

Χρήση διττανθρακικών σε διαβητική κετοξέωση και γαλακτική οξέωση

Πελαγία Κρίκη

Νεφρολόγος

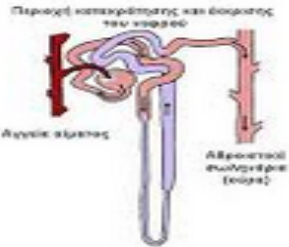
ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

Μεταβολική οξέωση

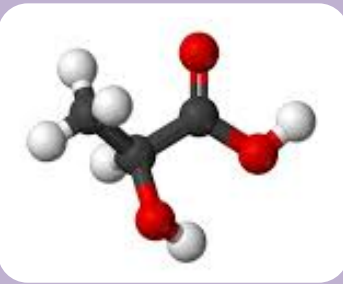


Απώλεια διττανθρακικών

- Γαστρεντερικό
- Νεφρικές



Αδυναμία απομάκρυνσης οξέων



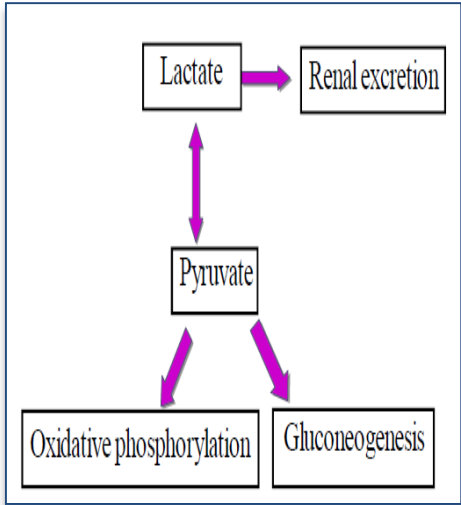
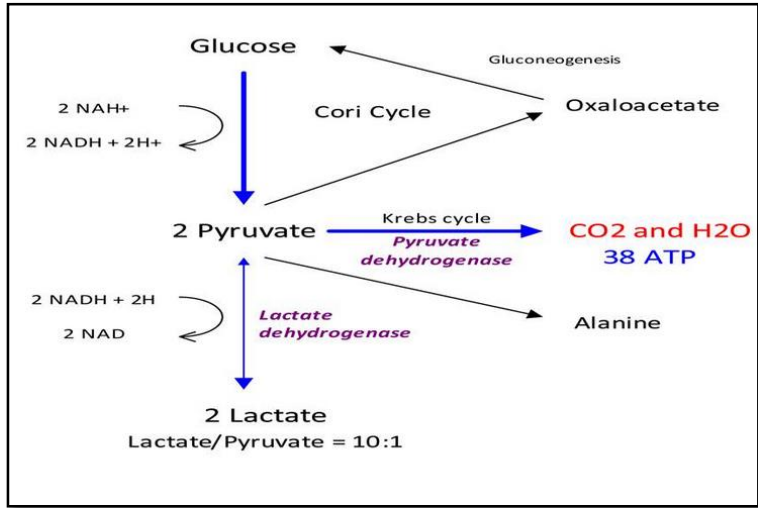
Αυξημένο φορτίο οξέων

- Εξωγενής χορήγηση
- Λήψη δηλητηρίων
- Αυξημένη ενδογενής παραγωγή
- Μεταβολικές (γαλακτική οξέωση/ κετοξέωση)



Γαλακτική οξέωση

pH < 7,35
 $\text{HCO}_3^- \leq 20$
 Lac > 5
 ↑ XA



Διόρθωση υποκείμενης διαταραχής

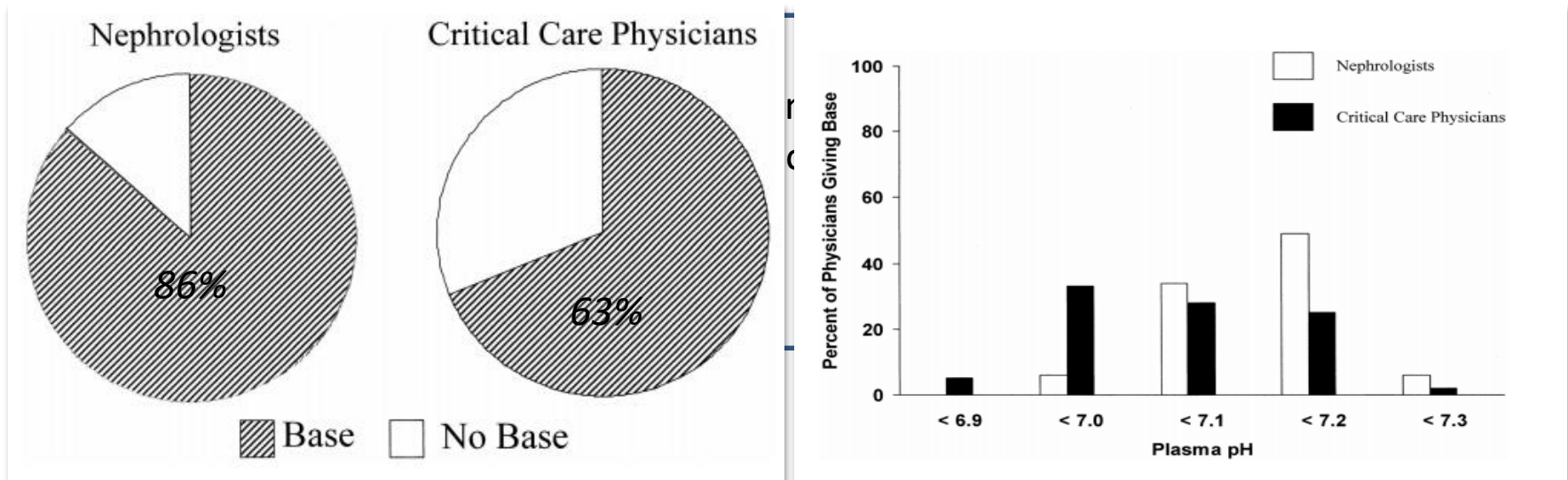
Αυξημένα επίπεδα γαλακτικών = κακός προγνωστικός παράγοντας

Γαλακτική οξέωση- Ρόλος των διττανθρακικών

Treatment of lactic acidosis: Appropriate confusion

Rachoin et al,
J Hosp Med 2010

Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey



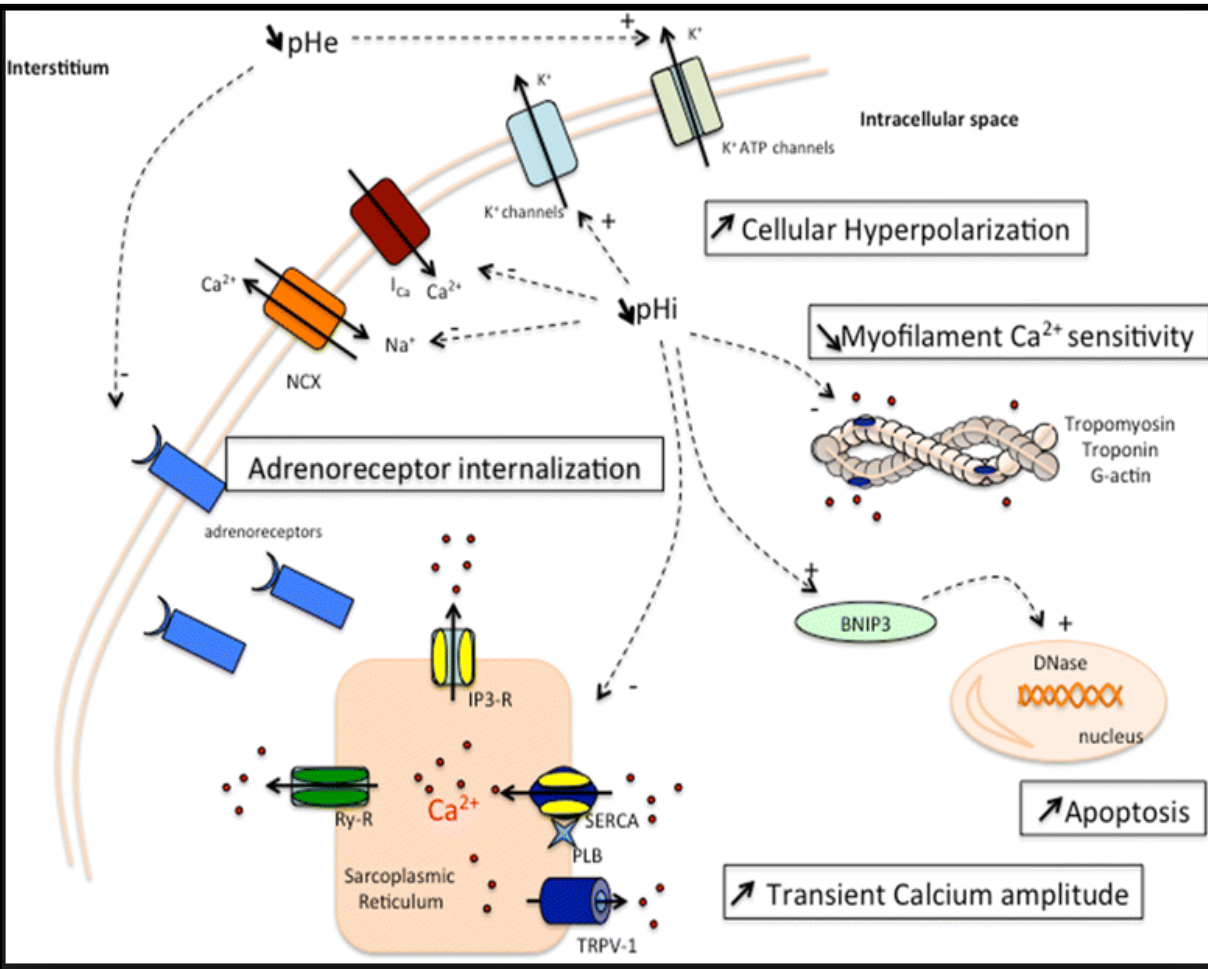
Χρήση διττανθρακικών σε γαλακτική οξέωση

