

Η οξέωση στην καρδιακή ανακοπή: Χορήγηση διτανθρακικών ή όχι;

Γ. Ευστρατιάδης¹, Δαμβοπούλου², Γ. Τσιαούσης³

¹Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, ²Α Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, ³Β Παθολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

Περίληψη. Η καρδιακή ανακοπή και η οξέωση που την ακολουθεί αποτελούν μεγάλη κλινική πρόκληση, τόσο στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), όσο και οπουδήποτε αυτή απαντάται στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Η προσπάθεια βελτιστοποίησης της χορηγούμενης αγωγής οδήγησε στην αμφισβήτηση του αξιώματος της άπλετης χορήγησης διτανθρακικών, μέσω μελετών πειραματικών (σε ζωικά μοντέλα και ανθρώπους) και κλινικών, οι οποίες οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση του βιοχημικού φαινομένου της οξέωσης που συνοδεύει την καρδιακή ανακοπή. Περιγράφεται το είδος της διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζει την καρδιακή ανακοπή, η ακριβής βιοχημική της βάση, και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την παρακολούθηση της πορείας της. Τέλος, αναφέρονται τα επιχειρήματα υπέρ και κατά της χορήγησης διτανθρακικών, καθώς και οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες. *Ιπποκράτεια 2005, 9 (2): 54-59*

Abstract. Efstratiadis G, Damvopoulou E, Tsioulos G. *Acidosis of Cardiac Arrest. The use of bicarbonates.* Cardiac arrest and the subsequent acidosis consist a major clinical challenge in the Intensive Care Unit, and anywhere Medicine is practiced. The effort to optimize its treatment led to the reconsideration of the axiom of administering bicarbonate, through experimental (in animal models and in humans) and clinical research, which contributed to a better understanding of the acidosis that accompanies cardiac arrest. The sort of acid-base disturbance that characterizes cardiac arrest is described, as well as its exact biochemical basis and the methods used to monitor its course. Finally, the arguments in favour of and against the use of bicarbonate are discussed, and the guidelines concerning this issue presented. *Hippokratia 2005, 9 (2): 54-59*

Λέξεις- κλειδιά: καρδιακή ανακοπή - μεταβολική οξέωση - γαλακτική οξέωση - διτανθρακικά

Key words: cardiac arrest - metabolic acidosis - lactic acidosis - bicarbonate treatment

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γ. Ευστρατιάδης, Εθνικής Αμύνης 14, Θεσσαλονίκη 54621, e-mail: efstrati@med.auth.gr

Corresponding author: Efstratiadis G, Ethnikis Amynis 14, Thessaloniki 54621, Greece, e-mail: efstrati@med.auth.gr

Καρδιακή ανακοπή είναι η απότομη παύση της λειτουργίας της καρδιακής αντλίας, η οποία οδηγεί στο θάνατο και μπορεί να αναστραφεί μόνο μετά από άμεση παρέμβαση¹. Η καρδιακή ανακοπή, μπορεί να είναι αναστρέψιμη αν αντιμετωπισθεί έγκαιρα. Η έκταση του προβλήματος υπογραμμίζεται από το γεγονός ότι περίπου 300.000 περιστατικά αφνίδιου καρδιακού θανάτου καταγράφονται ετησίως στις ΗΠΑ, αριθμός που αντιστοιχεί στο 50% όλων των περιπτώσεων θανάτων που αποδίδονται σε καρδιαγγειακά αίτια². Σε αντίθεση με το παρελθόν, σήμερα έχουν αναπτυχθεί τεχνικές αναζωογόνησης και συστήματα επείγουσας διάσωσης τα οποία είναι ικανά να αντιμετωπίσουν έγκαιρα και σωστά εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με καρδιακή ανακοπή.

Η πιθανότητα επιβίωσης μετά από καρδιακή ανακοπή σχετίζεται με το χρόνο έναρξης των προσπαθειών καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης, το περιβάλλον στο οποίο συνέβη η ανακοπή, το μηχανισμό (κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός ή ασυστολία) και την κλινική εικόνα του ασθενούς πριν την εμφάνιση της καρδιακής ανακοπής².

Ο χειρισμός ενός ασθενή με καρδιακή ανακοπή περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια: α) αρχική εκτίμηση και βασική υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, β) προηγμένη υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών, γ) φροντίδα μετά την καρδιακή ανακοπή και δ) μακροπρόθεσμη φροντίδα¹.

Η *βασική υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών* (Basic Life Support, BLS) περιλαμβάνει την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΑ), δηλαδή το τρίπτυχο ABC (A=airway, B=breathing, C=circulation) που περιλαμβάνει την εξασφάλιση βατότητας των αεροφόρων οδών, τη διενέργεια τεχνητής αναπνοής και την εφαρμογή εξωτερικών καρδιακών μαλάξεων¹.

