

А.В. Дац¹, С.М. Горбачёва¹, Л.С. Дац¹, П.И. Сандаков^{1, 2}**О НЕКОТОРЫХ АСПЕКТАХ РУТИННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ФУРОСЕМИДА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ**¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Иркутск, Россия² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

Цель исследования – изучить влияние назначения фуросемида на догоспитальном этапе на выживаемость и риск летального исхода пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Было установлено, что выживаемость у данных пациентов составила 11 % и была статистически значимо ниже, чем у пациентов без назначения фуросемида (43 %; $p = 0,031$). Относительный риск летального исхода при назначении фуросемида пациентам со сниженной преднагрузкой составил 1,8 ($p = 0,032$).

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, выживаемость, факторы риска летального исхода, преднагрузка

ON SOME ASPECTS OF FUROSEMIDE ROUTINE PRESCRIPTION AT ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AT THE PREHOSPITAL STAGEA.V. Dats¹, S.M. Gorbachyova¹, L.S. Dats¹, P.I. Sandakov^{1, 2}¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

We studied the effect of furosemide application at the pre-hospital stage on survival rate and mortality risk in patients with acute respiratory distress syndrome. It was found that out of 665 patients admitted to intensive care units, 90 have been diagnosed with acute respiratory distress syndrome, of which 75 have noted decreased preload. Those patients were divided into two groups: group 1 ($n = 28$) received furosemide on the first day, group 2 ($n = 47$) did not receive furosemide. The patients of both groups matched by age, the severity of the condition and the severity of organ dysfunction. The 10-day survival rate in the patients with acute respiratory distress syndrome and reduced preload received furosemide at the pre-hospital stage made 11 % and was significantly lower than in the patients without furosemide – 43 % ($p = 0.031$). The frequency of multiple organ dysfunction syndrome in group 1 the was statistically higher than in patients without furosemide (93 % and 75 % respectively; $p = 0.048$). Furosemide administration in patients with acute respiratory distress syndrome and reduced preload 1.8 times increases the relative mortality risk ($p = 0.032$).

Key words: acute respiratory distress syndrome, survival, risk factors for mortality, preload

Минимальное потребление жидкости и использование диуретиков при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) может уменьшить отёк лёгких, но при этом может не сочетаться с лечением основного заболевания (сепсиса, травмы, панкреатита) [5, 7]. У пациентов с тяжёлым сепсисом, политравмой после проведения объёмной реанимации признаки отёка лёгких с большой вероятностью могут усилиться, поэтому необходимы ранняя интубация, управляемая искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), контроль газов артериальной крови и инвазивный мониторинг гемодинамики.

Дифференциация ОРДС и кардиогенного отёка лёгких затруднена, особенно на догоспитальном этапе. В отличие от кардиогенного отёка лёгких, при ОРДС имеются факторы, вызывающие синдром системной воспалительной реакции, например, сепсис, политравма, панкреатит и т. д. [6]. ЭКГ обычно нормальная, рентгенограмма грудной клетки демонстрирует диффузные билатеральные затемнения без кардиомегалии. Если центральное венозное давление (ЦВД) менее 130 мм вод. ст., кардиогенный отёк лёгких маловероятен. Систолическая дисфункция левого желудочка, характерная для кардиогенного отёка лёгких, на эхокардиографии проявляется снижением фракции выброса менее 40 % [4].

На догоспитальном этапе ОРДС чаще распознаётся как отёк лёгких, и для его лечения назначается фуросемид без контроля преднагрузки, что приводит к усилению гиповолемии. В связи с этим нами предпринято исследование по оценке использования фуросемида в условиях скорой медицинской помощи на исходы ОРДС.

Цель работы: изучить влияние применения фуросемида на догоспитальном этапе на выживаемость и риск летального исхода пациентов с ОРДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании данных первичной медицинской документации (сопроводительных листов скорой медицинской помощи и историй болезни) 665 пациентов в возрасте от 15 до 90 лет, в период с 2008 по 2011 гг. поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городских и районных больниц Иркутской области, проведён ретроспективный анализ влияния назначения фуросемида на догоспитальном этапе на выживаемость и риск летального исхода пациентов с ОРДС.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) клинические признаки острой дыхательной недостаточности и гипоксемии (сатурация < 93 % при дыхании воздухом, $PaO_2 / FiO_2 < 300$); 2) нали-