pH χορήγησης διττανθρακικών

Χρήση διττανθρακικών σε γαλακτική οξέωση

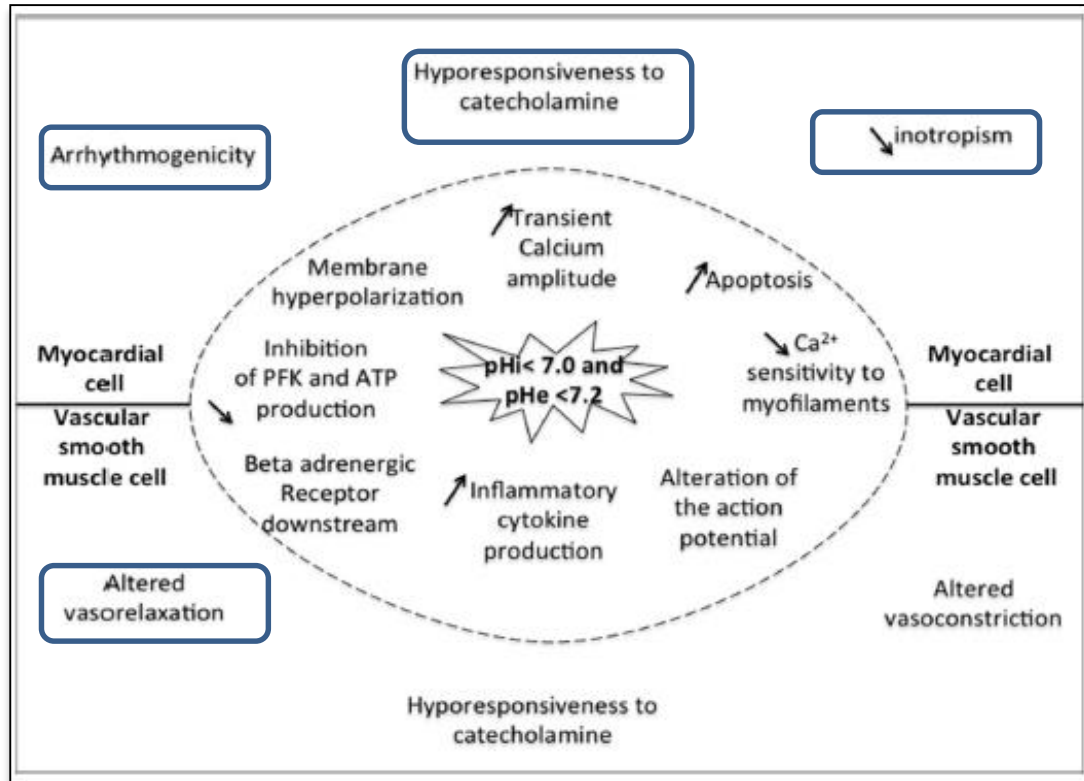
- ✓ Ποιες οι αρνητικές επιπτώσεις της οξυαιμίας;
- ✓ Ποιες οι πιθανές παρενέργειες της χορήγησης διττανθρακικών;
- ✓ Ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν από τη χορήγηση;
- ✓ Ποιος ο στόχος της θεραπείας;
- ✓ Πώς θα πρέπει να γίνει η χορήγηση;

Αρνητικές επιπτώσεις οξυαιμίας



- ✓ Υπερπόλωση κυττάρου
- ✓ Αύξηση ενδοκυττάρου Ca^{2+}
- ✓ Αρρυθμίες
- ✓ Ενδοκυττάρωση
- αδρενεργικών υποδοχέων
- ✓ Αύξηση της απόπτωσης

Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle



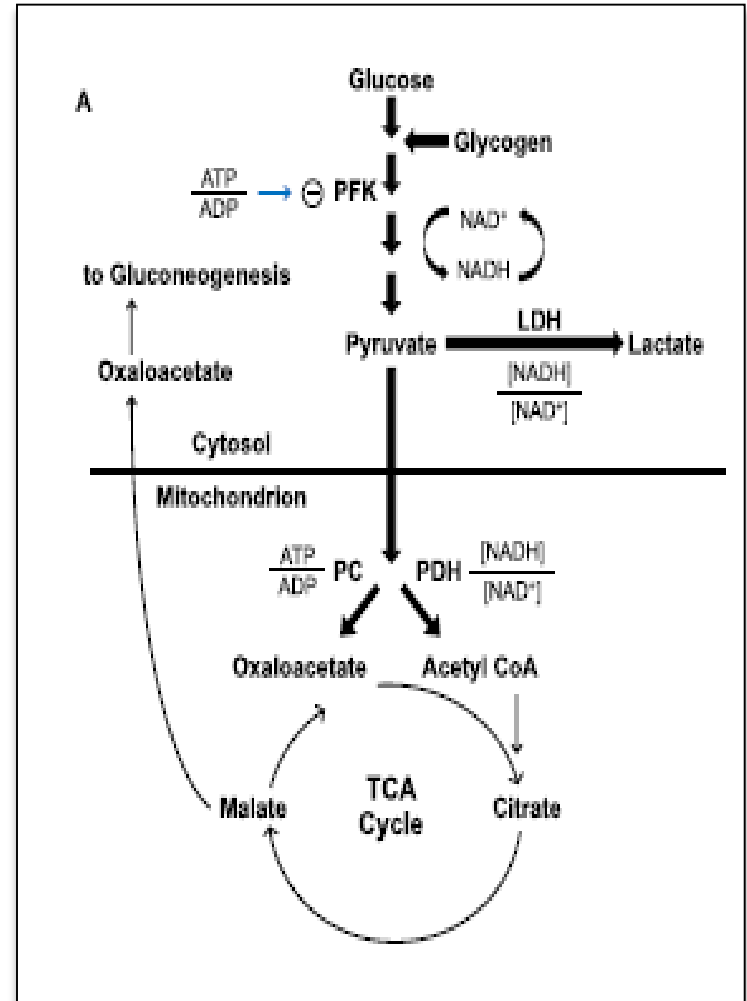
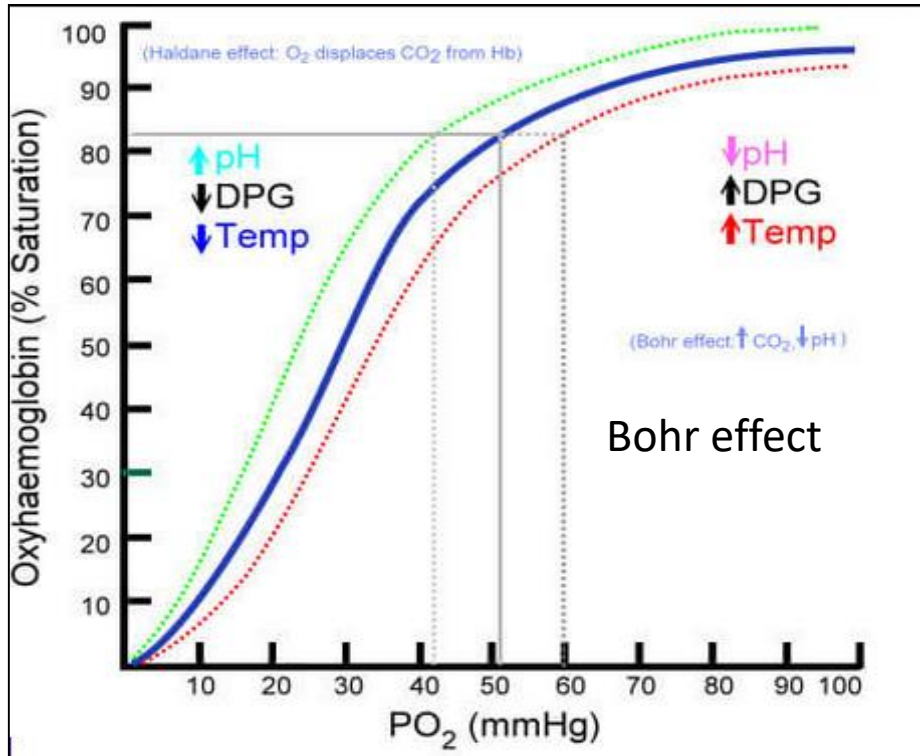
Orchard & Kentish, Am J Physiol 1990

- ✓ Μείωση όγκου παλμού
- ✓ Μειωμένη συσταλτικότητα αρ. κοιλίας
- ✓ Υπόταση
- ✓ Αντίσταση στη δράση ενδογενών και εξωγενών κατεχολαμινών

Disparate effects of three types of extracellular acidosis on left ventricular function

Berger et al, Am J Physiol 1999

Οξυαιμία



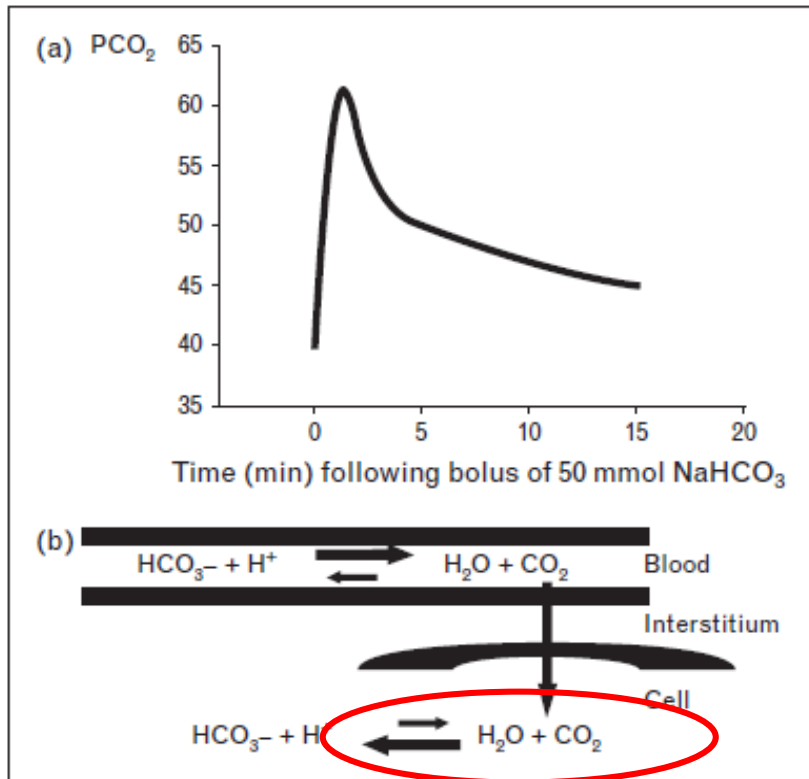
Χρήση διττανθρακικών

- ✓ Απώλεια διττανθρακικών
- ✓ Μετατροπή διττανθρακικών σε άλλη βάση, η οποία σε δεδομένο χρόνο θα μπορούσε να μετατραπεί σε διττανθρακικά

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΛΚΑΛΩΣΗ

Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock?

