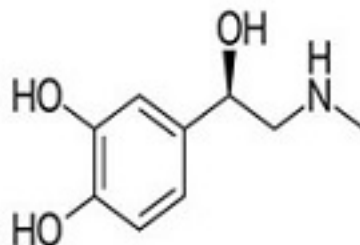


Bs Nguyễn Thị Yến Linh -

Giới thiệu

Nhiễm toan chuyển hóa là một quá trình gây ra bởi sự gia tăng các axit yếu hoặc giảm số chênh lệch các ion mạnh (SID) [1]. Protein huyết thanh, albumin và photphat vô cơ được coi là axit yếu. Các ion mạnh, chủ yếu bao gồm Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} và Cl^- , tồn tại ở trạng thái ion hóa hoàn toàn trong dịch cơ thể. SID là sự chênh lệch giữa các cation mạnh anion mạnh, và giá trị bình thường trong huyết thanh là 42 mEq/l . Phương pháp để đo lường nhiễm toan chuyển hóa bằng cách sử dụng SID và các axit yếu đã được Stewart giới thiệu trong những năm 1980 và vẫn còn tiếp tục ra tranh luận trong cộng đồng lâm sàng về nó [2]. Các số liệu trong huyết thanh được sử dụng rộng rãi để xác định mức độ thành phần chuyển hóa của nhiễm toan trong thực hành lâm sàng. Phương pháp tiếp cận của các số liệu để chứng minh là tiếp cận để đo lường với phương pháp tiếp cận của SID của Stewart trong việc đo lường tình trạng acid-base ở bệnh nhân [3].



**Sodium
Bicarbonate**

Indication: Metabolic acidosis

Nhiệm vụ toan chuyển hóa được chia thành cấp tính và mãn tính. Mặc dù định nghĩa không rõ ràng, nhiệm vụ toan chuyển hóa cấp tính xảy ra trong vòng vài ngày. Nhiệm vụ toan mãn tính là một tình trạng kéo dài hàng tuần, thậm chí hàng năm [4]. Trong chương này, chúng tôi tập trung vào nhiệm vụ toan chuyển hóa ở bệnh nhân đang được chăm sóc đặc biệt (ICU) và cung cấp thông tin cấp nhớt từ các nghiên cứu lâm sàng được công bố gần đây.

Đặc điểm lâm sàng và nhiệm vụ toan chuyển hóa trong ICU

Nhiệm vụ toan chuyển hóa cấp tính được ghi nhận rõ ràng trong ICU. Tuy nhiên, dữ liệu đặc điểm lâm sàng rất hiếm, điều này đã hạn chế hiểu biết của chúng ta về cách tiếp cận nhiệm vụ toan chuyển hóa cho bệnh nhân này. Một nghiên cứu quan sát hồi cứu sử dụng cơ sở dữ liệu lớn của ICU ở hai quốc gia Úc và New Zealand đã kiểm tra tần suất mắc bệnh, đặc điểm và kết quả của bệnh nhân với nhiệm vụ toan chuyển hóa khác nhau và nhiệm vụ toan chuyển hóa nặng được xác định là $\text{pH} \leq 7,20$, $\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$, $\text{HCO}_3^- \leq 20 \text{ mmol/l}$, và tổng điểm đánh giá suy cơ quan (SOFA) ≥ 4 hoặc lactate $\geq 2 \text{ mmol/l}$ [6] và xảy ra ở 1,5% bệnh nhân trong ICU. Tỷ lệ tử vong tại ICU và bệnh viện của nhóm bệnh nhân này lần lượt là 43,5% và 48,3%. Nhiệm vụ toan chuyển hóa vừa và nặng được định nghĩa là $\text{pH} < 7,30$, $\text{HCO}_3^- < -4 \text{ mmol/l}$ và $\text{PaCO}_2 \leq 45 \text{ mmHg}$, và xảy ra ở 8,4% bệnh nhân ICU. Tỷ lệ tử vong ở ICU và bệnh viện lần lượt là 17,3% và 21,5% [5]. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân bệnh nhiệm vụ toan chuyển hóa vừa hoặc nặng cao hơn so với bệnh nhân bệnh nhiệm vụ toan chuyển hóa nhẹ được quan sát trong cùng một cơ sở dữ liệu [7], cho thấy sự liên quan với các thời điểm lâm sàng trong chăm sóc bệnh nhân nhiệm vụ toan chuyển hóa. Một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm của Pháp đã mô tả tỷ lệ tăng acid máu nặng ở 5 trung tâm ICU [8]. Tăng acid máu nặng được xác định là $\text{pH} < 7,2$, bao gồm nhiệm vụ toan hô hấp, nhiệm vụ toan chuyển hóa và nhiệm vụ toan hỗn hợp. Tình trạng nhiệm vụ toan nghiêm trọng này xảy ra ở 8% (200/2550) bệnh nhân trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện ICU. Sau khi loại trừ bệnh nhân bệnh nhiệm vụ toan ceton do đái tháo đường (DKA), được coi là một nguyên nhân với nguy cơ tử vong thấp và bệnh nhân nhiệm vụ toan hô hấp, tỷ lệ tử vong ở ICU của bệnh nhân với nhiệm vụ toan chuyển hóa nặng hoặc hỗn hợp cao tới 57% (89/155) [8]. Một nghiên cứu quan sát quốc tế được công bố gần đây được thực hiện tại 18 trung tâm ICU ở Úc, Nhật Bản và Đài Loan báo cáo rằng 14% (1292/9437) bệnh nhân hồi sức bệnh nhiệm vụ toan chuyển hóa vừa hoặc nặng [9]. Tỷ lệ trung bình nhiệm vụ toan tại một nghiên cứu ICU là 172,5 bệnh nhân / năm, cho thấy rằng việc quản lý nhiệm vụ toan chuyển hóa là một vấn đề liên quan trong chăm sóc bệnh nhân tại ICU.

