

# Můj pacient má závažnou akutní metabolickou acidózu: mám podat bikarbonát sodný?

Jaber S, Paugam C, Futier E, et al.; BICAR-ICU Study Group. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial.

*Lancet* 2018;392:31–40.

Zhang Z, Zhu C, Mo L, Hong Y. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis.

*Intensive Care Med* 2018;44:1888–1895.

## Klinický kontext

*Devětapadesátiletá diabetička s chronickým onemocněním ledvin (CKD) (koncentrace kreatininu v séru [Skr] stabilně kolem 150 μmol/l) je přijata na jednotku intenzivní péče (JIP) pro urosepsi. Vstupní Skr je 280 μmol/l, vyšetření acidobazické rovnováhy z arteriální krve ukazuje pH 7,11, parciální tlak oxidu uhličitého (pCO<sub>2</sub>) 2,9 kPa, anion gap 22 mmol/l, laktát 8 mmol/l. Kromě tekutinové resuscitace je k udržení krevního tlaku nezbytné podávat noradrenalin v dávce 0,4 μg/kg/min. Je indikováno podání intravenózního bikarbonátu? Proč ano nebo proč ne? Pokud ano, kolik, resp. k jakému cíli?*

Metabolická acidóza (MAC) je velmi častým průvodním jevem u kriticky nemocných. Perzistující acidóza je spojena s nepříznivou prognózou (mortalita 50–60 % při pH ≤ 7,2). Není ale dosud jasné, zda je MAC pouhým ukazatelem závažnosti základní choroby, či zda je sama o sobě přitěžujícím patofyziologickým dějem. Rozporuplné poznatky o účincích acidózy v organismu vycházejí z experimentálních studií, jejichž klinická relevance je většinou limitována extrémními hodnotami pH nebo vychází z výzkumu izolovaných buněčných kultur. Ne vždy lze v jejich uspořádání odlišit důsledky acidózy od působení základní choroby. Experimentální studie však víceméně uniformně ukazují, že těžké formy MAC (přesná definice chybí, ale obvykle pH < 7,1–7,2) snižují srdeční kontraktilitu, působí vazodilatačně, snižují odpověď receptorů na katecholaminy.<sup>1</sup> Přesto přetrvávají kontroverzní názory na přínos její korekce intravenózním bikarbonátem. Důvodem jsou nejednoznačné závěry preklinických experimentů a absence řádných randomizovaných kontrolovaných studií.

Poslední verze doporučení pro léčbu sepse a septického šoku (Surviving Sepsis Campaign, 2016) konstatuje, že vliv bikarbonátu na hemodynamiku, potřebu vazopresorů a klinický výsledek není znám. Podobně nejsou k dispozici studie, které by vliv na celkový výsledek studovaly. Uvedené guidelines nedoporučují podávat bikarbonát s cílem zlepšit hemodynamiku či snížit dávku vazopresorů, pokud je hodnota pH > 7,15. Přesto v klinické praxi bikarbonát podá u těžké MAC bez ohledu na její etiologii více než 50–60 % intenzivistů nebo nefrologů. Proto jsou dvě nedávné studie cenným, byť stále ne definitivním příspěvkem ke kontroverznímu tématu.

V první, francouzské multicentrické otevřené randomizované studii autoři zařadili všechny pacienty přijaté na JIP, kteří měli těžkou MAC (pH ≤ 7,2, parciální tlak oxidu uhličitého v tepenné krvi [PaCO<sub>2</sub>] ≤ 45 mm Hg, bikarbonát ≤ 20 mmol/l). Vyloučení byli nemocní, u kterých MAC byla důsledkem ketoacidózy nebo zjevné primární ztráty bikarbonátu (např. průjemy). Tři sta osmdesát devět pacientů bylo randomizováno do skupiny kontrolní (tj. bez podání bikarbonátu) nebo do skupiny, ve které byli léčeni 4,2% bikarbonátem sodným s cílem dosáhnout pH > 7,3 v průběhu prvních 48 hodin od přijetí. Složeným primárním cílovým ukazatelem (intention to treat analýza) bylo úmrtí do 28. dne a alespoň jedna orgánová dysfunkce v prvních sedmi dnech. A priori předdefinovanou subpopulací byli pacienti starší 65 let, nemocní s diagnózou sepse nebo akutního poškození ledvin. Skupiny se nelišily v základních charakteristikách v době randomizace (61 % – sepse, akutní poškození ledvin [AKI] 2. nebo 3. stupně – 47 %, invazivní ventilace – 83 %). Při analýze všech pacientů

neshledali autoři žádný rozdíl mezi skupinami v primárním cílovém ukazateli (71 % vs. 66 %). Kompozitní primární cílový ukazatel byl ale významně méně častý ve skupině léčené bikarbonátem u pacientů s AKI 2. nebo 3. stupně (70 % vs. 82 %). Pravděpodobnost přežití do 28. dne byla u této podskupiny také významně vyšší, pokud jim byl podáván bikarbonát (46 % vs. 63 %). V sekundárních cílových ukazatelích méně pacientů léčených bikarbonátem vyžadovalo léčbu náhradou funkce ledvin během pobytu na JIP (35 % vs. 52 %). Žádné rozdíly nebyly shledány v potřebě vazopresorů. Pacienti léčení bikarbonátem měli častěji metabolickou alkalózu, hypernatremii a hypokalcemii.