Характеристика пациентов с ОРДС со сниженной преднагрузкой

Параметры	Группа с фуросемидом (n = 28)	Группа без фуросемида (n = 47)	p
Возраст	48 (32–64)	52 (37–67)	0,9
Баллы по шкале APACHE II	17 (14–23,5)	18 (15–24,5)	0,8
Баллы по шкале SOFA	3,5 (2,5–11)	3,7 (3–14)	0,51
Баллы по шкале MODS	3,5 (2–10)	3,8 (2–12)	0,61
Баллы по шкале LODS	3 (1,5–9)	3,5 (2–10)	0,5

чие двухсторонних инфильтратов на фронтальной рентгенограмме лёгких; 3) острое начало и наличие повреждающего фактора. Критерии исключения из исследования: 1) клинические признаки перегрузки жидкостью и сердечной недостаточности; 2) прогрессирующая хроническая дыхательная недостаточность.

В начале исследования, согласно критериям включения и исключения, выделено 90 пациентов с ОРДС, из них 39 получали фуросемид в первые сутки и 51 – не получали фуросемид.

Затем для изучения влияния фуросемида на выживаемость пациентов с ОПЛ/ОРДС со сниженной преднагрузкой выделены 75 пациентов с ЦВД менее 130 мм вод. ст. и разделены на две группы: пациенты 1-й группы (n = 28) получали фуросемид в первые сутки, пациенты 2-й группы (n = 47) не получали фуросемид. Исходные показатели групп сравнения представлены в таблице 1.

Больные в группах были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния и выраженности органных дисфункций. Из 28 пациентов из группы с фуросемидом в 25 случаях фуросемид назначен на догоспитальном этапе.

Все пациенты с ОРДС в ОРИТ получали лечение, согласно протоколу ранней целенаправленной терапии [2, 4]. Инфузионная терапия проводилась до достижения целевых значений ЦВД 8–12 мм рт. ст., среднего артериального давления (АД) более 65–75 мм рт. ст., диурез 0,5 мл/кг/ч.

Диагноз ОРДС ставился на основании общепринятых критериев, сформулированных на Специальной Американско-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС в 1994 г. [9].

Для диагностики острой застойной левожелудочковой недостаточности на догоспитальном этапе использованы рекомендации А.Л. Верткина с соавт. [7]:

- одышка разной степени выраженности, вплоть до удушья;
- приступообразный кашель, сухой или с пенистой мокротой, выделение пены изо рта и носа;
- положение ортопноэ;
- наличие влажных хрипов, выслушиваемых над площадью от задне-нижних отделов до всей поверхности грудной клетки; локальные мелкопузырчатые хрипы характерны для сердечной астмы, при развёрнутом отёке лёгких выслушиваются крупнопузырчатые хрипы над всей поверхностью лёгких и на расстоянии (клокочущее дыхание).

Для дифференциальной диагностики кардиогенного и некардиогенного отёка лёгких и оценки преднагрузки в условиях стационара, кроме частоты сердечных сокращений и неинвазивного измерения АД, определяли ЦВД, сатурацию артериальной и смешанной венозной крови, а также проводили рентгенографию органов грудной клетки и электрокардиографическое исследование в 12 отведениях и эхокардиографию. Систolicкая дисфункция левого желудочка, характерная для кардиогенного отёка лёгких, проявляется снижением фракции выброса менее 40 % [8].

Общая тяжесть состояния и выраженность органных дисфункций оценивалась по шкалам APACHE II, SOFA, MODS и LODS.

Статистический анализ результатов исследования проведён с использованием пакета прикладной программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США, 1999). Количественные данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентиля (Me 25–75th%), качественные – в виде частот. Для изучения влияния фуросемида на выживаемость пациентов с ОРДС мы применили методы Каплана – Майера и логранговый критерий. Определение факторов риска летального исхода проведено с использованием регрессионной модели Кокса пропорционального риска. При этом рассчитывался относительный риск смерти (OR, odds ratio), показывающий, во сколько раз риск возрастает у пациентов, имеющих данный фактор риска, по сравнению с теми, у которых он отсутствует. За уровень статистической значимости принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение преднагрузки и назначение фуросемида, как известно, уменьшают отёк лёгких при ОРДС, но редко используются как предикторы выживаемости пациентов с этим заболеванием. Для оценки клинической важности этих факторов изучили влияние назначения фуросемида в день установления диагноза ОРДС на 10-дневную выживаемость – вначале для всех пациентов, затем для пациентов со сниженной преднагрузкой. В качестве базовой точки исследования принята дата установления диагноза ОРДС, за изучаемый исход (индикатор цензурирования) мы приняли факт смерти, за конечную точку исследования – дату смерти. При этом время, которое требуется пациенту для достижения конечной точки, было равно разности между датами

смерти и установления диагноза ОРДС. На рисунке 1 изображена выживаемость пациентов с ОРДС для получавших и не получавших фуросемид (кривые Каплана – Майера).