Các loại nhiệm vụ toan chuyển hóa thường gặp trong ICU

Nguyên nhân của nhiệm vụ toan chuyển hóa cấp tính rất đa dạng ở bệnh nhân nặng. DKA, nhiễm axit lactic và nhiễm toan tăng Clo là nguyên nhân gây ra hầu hết các trường hợp nhiễm toan chuyển hóa nặng do giảm SID [10]. DKA là một cấp cứu ở bệnh nhân đái tháo đường do

thi u insulin. Quá trình chuy n hóa axit béo gan t o ra beta-hydroxybutyrate và acetoacetate, anion m nh trong c th con ng i. Khi tăng đ ng huy t gây ra bài ni u th m th u, b nh nhân DKA có l ng d ch ngo i bào gi m r t. Các b ng ch ng hi n có đ đ c tóm t t trong m t đánh giá cho th y s thi u h t c a đ li u đ y đ v tác đ ng lâm sàng [11]. Cho đ n nay, m t nghiên c u d ch t h c toàn di n v DKA đ u tra đ ch t h c và các k t qu lâm sàng c a nó v n thi u s t.

B ng 1: Đ n gi i và SID trong các lo i d ch đ c s đ ng ph bi n t i ICU

Ion	Concentration (mEq/l)						
	Plasma	0.9% NaCl	Ringer's lactate	Ringer's acetate	5% albumin	Plasma-Lyte 148	8.4% NaHCO ₃
Na ⁺	140	154	131	130	148	140	1000
K ⁺	5	0	5	4	0	5	0
Cl ⁻	100	154	111	109	131	98	0
Ca ²⁺	2.2	0	2	3	0	0	0
Mg ²⁺	1	0	1	0	0	1.5	0
HCO ₃ ⁻	24	0	0	0	0	0	1000
Lactate ⁻	1	0	29	0	0	0	0
Acetate ⁻	0	0	0	28	0	27	0
Gluconate	0	0	0	0	0	23	0
SID	47.2	0	28	28	17	48.5	1000

