kê và không có sự khác biệt về chức năng thận (kết cục thứ cấp). Kết quả không đáng kể duy nhất là tỷ lệ tử vong tăng lên với các mức độ cân bằng trong phân nhóm chấn thương sơ não.

Thử nghiệm PLUS vừa được công bố vào tháng 1 năm 2022 trên Tạp chí Y học New England (NEJM). Thử nghiệm này ban đầu dự kiến bao gồm 8.800 bệnh nhân (Từ 53 ICU của Úc và New Zealand) để phát hiện sự khác biệt tuyệt đối 2,9% trong tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 90 ngày so với tỷ lệ tử vong cơ bản ước tính là 23%, với tỷ lệ 90%. Các bệnh nhân được chỉ định truyền Plasma Lyte 148 hoặc nước muối đẳng trương. Do đại dịch COVID-19, việc tuyển chọn nghiên cứu đã bị dừng vào tháng 12 năm 2020 và một tính toán mẫu mới cho thấy cần 5.000 bệnh nhân được phân tích để cho thấy tỷ lệ tử vong chênh lệch là 3,8%, với tỷ lệ 90%, dựa trên cùng một tỷ lệ tử vong ban đầu. Thử nghiệm bao gồm 5.037 bệnh nhân và 4.844 bệnh nhân được phân tích cuối cùng về kết quả chính (45% bệnh nhân phẫu thuật),

, điểm APACHE 2 trung bình là 19 trong hai nhóm. Trong cả hai nhóm, 55% bệnh nhân từ nhóm nước muối được nhận ít nhất 500 mL dung dịch cân bằng trong 24 giờ trước khi đưa vào và ngược lại đối với nhóm cân bằng. Trong 24 giờ đầu tiên sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, bệnh nhân nhận được thể tích dịch trung bình khoảng 1.500 mL ở cả hai nhóm.

Khi thu nhận, ở cả hai nhóm, clorua huyết thanh tăng nhẹ, 105,5 (+/- 6) mmol / L và tương tự ở cả hai nhóm. Trong những ngày sau phân tích ngẫu nhiên, ở nhóm nước muối, pH thấp hơn đáng kể từ ngày 1 đến ngày 4, trong khi nồng độ clorua cao hơn đáng kể từ ngày 2 đến ngày 7 (giá trị tối đa 108 mmol / L, sự khác biệt tuyệt đối giữa 2 nhóm = 1,99 (1,76 đến 2,21)). Điều này phù hợp với kết quả thử nghiệm SMART. Tuy nhiên, trái ngược với kết quả thử nghiệm SMART, không có bệnh nhân nào đạt mức clorua huyết thanh là 110 mmol / L.

Kết quả chính là không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 90 ngày (mục tiêu chính) giữa hai nhóm. Tỷ lệ chết phù hợp với giả thuyết nghiên cứu: 21,8% ở nhóm cân bằng và 22% ở nhóm muối. Hơn nữa, không có sự khác biệt nào được quan sát thấy đối với liệu pháp thay thế thận mới hoặc sự gia tăng tối đa nồng độ creatinin huyết thanh (mục tiêu thứ cấp). Thể tích trung bình được sử dụng trong 24 giờ đầu tiên là khoảng 1.500 mL ở cả hai nhóm và không có sự khác biệt về mật độ thông kê.

Kết quả thử nghiệm PLUS phù hợp với kết quả của thử nghiệm SPLIT và BaSICS, không cho thấy sự khác biệt giữa hai loại dịch. Chúng không phù hợp với các thử nghiệm SMART và SALT-ED cho thấy nguy cơ liên quan đến AKI cao hơn một chút nhưng không đáng kể khi sử dụng nước muối. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi số lượng đối tượng cần thiết khác nhau (cao hơn trong các thử nghiệm SMART và SALT-ED) và các tiêu chí chính khác nhau: tỷ lệ tử vong trong 90 ngày ở PLUS và BaSICS, thử nghiệm nguy cơ AKI giai đoạn 2 đối với thử nghiệm SPLIT, MAKE-30 cho thử nghiệm SMART, những ngày không nằm viện trong SALT-ED. Có thể giả thuyết rằng điểm tổng hợp là MAKE 30 có thể là một cách tốt hơn để phát hiện nguy cơ AKI hơn là tử vong hoặc cần điều trị thay thế thận. Điểm này cần được làm rõ trong các thử nghiệm trong tương lai. Hơn nữa, các tác dụng có hại trên thận được quan sát thấy trong thử nghiệm SMART cũng có thể liên quan đến tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ clorua huyết thanh > 110 mmol / L cao hơn, điều này chưa được báo cáo trong các thử nghiệm khác. Điều này cho thấy một giá trị tiên lượng tiềm năng của nồng độ clorua huyết thanh, dễ dàng có sẵn tại giường bệnh.