Druhá, retrospektivní studie získala z registru data od 1 718 pacientů se sepsi; 500 z nich byl ke korekci MAC

podán bikarbonát, 1 218 pacientům nikoliv. V rámci propensity skóre, kdy se autoři snažili odstranit vliv zavádějících faktorů z analýzy léčebného účinku, bylo do obou větví zařazeno po 500 nemocných. Zahrnuti byli všichni pacienti, kteří splnili kritéria definice sepse-3 a současně měli MAC s hodnotou  $\text{pH} < 7,3$ , koncentrací bikarbonátu  $< 20 \text{ mmol/l}$  při nepřítomnosti respirační acidózy. Pacienti léčení bikarbonátem všeobecně trpěli závažnějším onemocněním (skóre SOFA 9 vs. 7) a měli těžší MAC ( $\text{pH} 7,16$  vs.  $7,22$ ). Mortalita u obou skupin byla srovnatelná. Podobně jako u výše uvedené studie bylo podávání bikarbonátu spojeno s nižší mortalitou u skupiny pacientů s těžkou MAC ( $\text{pH} < 7,2$ ) a s AKI 2. nebo 3. stupně (HR 0,74; 95% CI 0,51–0,86,  $p = 0,021$ ).

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

*Společným a do určité míry překvapivým rysem obou studií je příznivý vliv korekce závažné MAC ( $\text{pH} < 7,2$ ) 4,2% bikarbonátem sodným u pacientů se středně závažným až závažným AKI na mortalitu kriticky nemocných pacientů. Zůstává nejasné, proč léčba MAC bikarbonátem nepřináší prospěch všem pacientům se závažnou MAC. Otázek je ale více a vycházejí z limitací obou studií, které budou dále diskutovány.*

*Biologické východisko pro aktivní korekci těžké MAC má své teoretické opodstatnění. Pro zachování fyziologických funkcí buněk je podmínkou udržení intracelulárního  $\text{pH}$  v rozmezí 7,1–7,3. Jeho pokles ovlivňuje buněčnou energetiku ve smyslu snížení produkce adenosintrifosfátu (ATP) inhibicí fosfofruktokinázy, kompetitivně inhibuje vazbu  $\text{Ca}^{2+}$  na troponin, alteruje interakci troponinu s tropomyosinem a aktinu s myosinem s výsledným poklesem kontraktility myokardu. Účinky acidózy na funkci buněk souvisejí spíše než s acidobazickým stavem krve s poklesem intersticiálního ( $\text{pH}_e$ ) a intracelulárního  $\text{pH}$  ( $\text{pH}_i$ ). MAC v obou těchto kompartmentech modifikuje funkci proton-senzitivních membránových kanálů a nitrobuněčných enzymů. Změna  $\text{pH}_e$  nezávisle na  $\text{pH}$  uvnitř buňky redukuje vazbu katecholaminů a inzulínu na jejich membránové receptory. Modifikuje otevírání proton-dependentních draslíkových kanálů v myokardu a cévách, a tím může přispívat k arytmogenní dispozici a vazodilataci. Pro pochopení dalších molekulárních vlivů MAC doporučuji detailní přehledový článek.<sup>2</sup> Nejen typ acidózy, ale i mechanismus jejího vzniku určuje účinky v organismu. Velmi závažná, s metforminem asociovaná laktátová acidóza ( $\text{pH} < 7,0$ ) má lepší prognózu než stejně závažná laktátová acidóza u šoku jiné etiologie.*

*Acidóza ale nemusí mít pouze účinky škodlivé. U zdravého člověka se během vysoce intenzivní svalové zátěže může vyvinout významná metabolická laktátová acidóza bez nepříznivých důsledků. Naopak se nabízí možný příznivý vliv v organismu. Acidóza posouvá disociační křivku kyslíku doprava (Bohrův efekt), a usnadňuje tak jeho uvolňování z hemoglobinu. Byl popsán také pozitivní vliv acidózy na rozsah ischemic-*

*kého postižení myokardu, hypoxicko-ischemického poškození mozkové tkáně apod. MAC snižuje obrát ATP a nároky buněk na kyslík. U sepse, případně i jiných šokových stavů, kde je MAC důsledkem poruch energetického metabolismu (mitochondriální dysfunkce), může pokles  $\text{pH}$  chránit buněčnou energetiku před úplným energetickým selháním (mechanismus buněčné hibernace). MAC tak může představovat jak smysluplný adaptační/ochranný mechanismus, tak naopak škodlivý faktor, v závislosti na závažnosti, délce trvání a reverzibilitě inzultu.*