John H. Boyd and Keith R. Walley



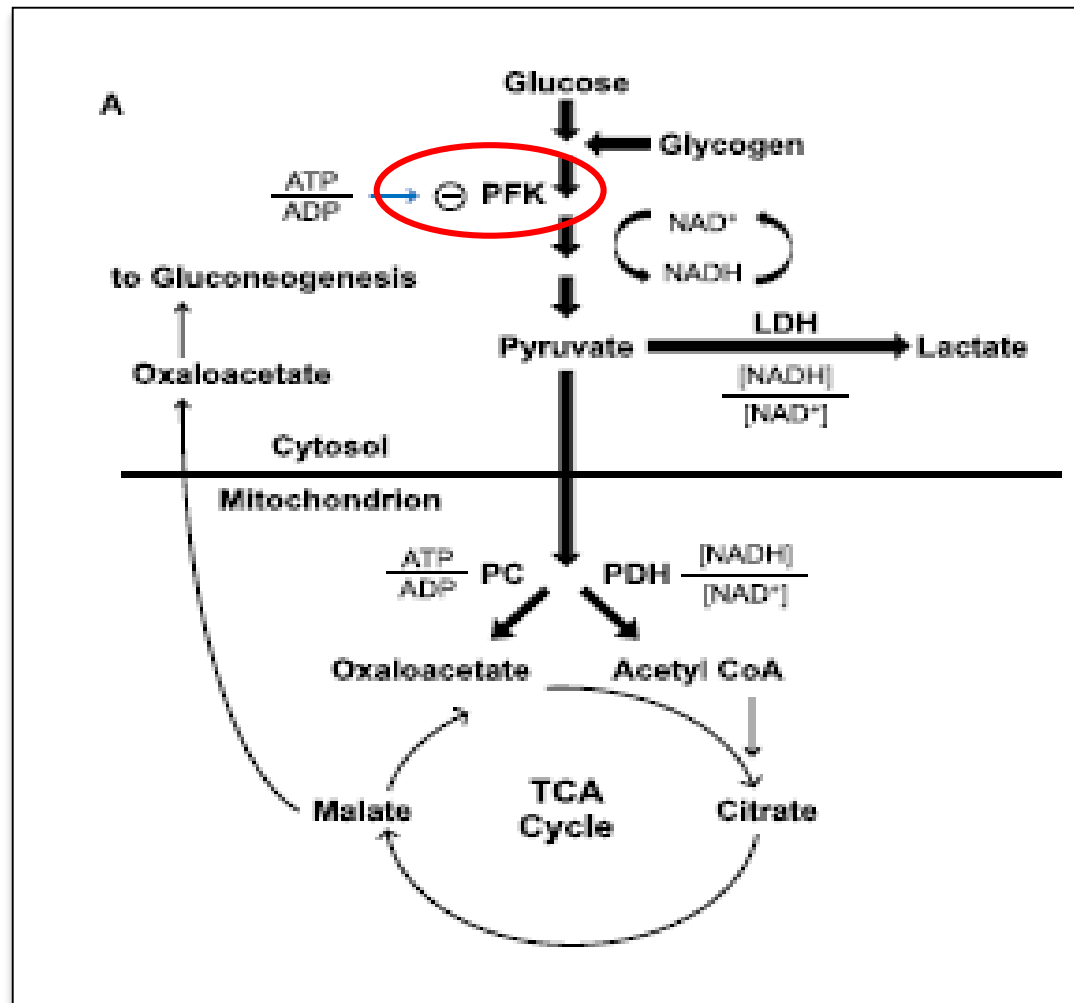
(a) Blood chemistry alterations following bolus infusion of one ampule (50 mmol) of sodium bicarbonate in a patient whose initial pH is 7.00 [10,11]. (b) H^+ and HCO_3^- are charged ions which do not readily diffuse across cell membranes, while CO_2 readily diffuses into the intracellular compartment resulting in generation of intracellular H^+ .

pH	PCO ₂	HCO ₃ ⁻
7,1	10	4
7,2	13	5

Table 1 Change in blood chemistry 15min following 2mmol/kg bicarbonate infusion [10]

pH	+0.14
HCO ₃ ⁻	+6 mmol/l
CO ₂	+5 mmHg
Plasma ionized calcium	-0.08 mmol/l

Bench-to-bedside review: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers



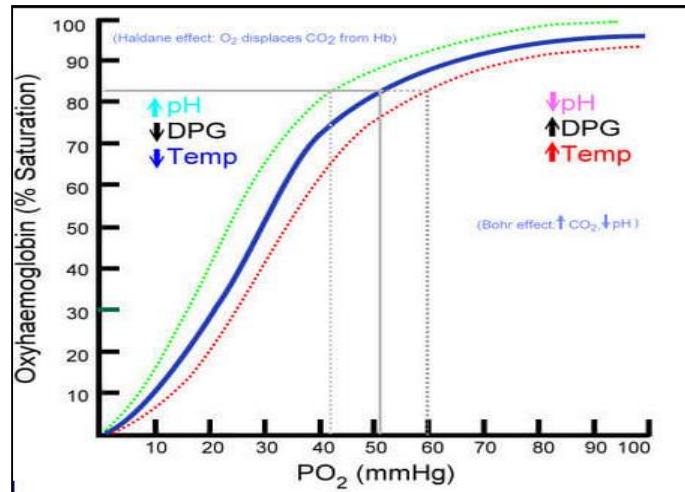
Χρήση διττανθρακικών



50 ml περιέχουν 50 mEq (1000 mEq/L)
Ωσμωτικότητα = 2000 mOsm/L

Na⁺ κατά 1 mEq/L

ΕΞΥ κατά 250 ml



Πειραματικά δεδομένα

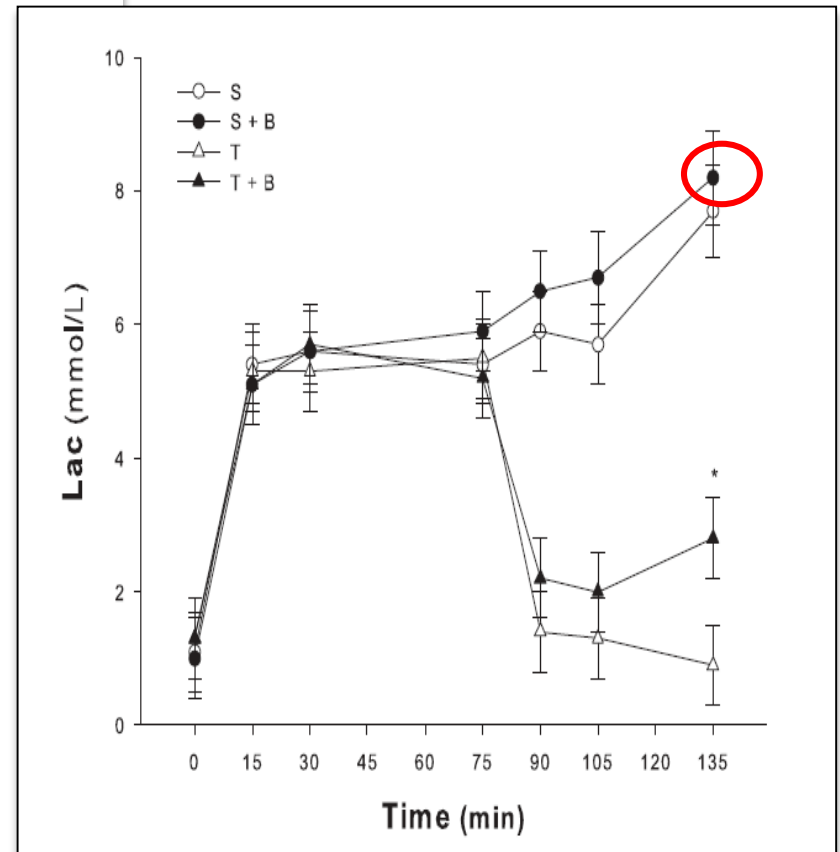
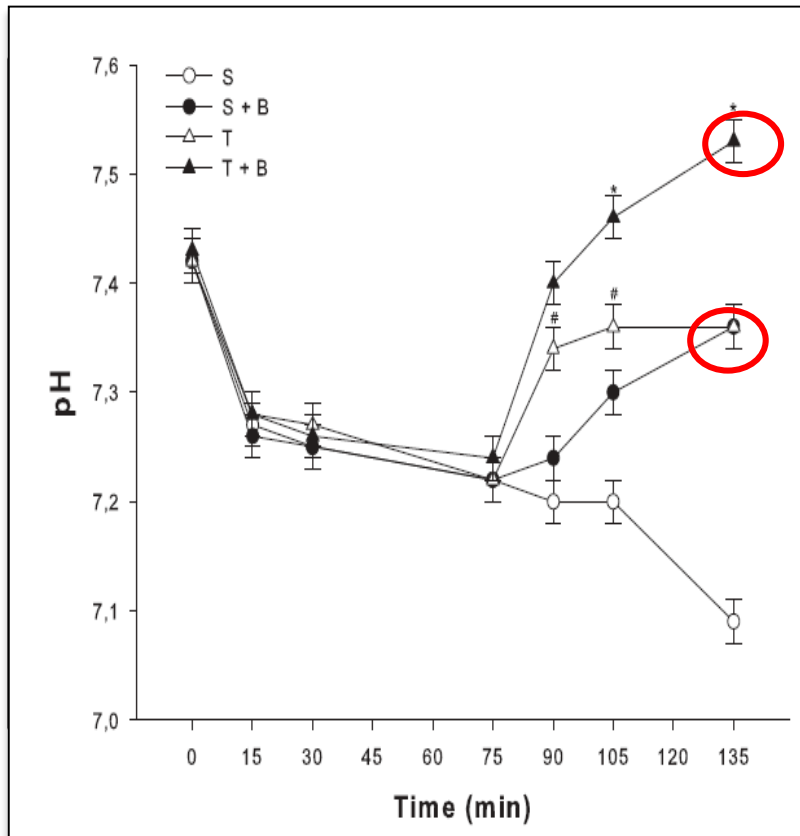
The Use of Sodium Bicarbonate in the Treatment of Acidosis in Sepsis: A Literature Update on a Long Term Debate