Στην *προηγμένη υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών* (Advanced Cardiac Life Support, ACLS), αρχικά γίνεται προσπάθεια αποκατάστασης του ρυθμού με απινίδωση, αφού διαπιστωθεί κοιλιακή μαρμαρυγή ή άσφυγη κοιλιακή ταχυκαρδία. Ακολουθεί διασωλήνωση και οξυγόνωση του ασθενούς, αν αυτό κριθεί απαραίτητο, ενώ η καρδιά βηματοδοτείται αν συμβεί βραδυαρρυθμία ή ασυστολία. Αν οι προσπάθειες για

ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής ή της κοιλιακής ταχυκαρδίας με τη χορήγηση ηλεκτρικού ρεύματος αποτύχουν, τότε ενδείκνυται η χρήση αντιαρρυθμικών φαρμάκων (ξυλοκαΐνη, αμιοδαρόνη, βρετύλιο, προκαϊναμίδη, θειϊκό μαγνήσιο)¹. Εδώ ακριβώς είναι που τίθεται το ερώτημα αν θα χρησιμοποιηθούν αλκαλοποιητικοί παράγοντες (διτανθρακικά κυρίως) ή όχι.

Οι οξεοβασικές διαταραχές κατά την καρδιακή ανακοπή

Η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που συνοδεύει την καρδιακή ανακοπή είναι μικτού τύπου οξέωση. Ο όρος ‘μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας’ σημαίνει την ταυτόχρονη συνύπαρξη δύο απλών πρωτοπαθών διαταραχών σε έναν ασθενή. Οι διαταραχές αυτές είναι διαφορετικής παθογένειας και εγκαθίστανται σε διαφορετικό χρόνο. Έτσι, σε έναν ασθενή που έχει υποστεί καρδιακή ανακοπή συνυπάρχουν αναπνευστική και μεταβολική οξέωση. Η μικτή αυτή διαταραχή χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια αντιρρόπησης. Η αναπνευστική διαταραχή εμποδίζει την πώση της PaCO_2 που αναμένεται σαν αμυντική αντιρρόπηση εναντίον της μεταβολικής οξέωσης. Η μεταβολική διαταραχή (γαλακτική οξέωση), από την άλλη πλευρά, εμποδίζει τους νεφρούς να αυξήσουν τα HCO_3^- του πλάσματος, όπως θα αναμενόταν σαν άμυνα εναντίον της αναπνευστικής οξέωσης. Επειδή απουσιάζουν οι αντιρροπιστικές αυτές απαντήσεις, ακόμα και όταν οι αλλαγές των HCO_3^- και της PaCO_2 στο πλάσμα είναι μόνο μετρίου βαθμού, το pH πέφτει πάρα πολύ². Η μικτή οξέωση που συνοδεύει την καρδιακή ανακοπή μπορεί να προκαλέσει σειρά συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό, το νευρικό και το αναπνευστικό σύστημα, τα σημαντικότερα εκ των οποίων αναγράφονται στον Πίνακα 1. Κατά το παρελθόν υπήρξε διχογνωμία σε ότι αφορά το βαθμό με τον οποίο τα δύο σκέλη (μεταβολικό και αναπνευστικό) συμμετέχουν στην οξέωση της καρδιακής ανακοπής. Οι γνώμες συγκλίνουν ότι κυρίαρχη διαταραχή είναι η μεταβολική, με τη μορφή της γαλακτικής οξέωσης.

Μεταβολικό σκέλος (γαλακτική οξέωση)

Το μεταβολικό σκέλος της οξέωσης που συνοδεύει την καρδιακή ανακοπή σχετίζεται με την ελάττωση της καρδιακής παροχής, την μειωμένη αιμάτωση των ιστών και την αδυναμία διατήρησης επαρκούς οξυγόνωσης. Έτσι παρουσιάζεται εκτροπή προς τον αναερόβιο μεταβολισμό που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος⁴.

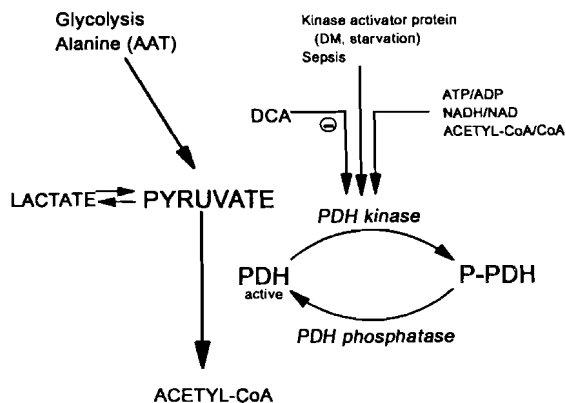
Ο ροισμός της είναι αρκετά αυθαίρετος: συνήθως ως γαλακτική χαρακτηρίζεται εκείνη η μεταβολική οξέωση (δηλαδή $\text{pH} < 7,35$), όπου τα μετρούμενα επίπεδα γαλακτικού οξέος είναι ανώτερα των 4 ή 5 mmol/l. Η γαλακτική οξέωση έχει πολλά αίτια και διακρίνεται στην γαλακτική οξέωση τύπου Α, όπου υπάρχει ανεπαρκής οξυγόνωση των ιστών και στην γαλακτική οξέωση τύπου Β, όπου η οξυγόνωση είναι επαρκής. Η καρδιακή ανακοπή προκαλεί γαλακτική οξέωση τύπου Α και συ-

νιστά το συνηθέστερο αίτιο μεταβολικής οξέωσης στις ΜΕΘ.