Lactate là m t anion m nh trong c th con ng i vì h n 99% lactate b ion hóa. Nhi m toan lactic đ c quan sát th y trong s c tim ho c s c gi m th tích, suy tim n ng, ch n th ng n ng, và nhi m trùng huy t [8], v i t l t vong cao, dao đ ng t 30% đ n 88% tùy thu c vào đ nh nghĩa đ c s đ ng [12, 13]. T l t vong c a b nh nhân v i nhi m axit lactic đ c báo cáo là cao nh t (56%) nh ng b nh nhân nhi m toan chuy n hóa xác đ nh b ng SBE (ki m đ tiêu chu n) <-2 mEq / l [14]. G n đây, nhi m toan tăng clo máu do các s n ph m d ch truy n t nh m ch đ đ c bi t đ n r ng r i và đ c báo cáo 19% đ n 45% b nh nhân trong ICU [14, 15]. B ng 1 cho th y các ch t đ n gi i và SID c a các s n ph m d ch truy n t nh m ch th ng đ c s đ ng trong ICU. V m t lý thuy t, nhi m toan x y ra khi truy n các s n ph m d ch truy n t nh m ch có SID th p h n so v i huy t t ng c a b nh nhân. D ch t nh th đ ng tr ng, t c là Ringer's acetate, Ringer's lactate và Plasmalyte, ch a acetate, lactat, ho c gluconat đ thay th clorua. Các anion m nh đó không g p ph n vào SID khi chúng đ c chuy n hóa qua gan nhanh h n so v i bài ti t clorua qua th n.

Tại sao nhiễm toan chuyển hóa lại quan trọng

Nhiễm toan chuyển hóa có thể có nhiều ảnh hưởng khác nhau, nhưng hậu quả quan trọng nhất là ảnh hưởng đến hệ tim mạch. Số công nhận và hiểu biết về tình trạng này đã có từ trước của nhiễm toan năm 1960 khi một nghiên cứu báo cáo giảm sức co bóp cơ tim ở pH <7,1 khi axit lactic đã được sử dụng cho chó [16]. Các thí nghiệm trên động vật cũng được thực hiện trên chó được cho uống axit lactic và axit clohydric để tạo ra nhiễm axit lactic và nhiễm axit tăng clo máu. Nhưng con chó được tiêm epinephrine, norepinephrine và dobutamine để chống lại tình trạng sốc. Chỉ số tim giảm khi epinephrine hoặc norepinephrine đã được sử dụng; tuy nhiên, việc sử dụng dobutamine làm tăng chỉ số tim. Kết quả này cho thấy rằng nhiễm toan làm giảm catecholamine phản ứng với norepinephrine hoặc epinephrine [17]. Pedoto và cộng sự báo cáo rằng khi axit clohydric được sử dụng cho chuột để bắt chước tình trạng nhiễm axit clohydric tăng cao, sản xuất oxit nitric (NO) tăng lên, kích thích giãn mạch và dẫn đến giảm huyết áp toàn thân [18]. Rối loạn nhịp tim gây tử vong do nhiễm toan cũng đã được báo cáo trong mô hình thí nghiệm [19]. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng ngày nay có chủ trương minh chứng mối quan hệ nhân quả giữa nhiễm toan chuyển hóa và rối loạn chức năng tim mạch.

Quản lý tình trạng nhiễm toan chuyển hóa trong ICU

Nhiễm toan chuyển hóa ảnh hưởng đến nhiều nhân tố không phải là một bệnh đơn lẻ mà là một hội chứng được thúc đẩy bởi các điều kiện cơ bản khác nhau. Như vậy, nguyên tắc cơ bản là xử lý nguyên nhân cơ bản của nhiễm toan chuyển hóa. Natri bicarbonate có thể được sử dụng nếu có một tình trạng chức năng tim mạch kém mà nhiễm toan chuyển hóa có thể là nguyên nhân. Các số lý luận của việc sử dụng natri bicarbonate để điều trị nhiễm toan chuyển hóa là tiềm ẩn một cơ chế dung dịch SID cao sẽ làm tăng pH, dẫn đến cải thiện chức năng tim. Bằng chứng và tác động sinh hóa của natri bicarbonate tiềm ẩn một cách trong nhiễm toan chuyển hóa cấp tính đã được xem xét một cách hệ thống [23]. Bốn tóm tắt của 12 nghiên cứu có liên quan cho thấy rằng pH, bicarbonate huyết thanh, kali máu, natri huyết thanh, và PaCO₂ tăng trong và sau khi tiềm ẩn một cơ chế natri bicarbonate [23]. Ngược lại, nồng độ trion anion huyết thanh và kali giảm. Một vài mối quan tâm đã được nêu lên về nhiễm toan nội bào do sự khuếch tán ngược của CO₂ và giảm canxi ion hóa có thể làm giảm sức co bóp cơ tim. Tuy nhiên, không có bằng chứng nhất quán rằng sử dụng natri bicarbonate có liên quan đến giảm canxi ion hóa hoặc giảm lưu lượng tim [20, 24]. Tác động của natri bicarbonate đối với các kết quả lâm sàng có liên quan nên được điều tra trong RCTs. Đánh giá hệ thống [23] chỉ xác định được trên hai RCT đã được tiến hành [5, 25]. Hoste và cộng sự so sánh tác động của natri bicarbonate và tris (hydroxymethyl) aminomethane, THAM, ở 18 bệnh nhân chuyển hóa nhiễm toan [25]. Thí nghiệm, được công bố vào năm 2005, không báo cáo kết quả quan trọng về một lâm sàng, có lẽ vì thí nghiệm được tiến hành như một thí nghiệm thí điểm. THAM đã không được khám phá và