TABLE 2: Laboratory studies evaluating bicarbonate administration in sepsis or acidosis. Studies are listed in chronological order, based on year of publication.

Reference	Country, year	Study design	Results
Garella et al. [14]	Providence, RI, USA, 1973	156 dogs, low, normal, or high bicarbonate concentration	<ul style="list-style-type: none">✓ Δε βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους✓ Μειώνει τον όγκο παλμού✓ Το ενδοκυττάριο pH✓ Αυξάνει την παραγωγή γαλακτικών✓ Δε βελτιώνει τη θνητότητα
Arieff et al. [16]	San Francisco, USA, 1982	Dogs with phenformin-induced lactic acidosis	
Benjamin et al. [17]	New York, USA, 1994	Experimental hemorrhagic shock in dogs, compared bicarbonate versus hypertonic saline versus Carbicarb	
Goldsmith et al. [18]	London, UK, 1997	Human leukocytes in vitro	
Levrant et al. [19]	Nice, France, 2001	Human hepatocytes in vitro	
Nielsen et al. [20]	Copenhagen, Denmark, 2002	³¹ P-magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle of healthy subjects	Bicarbonate administration attenuated the reduction of intracellular muscle pH
Valenza et al. [15]	Milan, Italy, 2012	32 Sprague Dawley rats in four groups	Bicarbonate corrected acidosis in normoxic, normotensive rats, but effects of bicarbonate on pH different in rats receiving transient versus persistent lactic acid infusion

Sodium Bicarbonate Treatment during Transient or Sustained Lactic Acidemia in Normoxic and Normotensive Rats

Lactic Acidemia in Normoxic Normotensive Rats



Mathieu et al	Προοπτική τυχαιοποιημένη	10 pts με ΓΟ	Καμία μεταβολή στον ΟΠ,ΜΑΠ	60'
Cooper et al	Προοπτική τυχαιοποιημένη	14 pts με ΓΟ	Καμία μεταβολή ΜΑΠ	30'
Kim et al	Αναδρομική	103 pts με ΓΟ 69 έλαβαν HCO_3^-	Μη επιζήσαντες	Σοβαρότερη νόσο αυτοί που έλαβαν αγωγή
ElSolh et al	Αναδρομική	72 pts	Όχι βελτίωση παραμέτρων	pH>7,1
Fang et al	Προοπτική	94 pts με σήψη (N/S0,9%, NaCl 3,5%, HCO_3^-)	Βελτίωση ΜΑΠ όχι βελτίωση θνητότητας	Ίσως πρέπει να χρησιμοποιούνται
Jung et al	Αναδρομική	200 pts με σοβαρή ΓΟ	Καμία βελτίωση	

Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study.

Mathieu et al, Crit Care Med 1991

1 mEq/KgrBΣ

Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study.

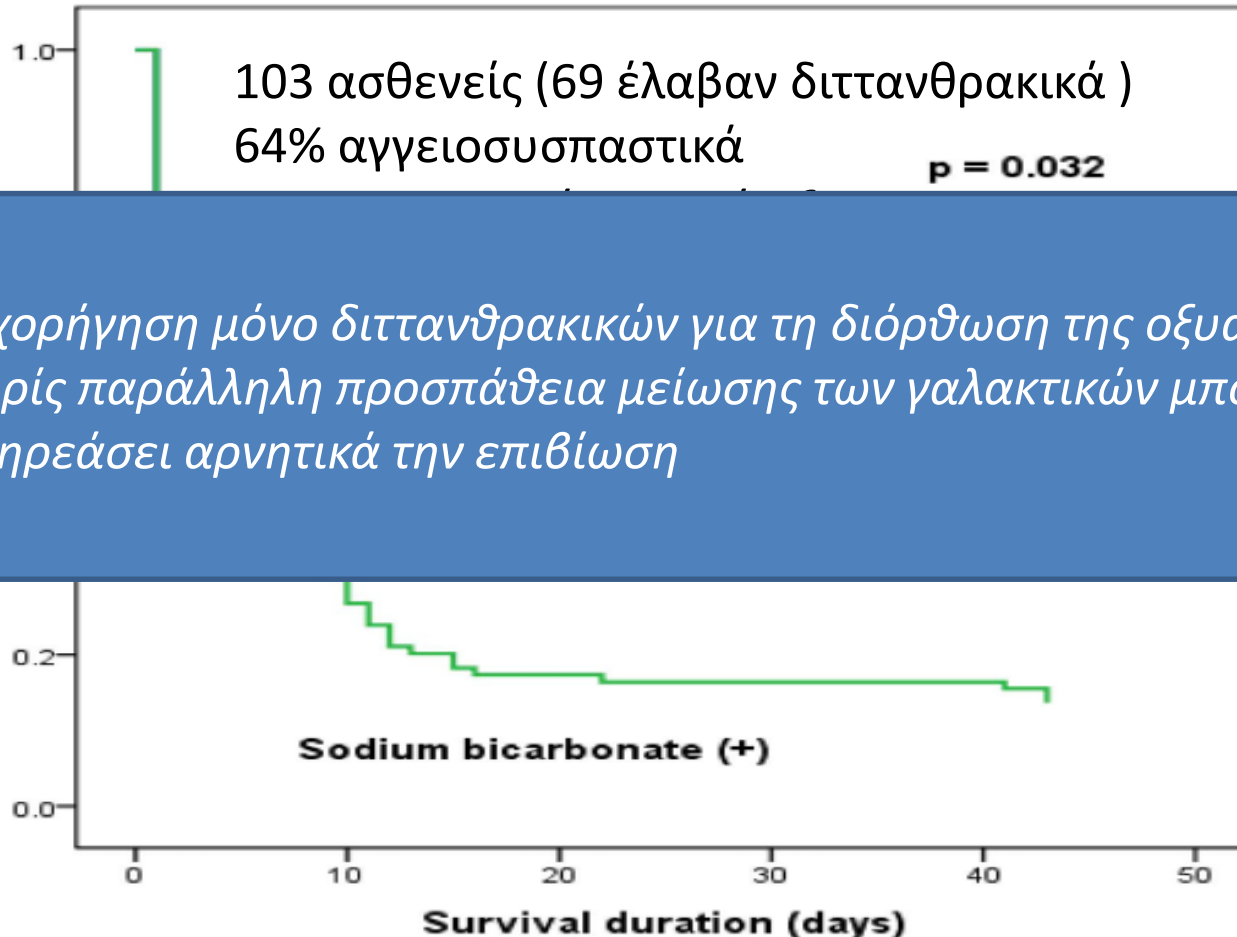
Cooper et al, Ann Intern Med 1990

2 mEq/KgrBΣ

- ✓ Παροδική αύξηση διττανθρακικών / pH
- ✓ Καμία βελτίωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους
- ✓ Μειωμένη απάντηση στις κατεχολαμίνες
- ✓ Αύξηση του pCO₂
- ✓ Υπασβεστιαμία

Effect of Sodium Bicarbonate Administration on Mortality in Patients with Lactic Acidosis: A Retrospective Analysis

Hyun Jeong Kim¹, Young Ki Son¹, Won Suk An^{1,2*}



Η χορήγηση μόνο διττανθρακικών για τη διόρθωση της οξυαιμίας, χωρίς παράλληλη προσπάθεια μείωσης των γαλακτικών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την επιβίωση

Figure 3. Cumulative survival curves for mortality according to sodium bicarbonate administration.
doi:10.1371/journal.pone.0065283.g003

Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis

Fang et al, BCM Inf Dis 2008

Η χορήγησή τους θα μπορούσε να έχει ευεργετικά αποτελέσματα
120 min μετά τη χορήγηση αύξηση της ΜΑΠ, ΟΠ
Χωρίς επηρεασμό της θνητότητας

- ✓ Προσπάθεια αναστολής της σοβαρής οξυαιμίας ώστε **να δοθεί χρόνος** για την εξάλειψη της πηγής της διαταραχής
- ✓ Η υπερκαπνία που δημιουργείται μπορεί να **δημιουργήσει πρόβλημα μόνο όταν υπάρχει μηχανική υποστήριξη με σταθερές ρυθμίσεις**
- ✓ Τυχόν τάση αύξησης της παραγωγής γαλακτικών είναι πολύ μικρότερη από τα ευεργετικά αποτελέσματα
- ✓ Η παροδική μείωση της οξύτητας στο ΕΝΥ **δε φαίνεται να έχει νευρολογικές επιπτώσεις**
- ✓ Σε οξεία οξέωση το φαινόμενο Bohr συμβάλλει στη διατήρηση της οξυγόνωσης των ιστών. Ωστόσο αν παραταθεί η οξυαιμία >24 ώρες μειώνεται η δράση της 2,3 διφωσφορογλυκερόλης και αναστέλλεται το φαινόμενο