Υπό αναερόβιες συνθήκες (συνθήκες ένδειας οξυγόνου), συντελείται η γλυκόλυση, δηλαδή ο αναερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης που σαν προϊόντα έχει το γαλακτικό ανιόν (μέσω του πυρροβικού οξέος) και μόρια τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Στη συνέχεια όμως, τα μόρια ATP που παράχθηκαν υδρολύονται προς διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) και υδρογονοκατιόντα (δηλαδή οξύ). Άρα συνολικά ο αναερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης οδηγεί σε παραγωγή γαλακτικού ανιόντος και ιόντων υδρογόνου, δηλαδή σε οξέωση (Εικόνα 1). Ο ρυθμός παραγωγής γαλακτικού οξέος καθώς και ο ρυθμός εισόδου του στο αίμα εξαρτάται από το βαθμό της μείωσης της αιμάτωσης των ιστών. Σε καταστάσεις όπου δεν παρατηρείται ροή (no-flow state) τα αρτηριακά αέρια αίματος καθώς και το pH παραμένουν μέσα σε φυσιολογικά όρια, μέχρι να παρατηρηθεί πύξη του αίματος. Σε καταστάσεις χαμηλής ροής (low flow state) ο αναερόβιος μεταβολισμός παρουσιάζει δύο φάσεις. Κατά την αρχική φάση παραγωγής γαλακτικού οξέος, επειδή η γλυκόζη είναι διαθέσιμη, η παραγωγή γαλακτικού οξέος μπορεί να αυξάνεται παρά την ελάττωση της αιματικής ροής. Στη συνέχεια όμως, και ενώ η εισροή και η διάθεση της

Πίνακας 1: Οι κυριότερες επιπλοκές βαριάς οξέωσης

<p>Καρδιαγγειακές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου • Διάταση των αρτηριδίων, φλεβοσύσπαση και μείωση της περιφερικής κυκλοφορίας • Αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις • Μείωση του καρδιακού όγκου παλμού, της αρτηριακής πίεσης και της ηπατικής και νεφρικής ροής αίματος • Ευαισθητοποίηση για ανάπτυξη αρρυθμίας επανεισόδου και μείωση του ουδού για κοιλιακή μαρμαρυγή • Μείωση της καρδιαγγειακής απάντησης στις κατεχολαμίνες
<p>Αναπνευστικές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υπεραερισμός (διέγερση αναπνευστικού κέντρου) • Μειωμένη ισχύς των αναπνευστικών μυών και εύκολη μυική κόπωση
<p>Μεταβολικές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επίταση των μεταβολικών απαιτήσεων • Αντίσταση στην ινσουλίνη • Αναστολή της αναερόβιας γλυκόλυσης • Μείωση της σύνθεσης του ATP • Υπερκαλιαιμία • Αυξημένος καταβολισμός πρωτεϊνών
<p>Εγκεφαλικές</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αναστολή του μεταβολισμού και της ρύθμισης του όγκου των κυττάρων



Εικόνα 1. Η μετατροπή της γλυκόζης σε πυρουβικό (έως γαλακτικό, αναλόγως των συνθηκών) εντός του κυτταροπλάσματος και η είσοδος του πυρουβικού στον κύκλο του Krebs και την εξειδικευμένη φωσφορυλίωση εντός του μιτοχονδρίου.

γλυκόζης ελαττώνεται, παρατηρείται μείωση του ρυθμού παραγωγής γαλακτικού οξέος. Καθώς η γλυκόζη εξαντλείται στους περιφερικούς ιστούς, τα κύτταρα στρέφονται σε άλλες ουσίες⁴.

Μόλις παρατηρηθεί κάποιος βαθμός επαναμάτωσης (αυτόματα ή με υποβοήθηση), αρχίζει η μεταφορά γαλακτικού οξέος και CO₂ από τους ιστούς. Όταν η ροή είναι χαμηλή, περιορίζεται ο ρυθμός εισόδου των παραπάνω ουσιών στο αίμα. Η βελτίωση της αιμάτωσης προκαλεί βελτίωση της μεταφοράς των οξέων στο αίμα και έτσι το pH του αίματος γίνεται γρήγορα περισσότερο όξινο. Το έλλειμμα βάσης σε ασθενείς που παρατηρήθηκε καλύτερη αιμάτωση μετά την καρδιακή ανακοπή (ανοιχτή μέθοδος καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης), ήταν σημαντικά μεγαλύτερο κάτι που αντικατοπτρίζει όχι μόνο την γρηγορότερη μεταφορά οξέων από τους ιστούς στο αίμα αλλά και την αποτελεσματικότερη εξουδετέρωση του γαλακτικού οξέος από τα ρυθμιστικά διαλύματα του αίματος⁴.

Αναπνευστικό σκέλος

Το αναπνευστικό σκέλος της οξέωσης παρατηρείται κυρίως στο φλεβικό αίμα⁴. Η υπερκαπνία είναι αποτέλεσμα τόσο της αυξημένης παραγωγής γαλακτικού οξέος από τους ισχαιμικούς ιστούς λόγω ανεπαρκούς οξυγόνωσης (εξουδετέρωση του παραγόμενου γαλακτικού οξέος από τα διτανθρακικά του αίματος με συνέπεια την παραγωγή CO₂) όσο και της συσσώρευσης του CO₂ λόγω ελαττωμένης μεταφοράς του από τους ιστούς στους πνεύμονες. Έτσι λοιπόν η παρατηρούμενη υπερκαπνία δε σχετίζεται μόνο με αναπνευστικούς παράγοντες (ελαττωμένη μεταφορά του CO₂ στους πνεύμονες και ελαττωμένη αποβολή του από αυτούς)⁵, αλλά έχει και ισχυρά μεταβολικά στοιχεία. Όσο περισσότερο γαλακτικό οξύ παράγεται από τους ισχαιμικούς ιστούς, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα HCO₃⁻ απαιτείται για την εξουδετέρωση του, άρα τόσο αυξάνεται και η παραγωγή του CO₂⁶. Δεν είναι λίγοι αυτοί που υποστηρίζουν ότι η παρατηρούμενη οξέωση στην

φλεβική κυκλοφορία οφείλεται κυρίως στη γαλακτική οξέωση και όχι στην αδυναμία αποβολής του παραγόμενου CO₂ από τους πνεύμονες.