Điều thú vị là các tác giả của thử nghiệm PLUS đã thực hiện một phân tích tổng hợp được công bố trên NEJM Evidence, một tạp chí mới được thêm vào nhóm NEJM vào năm 2022. Nghiên cứu này đã phân tích dữ liệu từ 6 RCT và kết luận rằng việc sử dụng các tinh thể cân bằng đường như có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong tối đa là 9% ở bệnh nhân ICU.

Cuối cùng, có một điểm chung trong các thử nghiệm PLUS, BaSICS, SMART, SALT- Ed và SPLIT: tổng thể tích trung bình được truyền trong 24 giờ đầu tiên nằm trong khoảng từ 1.000 đến 2.000 mL. Một thông điệp thực dụng có thể là, đối với lượng dịch truyền như vậy, nguy cơ dẫn đến kết cục xấu khi sử dụng nước muối là không có hoặc thấp. Ngược lại, việc sử dụng lượng muối lớn hơn có vẻ nguy hiểm. Hơn nữa, trong khi có những thử nghiệm cho thấy lợi ích của việc sử dụng dịch cân bằng, không có nghiên cứu nào cho thấy lợi ích của việc sử dụng nước muối, tốt nhất là nó tương đương.

Để giải quyết câu hỏi này một cách rõ ràng, có lẽ sẽ cần thiết trong tương lai để hình dung thêm các nghiên cứu "sinh lý học", trong đó các loại dịch sẽ được chọn theo biểu đồ điện tử của bệnh nhân và cụ thể hơn là lượng chlor trong máu của bệnh nhân. Một giải pháp khác cũng có thể là sử dụng bicarbonate, chẳng hạn như uids thay thế thận, thậm chí còn sinh lý hơn những loại cân bằng, nhưng các nhà sản xuất sẽ phải có thể sản xuất chúng trong các thùng chứa nhỏ hơn (hiện tại là 5 lít) và ít tốn kém hơn.

Conflicts of interest

Olivier Joannes-Boyau reports links of interest, which are not related to the study, with Jafron, Baxter, and BBraun (consulting activities), and reports personal fees for lectures and teaching activities from Baxter, BBraun, and Fresenius. Related to the study: none.

Laurent Muller reports personal fees for lectures and teaching activities with Baxter, General Electrics, Fresenius medical Care, and Fresenius Kabi.

References

- [1] Evans G. The abuse of normal salt solution. *JAMA* 1911;57:2126–7.
- [2] Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265–70.
- [3] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012;256:18–24.
- [4] Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 1-L infusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (voluven) and a balanced solution (Plasma Volume Redibag) on blood volume, renal blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2014;259:881–7.
- [5] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019;394:1949–64.
- [6] Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:52.
- [7] Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LC, Martins ID, Kellum JA, Liborio AB. Lactated Ringer Is Associated With Reduced Mortality and Less Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med* 2016;44:2163–70.
- [8] Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, Beadles CA, Shaw AD, Brookhart MA, et al. Association between Initial Fluid Choice and Subsequent In-hospital Mortality during the Resuscitation of Adults with Septic Shock. *Anesthesiology* 2015;123:1385–93.
- [9] Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566–72.
- [10] Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1701–10.
- [11] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378:829–39.
- [12] Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1487–95.
- [13] Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378:819–28.
- [14] Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(9).
- [15] Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2022;386:815–26.
- [16] Sacks CA, Hardin CC, Normand SL, Kadire S, Takvorian K, Galloway N, et al. NEJM Evidence - A New Journal in the NEJM Group Family. *N Engl J Med* 2022;386:182–3.
- [17] Hammond NZG, Di Tanna GL, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults — a systematic review with meta-analysis. *NEJM Evidence* 2022.

Laurent Muller^{a,*}, Olivier Joannes-Boyau^b

^aIMAGINE, UR UM 103, Univ Montpellier, Service des Reanimations, Po le Anesthe'sie Re'animation Douleur Urgence, CHU Nîmes, Montpellier, France

^bService d'Anesthe'sie-Re'animation Sud, Centre Me'dico-Chirurgical Magellan, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

*Corresponding author

E-mail address: laurent.muller@chu-nimes.fr (L. Muller)

Available online 25 April 2022