Narins & Cohen, Ann Intern Med 1987

Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach

Jeffrey A. Kraut and Nicolaos E. Madias

- ✓ Στόχος **η αναστροφή της υποκείμενης νόσου**
- ✓ Συμπτωματική χορήγηση διττανθρακικών **Μ Ο Ν Ο** σε ασθενείς με **σοβαρή οξυαιμία**
- ✓ $\text{pH} < 7,1$ και $\text{HCO}_3^- < 6$ ή $\text{pH} < 7,2$ και σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια
- ✓ Αν $\text{pH} < 7,1$ και $\text{HCO}_3^- > 6$ συνυπάρχει και αναπνευστική οξέωση και απαιτείται επαρκής αερισμός πριν τη χορήγηση

$$(0,4 + 2,6 / \text{HCO}_3^-) \times \text{ΒΣ}$$

Fernandez et al, Kidney Int 1989

Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach

Jeffrey A. Kraut and Nicolaos E. Madias

Ιδιαίτερης σημασίας είναι **ο ρυθμός έγχυσης**

Χορηγήστε διττανθρακικά ως ισοοσμωτικά διαλύματα με αργή έγχυση ($\approx 0,1$ mEq/Kgr/min)

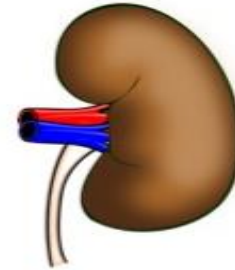
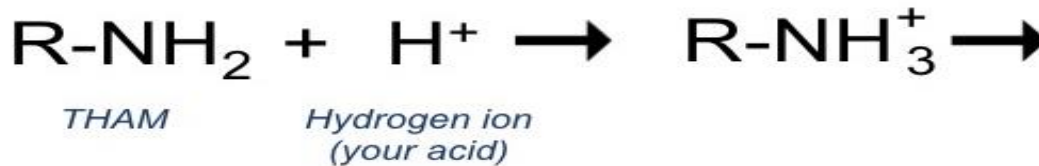
100 ml HCO_3^- + 600 ml D/w 5%

Χορηγήστε iv Ca^{2+} για πρόληψη της υπασβεστιαμίας

Αν ο ασθενής βρίσκεται σε μηχανικό αερισμό – αύξηση του αερισμού

Επαναπροσδιορισμός ανά 2-3 ώρες


Άλλα μέσα διόρθωσης της οξυαιμίας

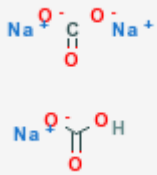


THAM (ml 0,3M διαλύματος) = ΒΣ χ έλλειμμα βάσης χ 1,1

Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis

Ίδια αποτελεσματικότητα χωρίς τις παρενέργειες των διττανθρακικών

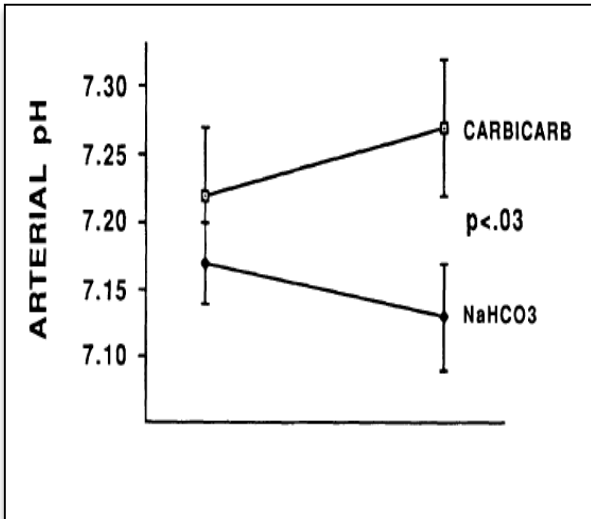
- 
- ✓ Ηπατοτοξικότητα
 - ✓ Καταστολή αναπνευστικού
 - ✓ Υπογλυκαιμία



Άλλα μέσα διόρθωσης της οξυαιμίας

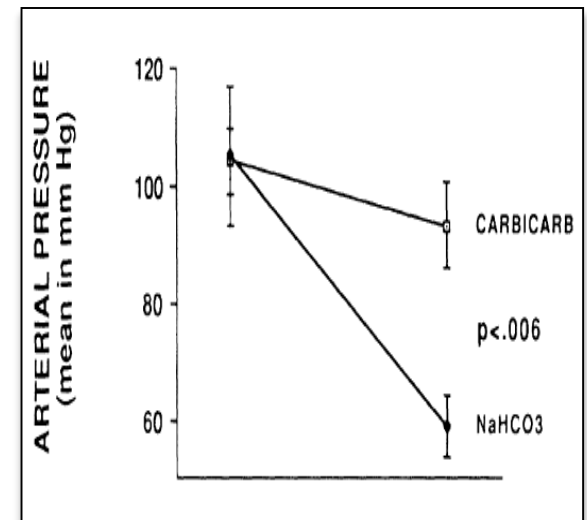
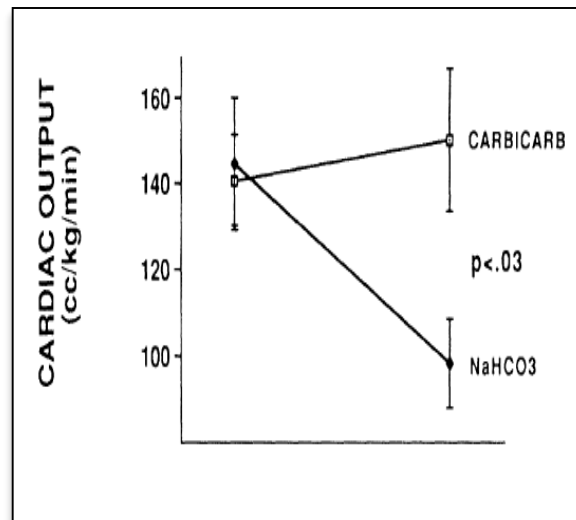
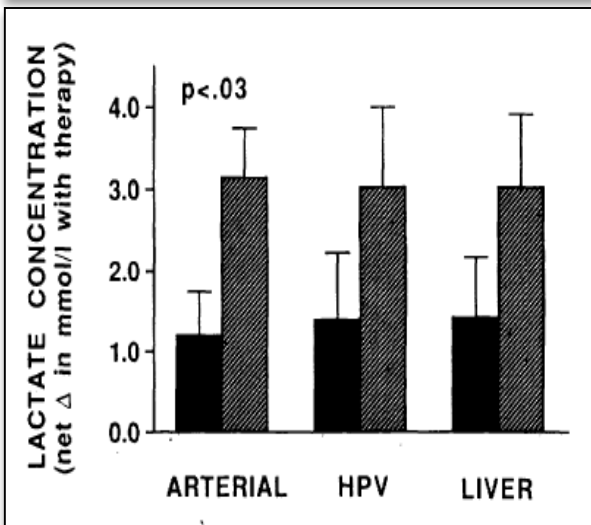
Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb,* a new agent for the management of acidosis

Bersin & Arieff, Circulation 1988



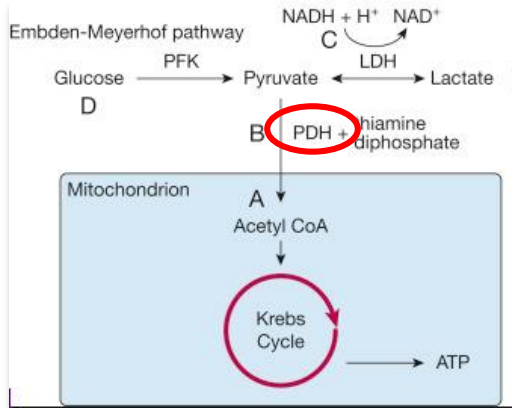
– Carbicarb

- ½ NaHCO₃ (sodium bicarbonate)
- ½ Na₂CO₃ (sodium carbonate)