Παρακολούθηση της οξέωσης της καρδιακής ανακοπής

Η καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση αποκαθιστά μερικώς τον αερισμό και την κυκλοφορία μετά την καρδιακή ανακοπή, αντιρροπώντας μέχρι ενός βαθμού τις σοβαρές μεταβολικές διαταραχές που συμβαίνουν κατά τη διάρκειά της⁶. Η μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη για την παρακολούθηση ασθενών με καρδιακή ανακοπή παρόλο που είναι πλέον γνωστό ότι η οξεοβασική ισορροπία του αρτηριακού αίματος δεν αντανακλά την οξεοβασική ισορροπία των περιφερικών ιστών. Μια πληθώρα μελετών έχει αποδείξει ότι οι τιμές του pH και της pCO₂ στο αρτηριακό και το φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας διαφέρουν ριζικά⁵. Παρόλο που η επίτευξη ικανοποιητικού αερισμού κατά την διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της pCO₂ και σε αύξηση του pH στο αρτηριακό αίμα (αναπνευστική αλκάλωση), στο φλεβικό αίμα εξακολουθεί να υφίσταται βαριά οξέωση και υπερκαπνία^{6,7}. Σε μία μελέτη 16 ασθενών⁵ οι οποίοι υπέστησαν καρδιακή ανακοπή σε μονάδα εντατικής θεραπείας και έφεραν καθετήρα στην πνευμονική αρτηρία, οι μετρήσεις κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης έδειξαν ότι το pH και η pCO₂ στο αρτηριακό αίμα ήταν σχεδόν φυσιολογικά (pH=7,41 και pCO₂=32mmHg), ενώ τα ευρήματα από το φλεβικό αίμα συνηγορούσαν για βαριά οξέωση (pH=7,15) και υπερκαπνία (pCO₂=74mmHg). Είναι λοιπόν φανερό ότι οι μετρήσεις στο φλεβικό αίμα αντικατοπτρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση, και ιδίως την άμεση αύξηση της pCO₂. Οι μετρήσεις στο αρτηριακό αίμα δεν αποκαλύπτουν τη μεγάλη μείωση του pH στο φλεβικό αίμα (και συνεπώς και στους ιστούς), και έτσι **τα αέρια αίματος στο αρτηριακό αίμα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένας αξιόπιστος δείκτης της οξεοβασικής ισορροπίας κατά τη διάρκεια της καρδιακής ανακοπής.**

Η ύπαρξη αυτής της εντυπωσιακής διαφοράς μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών αερίων αίματος εξηγείται από την αδυναμία αποβολής του CO₂⁸. Μετά την καρδιακή ανακοπή ο όγκος του τελο-εκπνευστικού CO₂ πέφτει σε τιμές <20% σε σύγκριση με την προ της καρδιακής ανακοπής περίοδο. Αυτή η ελάττωση του τελο-εκπνευστικού όγκου του CO₂ εξηγείται πλήρως από την παράλληλη ελάττωση της καρδιακής παροχής. Τόσο οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας όσο και η ελάττωση του αποβαλλόμενου CO₂ σχετίζονται με τη μείωση της αιματικής ροής και άρα και της πνευμονικής κυκλοφορίας που συνεπάγεται την ελαττωμένη μεταφορά του CO₂ στους πνεύμονες. Μετά από 30 sec καρδιακών μαλάξεων ο τελο-εκπνευστικός όγκος του CO₂ ανέρχεται σε επίπεδα μεταξύ 33% και 60% των τιμών πριν την καρδιακή ανακοπή. Μετά από επιτυχημένη καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση ο τελο-εκπνευ-

στικός όγκος του CO₂ ξεπερνάει το 130% των τιμών αναφοράς⁸. Αύξηση του τελο-εκπνευστικού όγκου του CO₂ κατά τη διάρκεια επιτυχημένης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης σχετίστηκε με αντίστοιχη ελάττωση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς οξυγόνου. Αυτό το εύρημα οδηγεί στο συμπέρασμα **ότι ο τελο-εκπνευστικός όγκος του CO₂ είναι ένας καλός δείκτης της αύξησης της καρδιακής παροχής που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης**. Ο βαθμός στον οποίο οι χειρισμοί που γίνονται κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης, και ιδιαίτερα οι προκαρδίες μαλάξεις, οδηγούν σε επαρκή καρδιακή παροχή μπορεί να εκτιμηθεί καλύτερα από τη μέτρηση του τελο-εκπνευστικού όγκου του CO₂ και όχι από την ανίχνευση ψηλαφητών αρτηριακών σφύξεων. Μια απότομη αύξηση του τελο-εκπνευστικού όγκου του CO₂ κάτω από συνθήκες σταθερού αερισμού, είναι ο πρωιμότερος δείκτης επιτυχημένης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης⁸.