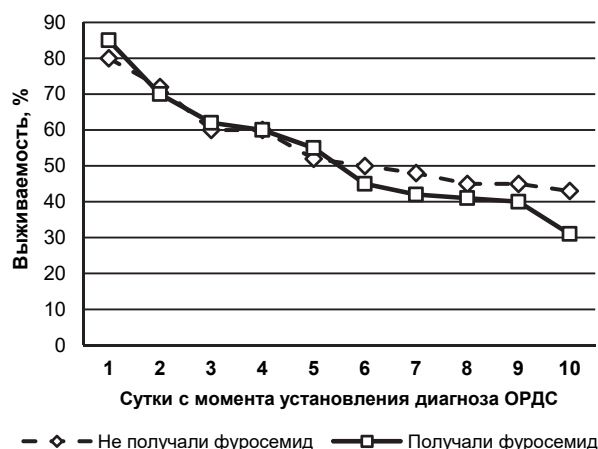


Рис. 1. Выживаемость пациентов с ОРДС.

Нами не было выявлено статистически значимого различия выживаемости в каждой временной точке после даты установления диагноза ОРДС ($p = 0,45$). При этом кумулятивный процент 10-дневной выживаемости в группах пациентов, получавших и не получавших фуросемид, составил 31 % и 43 % соответственно. Через 10 дней после установления диагноза ОРДС умерли 27 (89 %) пациентов, получавших фуросемид, и 29 (57 %) пациентов, не получавших фуросемид.

Дополнительно был выполнен анализ выживаемости больных с ОРДС со сниженной преднагрузкой (ЦВД < 130 мм вод. ст.). На рисунке 2 представлена выживаемость пациентов с ОРДС и сниженной преднагрузкой для получавших и не получавших фуросемид (кривые Каплана – Майера).

У пациентов, получавших фуросемид, 10-дневная выживаемость (11 %) ниже, по сравнению с выживаемостью пациентов, не получавших фуросемид (43 %). Парное сравнение между временем выживаемости в этих двух группах, проведённое с использованием лог-рангового критерия, показало статистически значимое различие ($p = 0,031$). При этом летальность в первые 10 суток после установления диагноза

ОПЛ/ОРДС в группах, получавших и не получавших фуросемид, составила 89 % и 57 % соответственно ($p = 0,0038$). Относительный риск летального исхода и 95%-й доверительный интервал при назначении фуросемида пациентам со сниженной преднагрузкой в день установления диагноза ОРДС составил 1,8 (1,2–3,5) ($p = 0,032$).



Рис. 2. Выживаемость пациентов с ОРДС со сниженной преднагрузкой.

Кроме этого, было выявлено, что при использовании фуросемида у пациентов с ОРДС со сниженной преднагрузкой по истечении 10 дней с момента поступления в патологический процесс чаще вовлекаются другие органы и системы (табл. 2).

По полученным данным, частота возникновения синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с ОРДС и сниженной преднагрузкой, которые на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи принимали фуросемид, составила 93 % в отличие от пациентов, которые не принимали фуросемид (75 %; $p = 0,048$).

Таким образом, назначение фуросемида на догоспитальном этапе при ОРДС у пациентов со сниженной преднагрузкой приводит к снижению выживаемости за счёт увеличения частоты СПОН. Поэтому пациентам с ОРДС при недифференцированном отёке лёгких не стоит назначать фуросемид без определения преднагрузки на догоспитальном этапе.