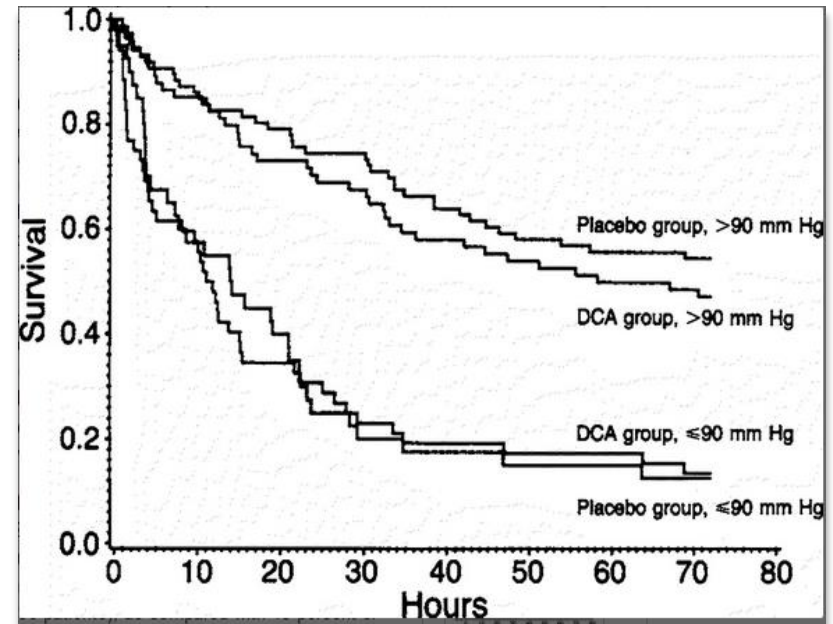
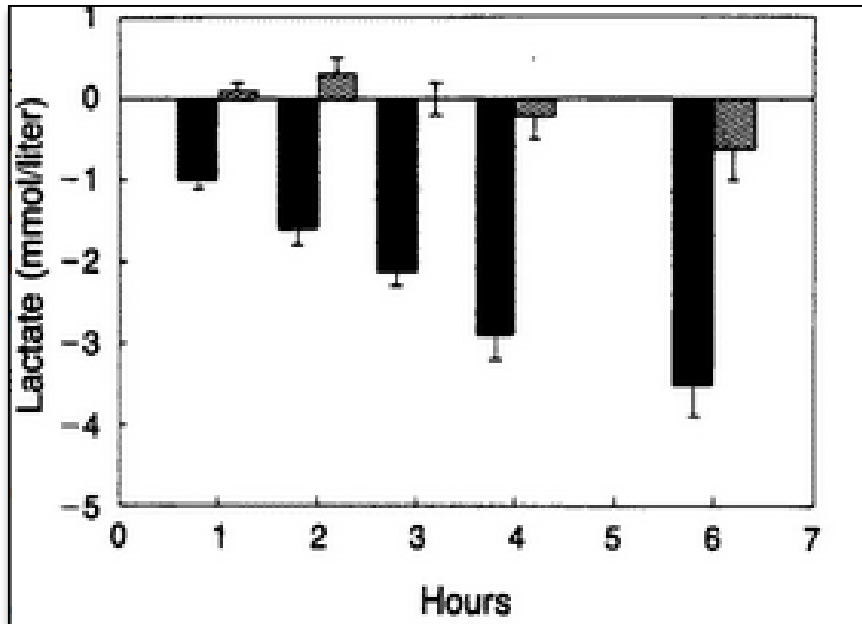


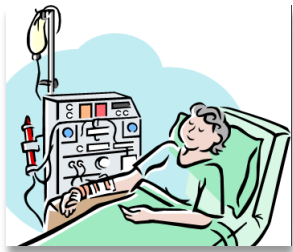
Άλλα μέσα διόρθωσης της οξυαιμίας



A CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF DICHLOROACETATE FOR TREATMENT OF LACTIC ACIDOSIS IN ADULTS

Stacpoole et al, NEJM 1992





Άλλα μέσα διόρθωσης της οξυαιμίας

Χορήγηση διττανθρακικών μέσω αιμοκάθαρσης μειώνει τον κίνδυνο υπερωσμωτικότητας, υπασβεστιαμίας, υπερογκαιμίας και πνευμονικού οιδήματος

- ✓ Δεν είναι αποτελεσματική στην κάθαρση γαλακτικών
- ✓ Δε βελτιώνει την επιβίωση

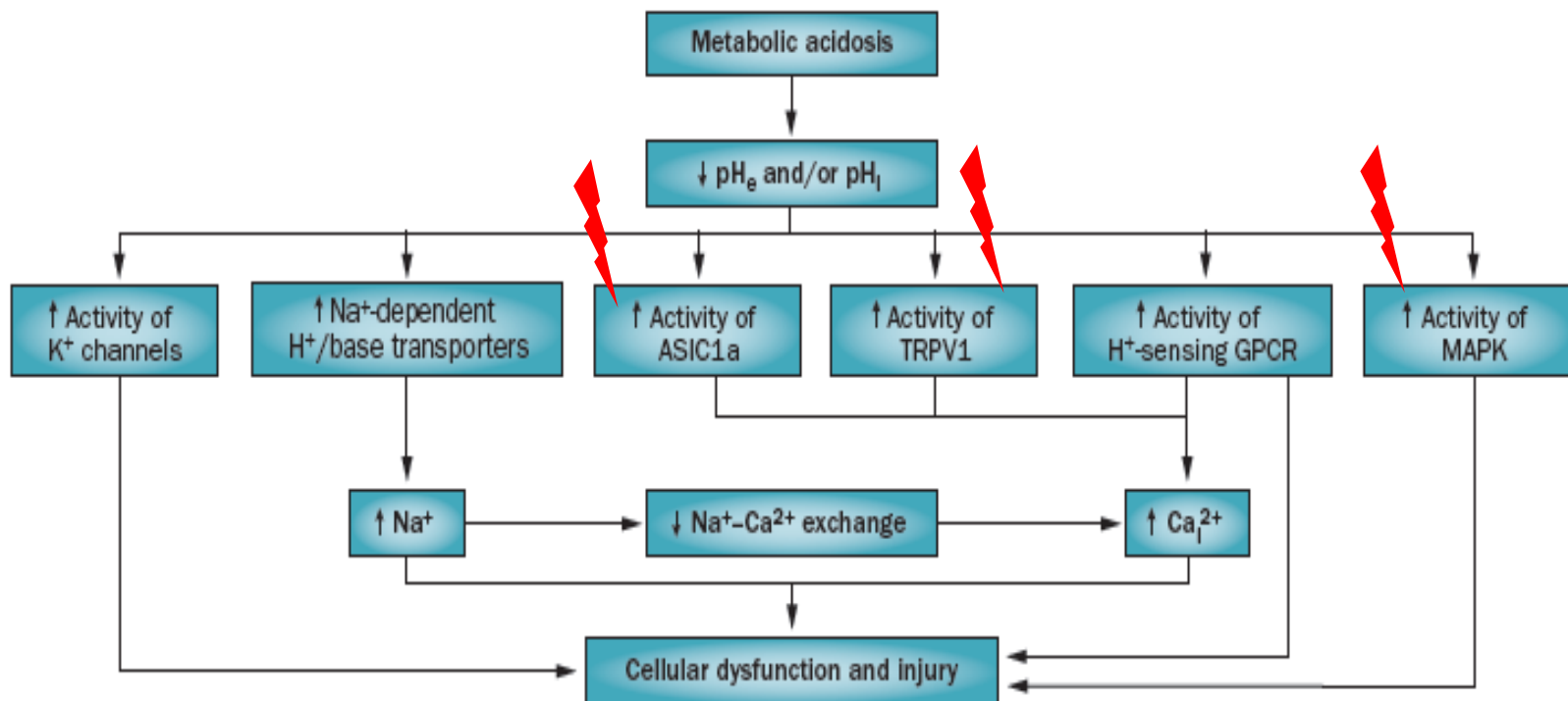


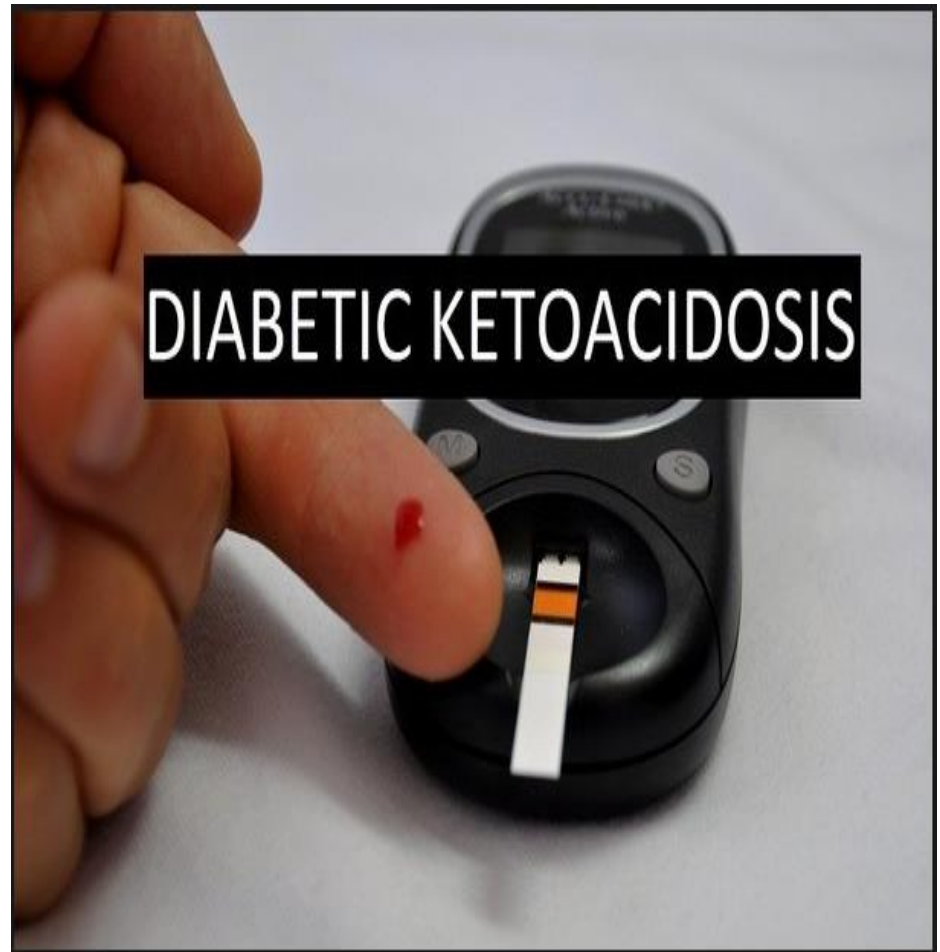
Figure 1 | Potential pathways through which a reduction in pH_e and pH_i could contribute to cellular dysfunction and injury. The reduction in pH_e and pH_i associated with metabolic acidosis activates certain channels and increases the activity of certain transporters, which can lead to deleterious increments in cellular Na^+ and/or Ca^{2+} . These changes in pH also affect the activity of enzymes that cause cellular injury. Targeting one or more of these moieties might reduce cellular injury and be used as adjunctive therapy to amelioration of the acidosis. Abbreviations: ASIC1a, acid-sensing ion channel 1a; GPCR, G-protein-coupled receptor; MAPK, mitogen activated protein kinase; pH_e , interstitial pH; pH_i , intracellular pH; TRPV1, transient receptor potential vanilloid receptor 1.