Η ταυτόχρονη μέτρηση των αερίων αίματος στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας (αρτητή), στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας (πνευμονική αρτηρία) και στο φλεβικό σύστημα του μυοκαρδίου (μεγάλη καρδιακή φλέβα) πριν την καρδιακή ανακοπή και κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης, έδειξε την ύπαρξη έκδηλης οξέωσης και υπερχλωμίας στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας και στο φλεβικό σύστημα του μυοκαρδίου, καθώς και την ύπαρξη σχεδόν φυσιολογικού pH και μειωμένης pCO₂ στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας⁹. Επιπλέον η πτώση του pH, η αύξηση της pCO₂ και η συγκέντρωση των γαλακτικών ήταν πολύ πιο έκδηλη στο φλεβικό αίμα του μυοκαρδίου από ότι στο φλεβικό σκέλος της συστηματικής κυκλοφορίας. Συμπεραίνουμε έτσι **ότι ακόμα και η μέτρηση των φλεβικών αερίων αίματος υποεκτιμά τις διαταραχές που παρατηρούνται στο μυοκάρδιο κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης**. Μελέτες σε απομονωμένους μύες έδειξαν ότι η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου επηρεάζεται πολύ περισσότερο από την αύξηση της pCO₂ από ότι την πτώση του pH στο εξωκυττάριο υγρό⁹. Η αδυναμία επιτυχημένης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης αντίστοιχα με την ελαττωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου σχετίστηκαν με την αυξημένη συγκέντρωση του CO₂ στους ιστούς. Η ανοξική ανακοπή της καρδιάς στην πραγματικότητα χαρακτηρίζεται από προοδευτική αύξηση της ενδομυοκαρδιακής pCO₂ από τα 9J στα 475 mmHg. Στο επίπεδο των 475 mmHg, ο παρατηρούμενος ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός αποκλείει την δυνατότητα επιβίωσης του μυοκαρδίου⁵. Σε μια προσπάθεια να αποδειχθούν τα παραπάνω οι Poole-Wilson και Langer εξέτασαν την επίδραση της χορήγησης H⁺ και CO₂ σε απομονωμένο μυοκαρδιακό ιστό κουνελιού. Η χορήγηση διαλύματος που περιείχε 18% CO₂, έτσι ώστε να προκληθεί υπερχλωμική οξέωση, μείωσε τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου κατά 51%. Η προσθήκη ελεύθερου οξέος έτσι ώστε να προκληθεί νορμο-

καπνική οξέωση αντίστοιχης βαρύτητας, οδήγησε σε μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου κατά 16%⁹.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η μη θεραπευόμενη καρδιακή ανακοπή μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογικά αρτηριακά και φλεβικά αέρια αίματος. Η οξέωση των ιστών αποκαλύπτεται μόνο μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας και είναι περισσότερο εμφανής στα φλεβικά αέρια αίματος¹⁰.

Θεραπεία της οξέωσης της καρδιακής ανακοπής

Το θέμα της αντιμετώπισης της οξέωσης που εμφανίζεται στην καρδιακή ανακοπή ήταν ξεκάθαρο μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980: η χορήγηση διτανθρακικών ήταν παγιωμένη κλινική πρακτική, ώσπου η επιστημονική κοινότητα συνειδητοποίησε ότι αυτή δεν ήταν διόλου τεκμηριωμένη. Ως εκ τούτου, ξεκίνησε μια σειρά μελετών, κυρίως πειραματικών (σε ζωικά μοντέλα), αλλά τελευταία και κλινικών, που αμφισβήτησαν την ορθότητα της χορήγησης διτανθρακικών στις σοβαρές οξέώσεις (της καρδιακής ανακοπής, της αμιγούς γαλακτικής οξέωσης, της διαβητικής κετοξέωσης) και διερεύνησαν εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις.

Τα επιχειρήματα υπέρ των διτανθρακικών

Βασικό επιχειρήμα των υπερασπιστών της χορήγησης διτανθρακικών είναι ότι η σοβαρή οξυαιμία (pH < 7,1-7,2) προκαλεί μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών επί του κυκλοφορικού συστήματος: α) κατατέλλει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα, β) προδιαθέτει στην εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, γ) προκαλεί ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων, άρα και της αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα την πτώση της αιματικής παροχής του ήπατος (λιγότερη συμβολή στην απομάκρυνση γαλακτικών) και την ελαττωμένη ιστική παροχή οξυγόνου. Αυτές οι επιδράσεις συμβάλλουν στη νοσηρότητα και θνησιμότητα¹¹ και επομένως επιβάλλουν την ταχεία διόρθωση του pH με άμεση χορήγηση διτανθρακικών.

Ένα άλλο σημαντικό επιχειρήμα που προβάλλεται υπέρ της χορήγησης διτανθρακικών είναι ότι η οξέωση αμβλύνει την απάντηση του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες (τις ενδογενείς ή τις χορηγούμενες κατά την προσπάθεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης) και αυξάνει τον ουδό απινίδωσης, άρα η διόρθωσή της θα βοηθήσει το μυοκάρδιο να ανανήψει. Παράλληλα, η χορήγηση διτανθρακικών, λόγω ωσμοτικότητας, μπορεί να αυξήσει τη φλεβική επιστροφή αίματος στην καρδιά και έτσι να αυξήσει την πίεση διήθησης του μυοκαρδίου¹².