*V první komentované studii byl 24 % pacientům v kontrolní skupině podán bikarbonát po randomizaci jako porušení protokolu a 52 % pacientů v kontrolní skupině bylo dialyzováno, tj. bylo exponováno nezanedbatelné dávce bikarbonátu. Diskutabilní je i zvolený relativně vysoký cíl korekce MAC ( $\text{pH} > 7,3$ ), protože je spojen s rizikem nadměrné korekce a dalších poruch plynoucích z velké dávky bikarbonátu (paradoxní intracelulární acidóza, hypertonicita, hyperkapnie, hypokalcemie). Skutečně u 16 % pacientů bylo dosaženo hodnoty  $\text{pH}$  vyšší než 7,45. Všechny tyto skutečnosti mohly limitovat léčebný účinek bikarbonátu u celkové studované populace. Za zmínku stojí i fakt, že pacienti, kteří užívali bikarbonát, měli menší potřebu náhrady funkce ledvin (až dvojnásobně). Proč? Zde je nutné si povšimnout (dostupné v doplňkovém materiálu), že ve 48. hodině se průměrná hodnota  $\text{pH}$  u obou skupin nelišila. To může být dáno buď uvedeným zkříženým („cross-over“) procesem, nebo pravděpodobněji skutečností, že značná část pacientů v kontrolní skupině byla dialyzována. A zde je zcela zásadní, že jednou z indikací k náhradě funkce ledvin byla v protokolu acidóza s  $\text{pH} < 7,2$  navzdory hemodynamické resuscitaci. A skutečně se zdá, že MAC byla společně s hyperkalemii hlavní indikací k dialyzační léčbě v kontrolní skupině. Proč byla ale bikarbonátem příznivě ovlivněna mortalita u pacientů se současným závažným AKI? Může za to paradoxně častější a časná náhrada funkce ledvin v kontrolní skupině, nikoliv bikarbonát? Pravděpodobně nikoliv, vezmeme-li v úvahu nedávné*

práce na toto diskutabilní téma.<sup>3</sup> Přesto, že skutečný důvod příznivého vlivu bikarbonátu zůstává iluzorní, uvedené studie jsou určitým vodítkem v přístupu při léčbě kriticky nemocných s těžkou MAC a zejména se současným AKI. Další studie musejí tyto výsledky potvrdit, stejně jako musejí zodpovědět otázku, jakými mechanismy korekce MAC bikarbonátem působí, jaká je optimální cílová hodnota pH a zda 4,2% bikarbonát je skutečně tou nejlepší volbou. Je však nutné stále mít na paměti, že léčba samotné acidózy bez ovlivnění základního onemocnění nezlepší prognózu pacienta.

### Body na závěr:

- 1 Poznatky o působení akutní metabolické acidózy v organismu jsou stále nedostatečné. Neumíme posoudit, zda a jaká závažnost MAC je škodlivá, či zda naopak MAC v krátkodobém horizontu nepůsobí protektivně a nechrání buňky před energetickým vyčerpáním.
- 2 Komentované studie jsou dosud nejvýznamnějším zdrojem informací z reálného klinického prostředí. Díky svým limitacím však umožňují jen opatrné a obecné závěry, které nemusejí být definitivní.
- 3 U obecné populace kriticky nemocných pacientů s těžkou akutní MAC podání bikarbonátu neovlivňuje mortalitu nebo orgánové selhání. Na druhé straně studie neprokazují signál svědčící pro nežádoucí dopady alkalizační léčby.

- 1 U pacientů s těžkou MAC v kombinaci s AKI nelze t.č. případné použití (4,2%) bikarbonátu považovat za chybný krok navzdory přetrvávajícím pochybnostem o kvalitě důkazů. Ti, kteří dosud bikarbonát rutinně u těžké MAC používali, najdou v komentovaných studiích určité uklidnění. Podobně zůstanou klidnější ti, kteří bikarbonát nepodávají, protože přesvědčivé důkazy ke změně praxe stále chybějí.
- 2 Nadále platí, že nejúčinnější léčba MAC je správná léčba kauzální příčiny.
- 3 Korekce MAC bikarbonátem zůstává senzitivní na kontext: je **nevhodná** u diabetické ketoacidózy, zůstává **sporná** u MAC s hyperlaktátemií bez současného AKI (ale zvážit u těžkých MAC provázejících šokové stavy s vysokou vazopresorickou/inotropní podporou, cíl pH > 7,1) a může být **vhodná** u MAC bez zvýšeného anion gapu (např. renální tubulární acidóza, ztráty bikarbonátu gastrointestinálním traktem, derivace moči uretero-ileostomií), případně u MAC se zvýšeným anion gapem a se současným selháním ledvin. Smysl má také alkalizace bikarbonátem sodným s cílem udržet hodnotu pH krve > 7,3 u intoxikací metanolem, etylenglykolem, případně metforminem (zde ale nenahrazuje včasnou dialyzační léčbu!) či u intoxikací léky blokujícími sodíkové kanály (antiarytmika třídy Ia–c, tricyklická antidepresiva).
- 4 V praxi je třeba se vyvarovat iatrogenní geneze metabolické acidózy, např. užíváním vyšších dávek roztoku 0,9% NaCl.

### LITERATURA

1. Stengl M, Ledvinova L, Chvojka J, et al. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care* 2013;17:R303.
2. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, et al. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care* 2015;19:175.
3. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al.; AKIKI Study Group. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375:122–133.