Διαβητική κετοξέωση

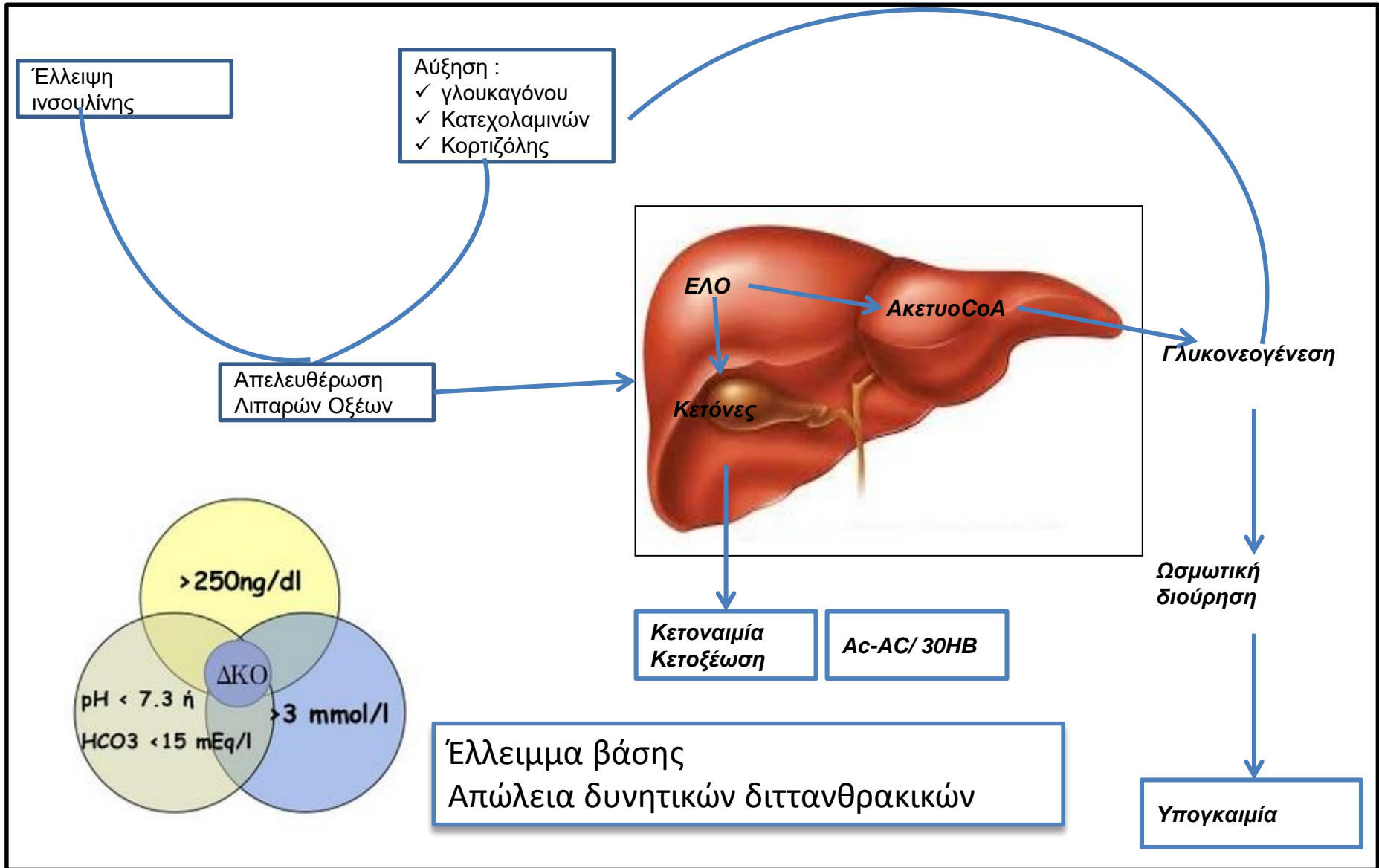
Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey



Patient's with ketoacidosis
-28% of critical care physicians
-60% of nephrologists

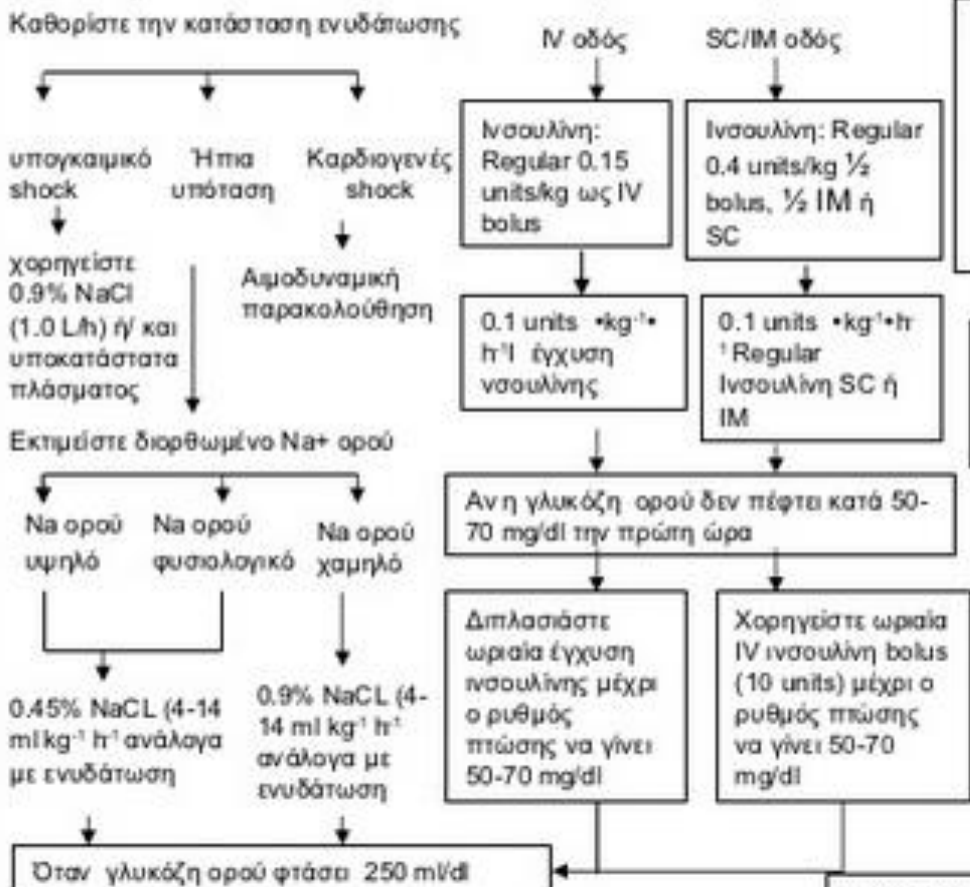


Διαβητική κετοξέωση



Θεραπεία Ενήλικα ασθενούς με ΔΚΟ (Διαβητική Κετοξέωση)

Ολοκληρώστε αρχική εκτίμηση και αρχίστε IV υγρά: 1.0 L 0.9% NaCl αρχικά ανά ώρα ($15-20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)