Πρόσφατη μελέτη χορήγησης αλκαλικών ρυθμιστικών κατά την προσπάθεια ανάνηψης χοίρων¹³ διερεύνησε την επίδρασή τους στην εγκεφαλική επαναιμάτωση. Διαπιστώθηκε ότι κατά την ανακοπή η οξέωση του εγκεφαλικού ιστού επήλθε πολύ ταχύτερα από τη συστηματική οξέωση και ότι η χορήγηση ρυθμιστικών διαλυμάτων πέτυχε ταχύτερη φλοιική επαναιμάτωση και μετρίασε την αρνητική επίδραση της εγκεφαλικής οξέωσης στη φάση επαναιμάτωσης μετά από επιτυχημένη καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση.

Τέλος, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα αλκαλικών διαλυμάτων (διτανθρακικού νατρίου) σε σύγκριση με φυσιολογικό ορό (ενέχει τη θέση της παρέμβασης ελέγχου-placebo) κατά την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση σε σκύλους, στους οποίους προκλήθηκε κοιλιακή μαρμαρυγή μακράς διάρκειας. Αποδείχτηκε ότι το ποσοστό επιβίωσης των σκύλων που αντιμετωπίστηκαν με ρυθμιστικά διαλύματα ήταν υψηλότερο αυτών της ομάδας ελέγχου και τούτο ανεξάρτητα από την πίεση διήθησης των στεφανιαίων. Επίσης, η αυτόματη ανάνηψη επιτυγχανόταν νωρίτερα, ενώ δεν υπήρξε ένδειξη υπερκαπνικής οξέωσης κατά την χορήγηση διτανθρακικών και άλλων ρυθμιστικών που παράγουν CO₂¹⁴.

Τα επιχειρήματα κατά των διτανθρακικών

Το διτανθρακικό ανιόν, όταν χορηγείται σε οξεωτικό οργανισμό, αντιδρά με την περίσσεια των υδρογονοκατιόντων, με αποτέλεσμα την παραγωγή H₂CO₃ (διτανθρακικό οξύ), το οποίο διασπάται αμέσως με την παρέμβαση της καρβονικής ανυδράσης σε νερό και διοξείδιο του άνθρακα (CO₂). Για το λόγο αυτό, το διτανθρακικό νάτριο συγκαταλέγεται στα ρυθμιστικά διαλύματα που παράγουν CO₂ (CO₂-producing buffers). Υπάρχουν όμως σαφείς ενδείξεις, όπως έχει αναλυθεί παραπάνω, ότι η οξέωση στην καρδιακή ανακοπή είναι περισσότερο υπερκαπνική (δηλαδή οφειλόμενη σε μειωμένη αποδέσμευση CO₂), παρά οξέωση λόγω αυξημένων υδρογονοκατιόντων. Επιπλέον, το μυοκαρδιακό κύτταρο πλήττεται κυρίως από την αυξημένη μερική πίεση του CO₂ παρά από την αυξημένη συγκέντρωση H⁺. Συνεπώς, βάσει των παραπάνω, η υπερπαραγωγή CO₂ από τα χορηγούμενα διτανθρακικά, είναι μάλλον επιζήμια. Θα πρέπει να αυξηθεί ο ρυθμός του μηχανικού αερισμού (εφόσον έχει τεθεί ο ασθενής υπολόγιστο) για να αποβληθεί η περίσσεια του CO₂, πράγμα που δεν είναι πάντα δυνατό.

Ένα άλλο πρόβλημα που προκύπτει από την υπερπαραγωγή CO₂ είναι ότι η συγκέντρωσή του εντός και εκτός του κυττάρου εξισώνεται ταχύτερα από αυτή του διτανθρακικού ανιόντος (γιατί το CO₂ διαχέεται ελεύθερα μέσω της λιποειδικής διπλοστιβάδας, ενώ το HCO₃⁻ χρειάζεται διάυλο). Το αποτέλεσμα είναι ένα παράδοξο φαινόμενο: το ενδοκυττάριο pH, αντί να αυξηθεί (όπως επιδιώκουμε), ελαττώνεται, γιατί το CO₂ εισέρχεται πιο γρήγορα από το χορηγούμενο HCO₃⁻ εντός του κυττάρου. Έτσι προκαλείται ενδοκυττάρια οξέωση. Αυτό έχει πράγματι αποδειχθεί σε κάποια ζωικά πειραματικά μοντέλα, αλλά όχι σε όλα¹⁵. Παρόμοιο παράδοξο φαινόμενο συμβαίνει στον εγκέφαλο: κατά τη χορήγηση διτανθρακικών προκαλείται ενδοεγκεφαλική οξέωση αντί της αναμενόμενης αλκάλωσης, γιατί το CO₂ διαχέεται διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ενώ το HCO₃⁻ όχι.