t c d ng c a n  k  t  cu c th  nghi m n y v  hi m khi được s  d ng trong th c h nh l m sàng hiện nay. M t RCT quan trọng đ u tra t c d ng của natri bicarbonate đ i v i b nh nhiễm toan chuyển hóa được c ng b  vào n m 2018 [5]. Th  nghi m BICAR-ICU đ  được ti n h nh t i 26 ICU c a Ph p v  thu nh n 389 b nh nhân b  t ng acid m u n ng ($\text{pH} \leq 7,20$, $\text{PaCO}_2 \leq 45$ mmHg, $\text{HCO}_3^- \leq 20$ mmol / l v  t ng đượm SOFA ≥ 4 hoặc lactate ≥ 2 mmol / l). Th  nghi m đ  loại tr  nh ng b nh nhân b  DKA hoặc b nh th n m n t nh (CKD). B nh nh n được ph n b  vào nhóm can thiệp được truy n natri bicarbonat 4,2% đ  duy tr  $\text{pH} > 7,3$ trong suốt thời gian t i ICU hoặc nh m đ i ch ng v i s  ch m s c b nh th  ng. Không c  s  kh c biệt trong k t quả t  l  t  vong vào ngày 28 v   t nh t m t lần suy c  quan vào ngày th  7, giữa c c nhóm. Tuy nhiên, đ u tr  bằng natri bicarbonate c  liên quan đ n giảm nhu cầu th n li u pháp thay th  (RRT) trong ICU. H n n a, trong ph n nh m b nh nhân b  t n th  ng th n c p t nh (AKI) được ch  đ nh trước (đượm AKIN 2 hoặc 3), natri bicarbonate c  liên quan đ n việc c i thi n t  l  sàng s t v  giảm nhu cầu RRT [5]. Trong m t nghiên cứu quan sát, h i c u bằng cách s  dụng Medical Information Mart cho C  s  d  liệu Ch m s c Đ c bi t (MIMIC) -III, qu n l y natri bicarbonate không liên quan đ n c i thi n kh  n ng sàng s t   b nh nhân nhiễm toan chuyển h a ($\text{pH} < 7,3$, $\text{HCO}_3^- < 20$ mmol / l v  $\text{PaCO}_2 < 50$ mmHg) nh ng được c i thi n kh  n ng sàng s t   b nh nhân nhi m trùng huyết v i AKI giai đ  n 2 hoặc 3 v  t ng acid huyết n ng ($\text{pH} < 7,2$) [26]. M t nghiên cứu quan sát quốc t  g n đ y cho thấy 18% b nh nh n c  nhi m toan chuyển hóa vừa hoặc n ng nh n natri bicarbonat trong th c h nh l m sàng hiện nay [9]. Tuy nhiên, t ng l  ng natri bicacbonat được cung cấp trong 24 gi  đ u ti n c a nhiễm toan chuyển hóa l  110 mmol, không được đ u ch nh theo tr ng l  ng c  th  hoặc ki m đ . Nghiên cứu c ng b o c o r ng việc s  d ng natri bicarbonate c  th  liên quan đ n t  l  t  vong ICU th p h n   nh ng b nh nhân nhiễm toan ph  thu c thu c v n mạch, m c d  th   y  nghĩa th ng k . Cho r ng c  s  l y l n đ  s  d ng natri bicarbonate l  đ  h  tr  ch c năng tim mạch, ph t hiện này cung cấp c  s  v ng ch c đ  nghiên cứu th m v  t c d ng của natri bicarbonate   b nh nhân nhiễm toan chuyển hóa v  d ng thu c v n mạch.