Таблица 2
Возникновение органной недостаточности у пациентов с ОРДС со сниженной преднагрузкой в течение 10 дней

Параметры	Группа с фуросемидом (n = 28)	Группа без фуросемида (n = 47)	p
Количество поражённых органов и систем у одного пациента	2,25	2,04	0,21
Острая сердечная недостаточность	10 (36 %)	8 (17 %)	0,067
Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание	5 (18 %)	6 (13 %)	0,547
Острая почечная недостаточность	4 (14 %)	10 (21 %)	0,452
Энтеральная недостаточность	6 (21 %)	6 (13 %)	0,329
Церебральная недостаточность	13 (46 %)	15 (32 %)	0,209
Всего пациентов со СПОН	26 (93 %)	35 (75 %)	0,0480

ВЫВОДЫ

1. Применение фуросемида на догоспитальном этапе пациентам с ОРДС и сниженной преднагрузкой (ЦВД ниже 130 мм вод. ст.) статистически значительно снижает 10-дневную выживаемость с 43 до 11 % ($p = 0,031$).

2. Частота возникновения синдрома полиорганной недостаточности при назначении фуросемида пациентам с ОРДС и сниженной преднагрузкой статистически значительно выше, чем у пациентов без фуросемида – 93 % и 75 % соответственно ($p = 0,048$).

3. Назначение фуросемида пациентам с ОРДС со сниженной преднагрузкой является фактором риска летального исхода (OR = 1,8).

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Верткин А.Л., Городецкий В.В., Талибов О.Б. Острая сердечная недостаточность: диагностика и лечение на догоспитальном этапе // Лечащий врач. – 2002. – № 9. – С. 16–19.

Vertkin AL, Gorodetskiy VV, Talibov OB (2002). Acute heart failure: diagnostics and treatment at the pre-hospital stage [Ostraya serdechnaya nedostatochnost': diagnostika i lechenie na dogospital'nom etape]. *Lechashchiy vrach*, (9), 16-19.

2. Дац А.В., Горбачёва С.М., Дац Л.С. Влияние гиповолемии на летальность и формирование синдрома полиорганной недостаточности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – № 7, Ч. 1. – С. 57–59.

Dats AV, Gorbachyova SM, Dats LS (2009). Influence of hypovolemia on mortality and multiorgan failure syndrome [Vliyaniye gipovolemii na letal'nost' i formirovaniye sindroma poliorgannoy nedostatochnosti]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 7 (1), 57-59.

3. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности: рекомендации Всероссийского научного

общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 6, Прил. 1.

Diagnostics and treatment of acute heart failure: Recommendations of All-Russian Scientific Society of Cardiologists [Diagnostika i lechenie ostroy serdechnoy nedostatochnosti: rekomendatsii Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov] (2006). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 5 (6).

4. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: руководство для врачей / Под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 256 с.

Gelfand BR (ed.) (2009). Infusion and transfusion therapy in clinical medicine: manual for physicians [Infuzionno-transfuzionnaya terapiya v klinicheskoy meditsine: rukovodstvo dlya vrachev], 256.

5. Купер Н., Форрест К., Кремп П. Неотложные состояния: принципы коррекции: пер. с англ. – М.: Мед. лит., 2008. – 216 с.

Cooper N, Forrest K, Cramp P (2008). Essential guide to acute care [Neotlozhnye sostoyaniya: printsipy korrektsii], 216.

6. Олман К., Уилсон А. Оксфордский справочник по анестезии: пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 367 с.

Allman K, Wilson I (2009). Oxford handbook of anesthesia [Oksfordskiy spravochnik po anesteziy], 367.

7. Сью Д.И., Винч Д. Интенсивная терапия: современные аспекты: пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 335 с.

Sue DY, Vintch J (2008). Current essentials of critical care [Intensivnaya terapiya: sovremennyye aspekty], 335.

8. ARDS Clinical Trial Network: comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury (2006). *N. Engl. J. Med.*, 15 (354), 2564-2575.

9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, (149), 818-824.

Сведения об авторах Information about the authors

Дац Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-28-01; e-mail: avdats@rambler.ru)

Dats Andrey Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: +7 (3952) 46-28-01; e-mail: avdats@rambler.ru)

Горбачёва Светлана Михайловна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой скорой медицинской помощи и медицины катастроф, проректор по учебной работе ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (тел.: 8 (3952) 46-11-33)

Gorbachyova Svetlana Mikhailovna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Provost for Academic Affairs of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (tel.: +7 (3952) 46-11-33)

Дац Людмила Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Dats Lyudmila Sergeyevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Family Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Сандаков Павел Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ «Иркутская областного клиническая больница» (тел.: 8 (3952) 40-78-15)

Sandakov Pavel Ivanovich – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Emergency Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Deputy Chief Doctor for Surgical Care of Irkutsk Regional Clinical Hospital (tel.: +7 (3952) 40-78-15)