Δύο ακόμα στοιχεία παθοφυσιολογίας αξίζει να σημειωθούν εδώ. Το πρώτο έχει σχέση με την μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη. Ενώ η οξέωση την μετατοπίζει προς τα

δεξιά (δηλ. διευκολύνει την αποδέσμευση οξυγόνου και δυσχεραίνει την πρόσληψή του), η αλκάλωση που προκαλούν τα εξωγενή διτανθρακικά την μετατοπίζει προς τα αριστερά, αυξάνει δηλ. την συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο και δυσχεραίνει την αποδέσμευσή του σε ιστούς που είναι ήδη υποξικοί και με μεγάλο χρέος οξυγόνου¹⁶.

Η δεύτερη παρατήρηση έχει να κάνει με την υψηλή ωσμωτικότητα του χορηγούμενου διαλύματος διτανθρακικών. Ενώ έχει προταθεί ότι αυτό ενισχύει τη φλεβική επαναφορά, υπάρχει και ο αντίλογος, ότι δηλαδή η είσοδος αυτού του υπέρτονου και με υψηλή συγκέντρωση νατρίου διαλύματος σε μια κυκλοφορία ήδη επιβαρυνμένη από την καρδιακή ανακοπή επιδεινώνει περαιτέρω την καρδιακή ανεπάρκεια¹⁶ και επιπλέον προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Ωστόσο, την μεγαλύτερη κριτική δέχεται το επιχείρημα των υπερασπιστών των διτανθρακικών που θέλει την οξέωση να είναι επιζήμια στη συστατικότητα του μυοκαρδίου και την ανταπόκρισή του στις κατεχολαμίνες. Και εδώ υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αδυναμία του διαλύματος διτανθρακικών να αυξήσει την καρδιακή παροχή ή τη μέση αρτηριακή πίεση σε ζωικά μοντέλα σε σύγκριση με την έγχυση φυσιολογικού ορού^{17,18}. Το ίδιο αποδείχτηκε και σε μελέτες (μικρών δειγμάτων) ασθενών¹⁹.

Χορήγηση εναλλακτικών θεραπειών

Λόγω των μειονεκτημάτων του κλασικού διαλύματος διτανθρακικών που αναλύθηκαν παραπάνω, η έρευνα στράφηκε στην ανάπτυξη διαφορετικών ρυθμιστικών (αλκαλικών) διαλυμάτων. Έγινε προσπάθεια τα νέα διαλύματα να παράγουν λιγότερο ή καθόλου CO₂ (non-CO₂ producing buffers), αφού το σημαντικότερο μειονέκτημα των διτανθρακικών είναι ότι μετατρέπονται σε CO₂ και έτσι επιβαρύνουν το υπερκαπνικό κομμάτι της οξέωσης της καρδιακής ανακοπής. Ανπτύχθηκε έτσι το Carbicarb, ένας συνδυασμός 0,33M Na₂CO₃ και 0,33M NaHCO₃, που ελαττώνει το αρτηριακό pH τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικά όσο και το διάλυμα διτανθρακικών. Ωστόσο, τα αποτελέσματά του στη μυοκαρδιακή λειτουργία και την αιμοδυναμική δεν είναι σταθερά μεταξύ των διαφόρων μελετών, και σαν παράδειγμα δόθηκε παραπάνω η μελέτη των Liu και συν.¹³, όπου το διτανθρακικό νάτριο ήταν πιο αποτελεσματικό από το Carbicarb στην ανάνηψη σκύλων μετά από μακράς διάρκειας ανακοπή. Στην παραπάνω μελέτη χρησιμοποιήθηκε και το THAM (τρι-υδροξυ-μέθυλο-αμινομεθάνιο), ένας ακόμα νέος αλκαλοποιητικός παράγοντας, που δεν έδειξε όμως ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα. Τέλος, έχει δοκιμαστεί και η χορήγηση διχλωροοξικού οξέος (DCA), το οποίο αδρανοποιεί την κίνηση της πυρρουβικής δεϋδρογενάσης, άρα επιτρέπει στην τελευταία να μετατρέψει ελεύθερα το πυρροβικό σε ακετυλοσυνένζυμο Α και όχι σε γαλακτικό ανιόν. Η δράση του εντοπίζεται κυρίως στους μυς, αλλά δεν έχει δείξει σε μελέτες βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων ή της επιβίωσης των ασθενών.

Όλα τα παραπάνω θεραπευτικά σχήματα είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο και χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός μελετών, τόσο σε μοντέλα ζώων, όσο και σε ασθενείς, ώστε να καθοριστεί η χρησιμότητα και αποτελεσματικότητά τους.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες

Η αμφισβήτηση της ορθότητας χορήγησης διτανθρακικών κατά την καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση "πέρασε" για πρώτη φορά σε κατευθυντήριες οδηγίες το 1986 (guidelines of the American Heart Association)²⁰, όπου συστήνεται η χρήση διτανθρακικών μόνο αφού έχουν εφαρμοστεί πιο "κλασσικά" μέτρα, δηλ. απινίδωση, καρδιακές μαλάξεις, διασωλήνωση και χορήγηση αδρεναλίνης και αντιαρρυθμικών. Οι αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες για ACLS (advanced cardiac life support) που ακολούθησαν το 1992²¹, συστήνουν τη χρήση διτανθρακικών μετά από μακρά διάρκεια ανακοπής ή κατά τη διάρκεια μακρών προσπαθειών ανάνηψης. Οι συστάσεις ουσιαστικά δεν άλλαξαν καθόλου στις οδηγίες του 2000²².