Natri Bicarbonate đ i v i c c d ng kh c c a nhiễm toan chuyển hóa

Qu n l y natri bicarbonate đ  được xem xét kh ng ch  cho DKA b i v  natri bicarbonat l m đ o ngược t nh tr ng nhiễm toan nh ng v  nhiễm toan c  th  g p ph n vào việc đ  kh ng insulin [27]. Tuy nhiên, m t nghiên cứu h i c u t  Hoa K  b o cáo r ng việc s  d ng natri bicarbonate trong khoa c p c u không liên quan đ n thời gian gi i quyết t nh trạng nhiễm toan   b nh nhân với DKA c  $\text{pH} < 7,0$ [28]. C ng không c  s  kh c bi t v  thời gian n m vi n [28]. M t đ nh gi  c  h  th ng vào năm 2011 cho thấy rằng natri bicacbonat không r t ng n thời gian nhiễm toan, nhi m c ton hoặc t ng đ  ng huyết [11]. H n n a, C  m t t  l  cao c a h  kali máu c n đ u ch nh   nh ng b nh nhân được truy n natri bicacbonat [11]. Nh ng ph t hiện này ng  y  r ng nh ng t c d ng c  l i c a việc qu n l y natri bicarbonate đ i v i DKA c  th  b  h n ch . Tuy nhiên, đ nh gi  h  th ng c a Chua et al. ti t l  th  u c c th  nghi m l m sàng ng u nhiên nghi m ng t đ nh gi  k t quả l y b nh nh n làm trung tâm   nh ng b nh nhân này [11]. Natri bicarbonat đ i v i nhi m toan lactic đ  được so sánh với NaCl trong hai th  nghi m ng u nhiên, ch o, đ n trung t m quy mô nh  [20, 21]. Cooper v  c ng s . b o c o r ng việc s  d ng natri

bicarbonate làm tăng pH và PCO₂ mà không thay đổi huyết áp hoặc cung lượng tim [20]. Tuy nhiên, Mathieu et al. cho thấy tăng pH nhưng không thay đổi các thông số huyết động, kết quả chung sát tim [21]. Điều trị ngược ngạt hoàn, một số nghiên cứu quan sát đã báo cáo sự gia tăng tưới máu tái tưới máu hoàn toàn đối với bệnh nhân dùng natri bicarbonat [29–32]. Tuy nhiên, một nghiên cứu cho thấy phương pháp điều trị này có liên quan đến tình trạng tăng huyết áp, nhịp thở và các kết quả của thận kinh điển khi ra viện [33]. Một RCT thí nghiệm cho thấy tưới máu vòng của bệnh nhân không được cải thiện [34], tưới máu tái tưới máu hoàn, hoặc tình trạng cải thiện và một thận kinh [35]. Hiện tại, không khuyến cáo thói quen sử dụng natri bicarbonat để hỗ trợ sức tim phổi [36].