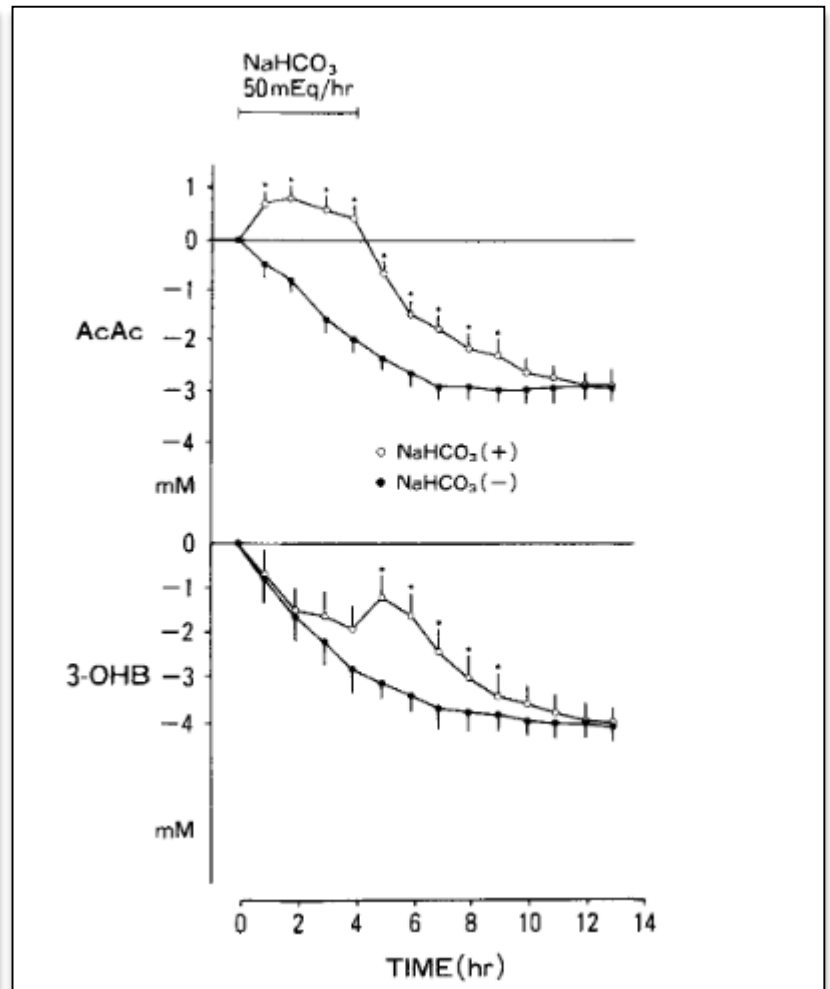
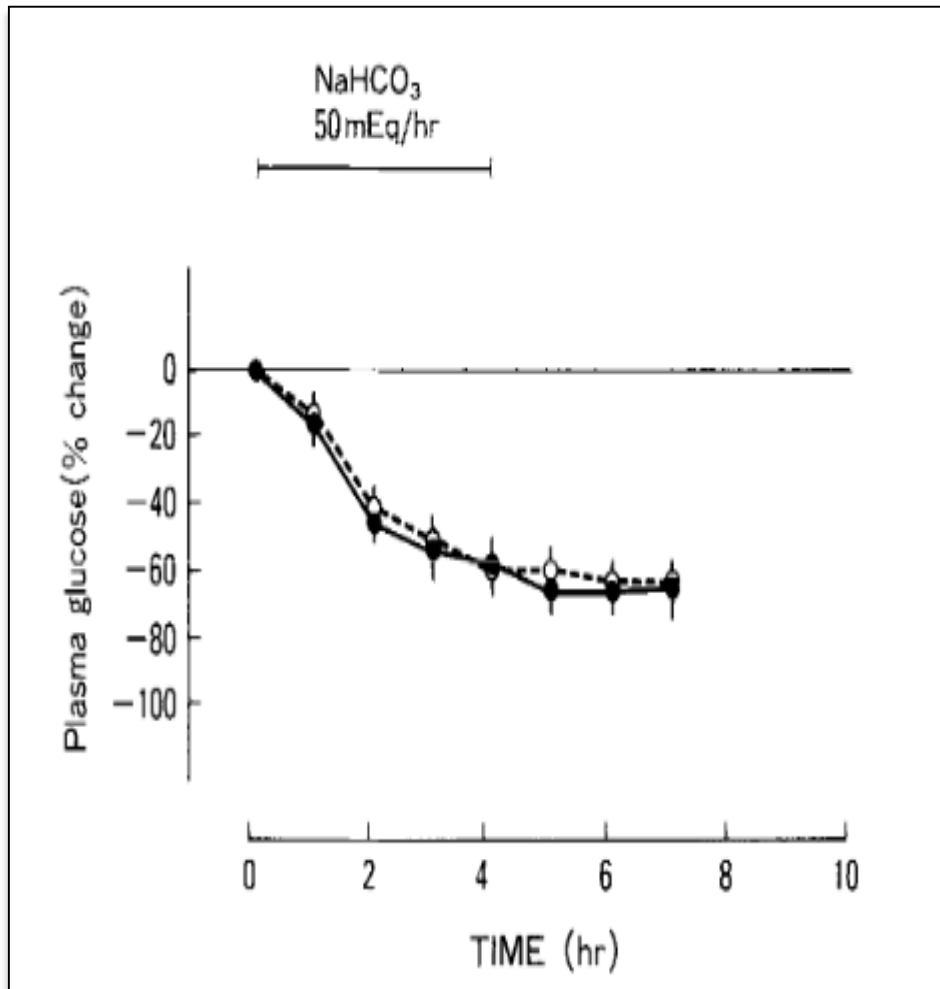


ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ;;

αλλάξτε το 5% dextrose με 0.45% NaCl με ρυθμό 150-250 ml/h με αρκετή Ινσουλίνη ($0.05-0.1 \text{ units} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ IV έγχυση ή 5-10 units SC κάθε 2h) για να διατηρείται η γλυκόζη ορού από 150 έως 200 mg/dl υπό επίτευξης του μεταβολικού ελέγχου.

Έλεγχος ουρίας, σακχάρου, κρεατινίνης και ηλεκτρολυτών κάθε 2-4 ώρες. Μετά την διόρθωση της ΔΚΟ όσο δεν σπίζεται ο ασθενής συνεχίστε IV Ινσουλίνη και επιπλέον SC regular Ινσουλίνη αναλόγως αναγκών. Όταν αρχίσει η σίτιση αρχίστε σχήμα συστηματικής νουουλνοθεραπείας. Συνεχίστε IV Ινσουλίνη για 1-2 h μετά την SC Ινσουλίνη.

Counterproductive Effects of Sodium Bicarbonate in Diabetic Ketoacidosis



Intravenous Sodium Bicarbonate Therapy in Severely Acidotic Diabetic Ketoacidosis

80 pts: 44 έλαβαν HCO_3^- (100 mEq σε 2h και επανάληψη έως το $\text{pH} \geq 7,2$)

20 pts με $\text{pH} < 6,9$	Χρόνος λύσης της οξυαιμίας	Χρόνος νοσηλείας	Ανάγκη υγρών 24h
Χορήγηση HCO_3^- (13)	10 h	68h	8,8l
Συντηρητική αγωγή (7)	12h	70h	7,3l

Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review

Conclusions

The evidence to date **does not support** the use of bicarbonate administration for the emergent treatment of DKA, especially in the pediatric population, in view of the risk of cerebral edema, increased mortality, and also of the lack of improvement in the rate of resolution of acidosis. The use of bicarbonate is associated with an increased risk of cerebral edema, increased mortality, and also of the lack of improvement in the rate of resolution of acidosis. The use of bicarbonate is associated with an increased risk of cerebral edema, increased mortality, and also of the lack of improvement in the rate of resolution of acidosis. The use of bicarbonate is associated with an increased risk of cerebral edema, increased mortality, and also of the lack of improvement in the rate of resolution of acidosis.

- ✓ Μη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου
- ✓ Μη μείωση του χρόνου διόρθωσης της οξέωσης
- ✓ Επιδείνωση της κετοναιμίας
- ✓ Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού οιδήματος

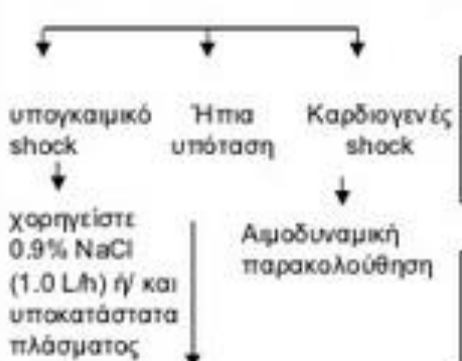
DKA while minimizing the risk of CSF acidosis and associated CE.

Θεραπεία Ενήλικα ασθενούς με ΔΚΟ (Διαβητική Κετοξέωση)

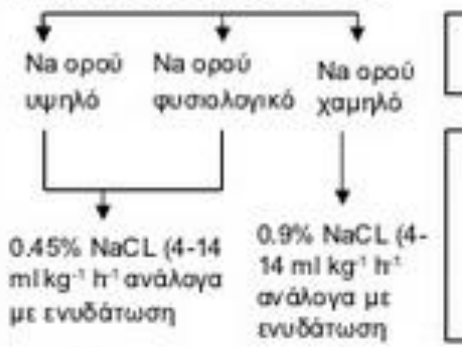
Ολοκληρώστε αρχική εκτίμηση και αρχίστε IV υγρά: 1.0 L 0.9% NaCl αρχικά ανά ώρα ($15-20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)



Καθορίστε την κατάσταση ενυδάτωσης



Εκτιμήστε διορθωμένο Na^+ ορού



IV οδός

Ινσουλίνη: Regular 0.15 units/kg ως IV bolus

0.1 units $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ έγχυση νσουλίνης

Αν η γλυκόζη ορού δεν πέφτει κατά 50-70 mg/dl την πρώτη ώρα

Διπλασιάστε ωριαία έγχυση νσουλίνης μέχρι ο ρυθμός πτώσης να γίνει 50-70 mg/dl

SC/IM οδός

Ινσουλίνη: Regular 0.4 units/kg $\frac{1}{2}$ bolus, $\frac{1}{2}$ IM ή SC

0.1 units $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ Regular Ινσουλίνη SC ή IM

Αν η γλυκόζη ορού δεν πέφτει κατά 50-70 mg/dl την πρώτη ώρα

Χορηγίστε ωριαία IV ινσουλίνη bolus (10 units) μέχρι ο ρυθμός πτώσης να γίνει 50-70 mg/dl

Όταν γλυκόζη ορού φτάσει 250 mg/dl

αλλάξτε το 5% dextrose με 0.45% NaCl με ρυθμό 150-250 ml/h με αρκετή Ινσουλίνη ($0.05-0.1 \text{ units} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ IV έγχυση ή 5-10 units SC κάθε 2h) για να διατηρείται η γλυκόζη ορού από 150 έως 200 mg/dl υπό επίτευξης του μεταβολικού ελέγχου.

Έλεγχος ύψους, αναπνοής, προσπίπτει και προσεγγίζονται τους 27 mg/dl μετά την διόρθωση της ΔΚΟ όσο δεν σπίζεται ο ασθενής συνεχίστε IV Ινσουλίνη και επιπλέον SC regular Ινσουλίνη αναλόγως αναγκών. Όταν αρχίσει η σίτιση αρχίστε σχήμα συστηματικής νσουλινθεραπείας. Συνεχίστε IV Ινσουλίνη για 1-2 h μετά την SC Ινσουλίνη.

ΔΙΤΤΑΝΘΡΑΚΙΚΑ;;

Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach

Jeffrey A. Kraut and Nicolaos E. Madias

Ιδιαίτερης σημασίας είναι **ο ρυθμός έγχυσης**

Χορηγήστε διττανθρακικά ως ισοωσμωτικά διαλύματα με αργή

Οι οδηγίες για τη χρήση διττανθρακικών σε διαβητική κετοξέωση **περιορίζονται Μ Ο Ν Ο σε ασθενείς με pH <7,0** και ενδείξεις καρδιαγγειακής αστάθειας, αν δε φαίνεται να ανταποκρίνονται στη χορήγηση κρυσταλλοειδών και ινσουλίνης

Κατά η μετά τη χορηγήση η χρήση του ΧΑ βοηθά στην εκτίμηση του ρυθμού σχηματισμού των διττανθρακικών από κετόνες

Επαναπροσδιορισμός ανά 2-3h



Ευχαριστώ