Η χορήγηση διτανθρακικών σε καταστάσεις οξέωσης μετά από ανακοπή έλαψε εδώ και είκοσι έτη να αποτελεί αυτονόητη πρακτική. Πολλές μελέτες έχουν εκπονηθεί, οι περισσότερες όμως σε ζωικά μοντέλα, που είναι αμφίβολο πόσο προσεγγίζουν την ανθρώπινη φυσιολογία. Οι μελέτες σε ανθρώπους είναι σαφώς λιγότερες, περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών και είναι εν πολλοίς αντικρουόμενες. Πληθαίνουν συνεχώς τα άρθρα ανασκόπησης που συμπυκνώνουν τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών, για να καταλήξουν ουσιαστικά στο συμπέρασμα ότι το πεδίο είναι ακόμη ανοιχτό σε περαιτέρω έρευνα. Πάντως, στα βιβλία αναφοράς (textbooks) των σχετικών ειδικοτήτων (π.χ. Εντατικολογίας) διαφαίνεται μια επικράτηση της άποψης ότι η χορήγηση των διτανθρακικών θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με πολύ σκεπτικισμό, ακόμα και σε βαριές οξέωσεις μετά από ανακοπή. Και τούτο διότι δεν υπάρχουν πειστικές αποδείξεις από μελέτες σε ανθρώπους ότι η αλκαλοποίηση με διτανθρακικά πράγματι βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση της καρδιάς. *Αν πάντως επιχειρηθεί χορήγηση διτανθρακικών (απόφαση καθαρά εξατομικευμένη πλέον και όχι ως πάγια τακτική όπως στο παρελθόν), αυτή θα πρέπει τουλάχιστον να είναι βραδεία, με τη μορφή ισότονου διαλύματος, και έγκαιρη, ειδικά σε περιπτώσεις μακρού χρόνου ανακοπής.*

Βιβλιογραφία

1. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In Braunwald's Heart Disease. 6th Edition. Harcourt International Edition, 2001, pp. 890-931
2. Myerburg R, Castellanos A. Cardiovascular collapse, cardiac arrest and sudden cardiac death. In Harrison's Prin-

3. Nτόμπος Ν. Μικτές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας. Στο: Τομέας Παθολογίας ΑΠΘ, εκδ. Εσωτερική παθολογία. 1η Έκδοση. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 1998, pp. 777-781
4. Bircher N. Acidosis of cardiopulmonary resuscitation carbon dioxide transport and anaerobiosis. Crit Car Med 1992; 20: 120-125
5. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 1986; 315: 153-156
6. Capparelli VE, Chow SM, Kluger J, Fieldman A. Differences in systematic and myocardial blood acid-base status during cardiopulmonary resuscitation. Crit Car Med 1989; 17: 442-446
7. Planta VM, Bar-Joseph G, Wiklund L, et al. Pathophysiologic and therapeutic implications of acid-base changes during CPR. Am Emerg Med 1993; 22(2 Pt 2): 404-410
8. Weil MH, Tang W. Acid-base balance during cardiopulmonary resuscitation. Crit Car Med 1993; 21(9 Suppl): S323-S324
9. Planta VE, Weil MX, Planta VP, et al. Hypercarbic acidosis reduces cardiac resuscitability. Crit Car Med 1991; 19: 1177-1182
10. Tucker KJ, Idris AH, Wenzel V, Orban DJ. Changes in arterial and mixed venous blood gases during untreated ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 1994; 28: 137-141
11. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. Am J Kidney Dis. 2002; 39:1125-1126
12. Vukmir RB, Bircher N, Safar P. Sodium bicarbonate in cardiac arrest: a reappraisal. Am J Emerg Med. 1996; 14: 192-206
13. Liu X, Nozari A, Rubertsson S, Wiklund L. Buffer administration during CPR promotes cerebral reperfusion after return of spontaneous circulation and mitigates post-resuscitation cerebral acidosis. Resuscitation. 2002;55:45-55
14. Bar-Joseph G, Weinberger T, Castel T, et al. Comparison of sodium bicarbonate, Carbicarb, and THAM during cardiopulmonary resuscitation in dogs. Crit Care Med 1998;26:1397-408
15. Graf H, Arieff AI. The use of bicarbonate in the therapy of organic acidosis. Intens Care Med 1986; 12:285
16. Ρούσσος Χ. Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση. Στο: Εντατική Θεραπεία, 2η έκδοση. Εκδόσεις Πασχαλίδης. Αθήνα: 2002, pp. 344-353
17. Benjamin E, Oropello JM, Abalos AM, et al. Effects of acid-base correction on hemodynamics, oxygen dynamics, and resuscitation in severe canine hemorrhagic shock. Crit Care Med 1994;22:1616-1622
18. Cooper GJ, Herbertson MJ, Werner HA, et al. Bicarbonate does not increase left ventricular contractility during L-lactic acidemi- in pigs. Am Rev Resp Dis 1993;148:317-322
19. Mathieu'D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis : a prospective, controlled clinical study. Crit Care Med 1991;19:1352
20. Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 1986;255:2933-2954
21. Adult advanced cardiac life support, in guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 1992;268:2199-2241
22. Pharmacology II; agents to optimize cardiac output and blood pressure. In Part 6: advanced cardiovascular life support. Circulation 2000;102(Suppl I):I-129 - I-135