Liệu pháp thay thế thận cho bệnh nhân toan chuyển hóa

Chúng ta có số bằng chứng rõ ràng về các chỉ định lâm sàng cho RRT; tuy nhiên, bệnh nhân toan nặng là một chỉ định thận trọng để chuyển lọc. Trong RCTs về thời gian của RRT rõ ràng đã được xuất bản trong 5 năm qua, tất cả là thử nghiệm AKIKI, IDEAL-ICU thử nghiệm, và thử nghiệm STARRT-AKI, bệnh nhân toan chuyển hóa kèm theo toan máu nặng đã được sử dụng như một trong những chỉ định tuyển chọn [37–39]. Thử nghiệm AKIKI là một RCT đa trung tâm ở Pháp, thu nhận bệnh nhân giai đoạn 3 AKI, trong đó 67% bệnh nhân bị sốc nhiễm trùng [37]. Thử nghiệm so sánh bắt đầu RRT sớm trong AKI giai đoạn 3 và bắt đầu muộn với chỉ định tuyển chọn. Các chỉ định tuyển chọn cho RRT bao gồm toan máu nặng với pH <7,15. Bệnh nhân toan chuyển hóa hoặc bệnh nhân hôn mê. Đáng chú ý, 21% số người tham gia thử nghiệm trong nhóm chuyển lọc RRT do bệnh nhân toan chuyển hóa [37]. Thử nghiệm IDEAL-ICU là một RCT đa trung tâm khác được thực hiện ở Pháp, thu nhận bệnh nhân sốc nhiễm trùng và AKI giai đoạn 3 [38]. Các chỉ định tuyển chọn cho RRT bao gồm bệnh nhân toan chuyển hóa với pH <7,15 và mức độ > 5 mEq / l hoặc HCO₃⁻ <18 mEq / l. Trong số những bệnh nhân được RRT theo chỉ định tuyển chọn, 13,4% đạt tiêu chuẩn toan chuyển hóa [38]. Thử nghiệm STARRT-AKI là thử nghiệm RCT quốc tế lớn nhất, bao gồm 3019 bệnh nhân từ 15 quốc gia [39]. Mục đích chính của thử nghiệm là để đánh giá xem liệu một chỉ định lọc sớm bắt đầu RRT ở giai đoạn 2 hoặc 3 AKI sẽ cải thiện kết quả so với bắt đầu muộn với các chỉ định tuyển chọn. Các chỉ định tuyển chọn cho RRT bao gồm toan máu nặng và toan chuyển hóa, được xác định như pH ≤ 7,2 hoặc HCO₃⁻ <12 mmol / l. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng RRT, 16,6% đáp ứng tiêu chuẩn cho bệnh nhân toan chuyển hóa [39]. Từ thử nghiệm STARRT-AKI và thử nghiệm BICAR-ICU, bệnh nhân ở giai đoạn 2 hoặc 3 AKI nên tránh can thiệp ngay lập tức với RRT và có thể được hỗ trợ với natri bicarbonate nếu bệnh nhân toan chuyển hóa nặng mặc dù đã được điều trị thích hợp.

Các nghiên cứu trong tương lai

Nghiên cứu lâm sàng gần đây, bao gồm các RCT lớn, đã cung cấp bằng chứng mạnh mẽ và nâng cao hiểu biết của chúng ta về việc quản lý bệnh nhân toan chuyển hóa. Tuy nhiên, dữ liệu chất

Liệu pháp cao tốc nghiên cứu lâm sàng nghiêm ngặt để hỗ trợ người bệnh thận cấp hành tiêu chuẩn và vẫn còn thi thoảng. Các nghiên cứu ưu tiên bao gồm:

- Lợi ích và tác hại của natri bicarbonat đối với chức năng tim mạch
- Natri bicarbonat không chỉ đối với nhiễm toan chuyển hóa nặng mà còn ở mức độ trung bình
- Natri bicarbonat cho nhiễm toan chuyển hóa nặng với AKI giai đoạn 2 hoặc 3 (BICARICU-2, ClinicalTrials.gov identifier NCT04010630, đang tiến hành)

Kết luận

Chúng tôi đã xem xét dữ liệu lâm sàng gần đây về dịch thể hóa và quản lý nhiễm toan chuyển hóa. Nhiễm toan chuyển hóa thường gặp trong ICU, và thậm chí ở mức độ vừa, nhiễm toan chuyển hóa mang lại tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhiễm trùng huyết nặng. Natri bicarbonat hoặc RRT đôi khi được sử dụng để bình thường hóa sự mất cân bằng axit-bazơ do nhiễm toan chuyển hóa trong ICU; tuy nhiên, bằng chứng cho thấy liệu pháp cao tốc vẫn còn hạn chế. Bệnh nhân với nhiễm toan chuyển hóa nặng và AKI giai đoạn 2 hoặc 3 có thể là đối tượng mà tiêu chuẩn có thể xảy ra để quản lý natri bicarbonate. Các thử nghiệm lâm sàng tiếp theo được yêu cầu để cung cấp thông tin mạnh mẽ hơn trong một quần thể bệnh nhân có lâm sàng liên quan.

Lưu ý dịch: Jean-Louis Vincent (2021). " Management of Acute Metabolic Acidosis in the ICU: Sodium Bicarbonate and Renal Replacement Therapy ", Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Springer, 223-232.