

COMMENT JE PRENDS EN CHARGE CETTE ACIDOSE MÉTABOLIQUE ?

Lionel Velly (1), Carole Ichai (2)

(1) Service d'Anesthésie Réanimation I. Aix Marseille Université. CHU Timone Adultes, 264 rue Saint Pierre, 13005, Marseille. E-mail : lionel.velly@ap-hm.fr

(2) Service de Réanimation Médico-chirurgicale. Université de Nice Sophia Antipolis. Hôpital Saint-Roch, 5 rue Pierre Dévoluy. CHU de Nice, 06006, Nice.

INTRODUCTION

Les moyens d'alcaliniser le pH plasmatique sont peu nombreux, reposant à ce jour essentiellement sur l'administration de bicarbonate de sodium (BS) et l'épuration extra-rénale en cas d'insuffisance rénale associée. Longtemps considérée comme délétère sur les fonctions cellulaires, l'acidose semble se comporter dans certaines pathologies plutôt comme un effet adaptatif ou même protecteur. Ainsi, en 2013, le traitement symptomatique des acidoses métaboliques hyperlactatémiques avec pour objectif la remontée du pH plasmatique est encore débattu du fait de données contradictoires [1].

1. LES MOYENS D'ALCALINISATION

1.1. LE BICARBONATE DE SODIUM

Du fait de sa réaction $\text{NaHCO}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{Na}^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$, le BS est éliminé in fine sous forme de CO_2 , ne laissant dans le plasma que le cation fort Na^+ . Il s'ensuit une augmentation de la différence des ions forts (DIF) qui induit l'élévation du pH plasmatique. Ainsi, le BS est réellement une solution alcalinisante efficace [2-6]. Dans de nombreuses études expérimentales ou cliniques observationnelles, cet effet s'accompagne d'effets hémodynamiques bénéfiques. Cependant, le lien de causalité entre bénéfice et correction de l'acidose est loin d'être établi et cette amélioration pourrait être le fait exclusif de l'apport de sodium (lié au bicarbonate). Vu sous cet angle, le BS pourrait se positionner comme soluté de remplissage. Une étude récente [7] montre que l'apport équi-osmotique de NaCl et de BS hypertoniques chez 90 patients en choc septique, améliore leurs paramètres hémodynamiques de façon comparable.

1.2. LE CARBICARB®

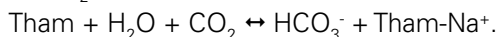
C'est un mélange équimolaire de bicarbonate et de carbonate de sodium qui réagit avec l'eau et le CO_2 de la façon suivante :



Il produit ainsi moins de CO_2 que le BS. Cependant, cet avantage par rapport au BS n'est pas démontré ni expérimentalement [7], ni en clinique [8]. Ce produit n'est pas commercialisé en France.

1.3. LETHAM® (TRIS-HYDROXYMETHYL-AMINOMETHANE)

C'est aussi un tampon synthétique qui permet l'alcalinisation avec une production moindre de CO_2 selon la réaction :



Il a aussi l'avantage théorique de traverser la membrane cellulaire facilement et donc de se comporter comme un tampon intracellulaire [5]. En revanche, il peut produire des effets secondaires tels que vasodilatation, hyperkaliémie, hypoglycémie et nécrose vasculaire. Comme le Carbicarb®, sa supériorité sur le BS comme agent alcalinisant n'est pas démontrée et l'expérience clinique de ce produit reste limitée.

1.4. L'ÉPURATION EXTRA-RÉNALE

L'épuration extra-rénale avec tampon bicarbonate reste le traitement le plus élégant de l'acidose métabolique en cas d'insuffisance rénale. Elle permet d'augmenter le pH plasmatique en augmentant la DIF par plusieurs mécanismes : épuration d'anions organiques (sulfate, phosphate) et inorganiques, augmentation de la concentration plasmatique de Na^+ apporté par le BS des liquides de dialyse ou d'hémodilution [9].

2. QUELS ARGUMENTS POUR TRAITER UNE ACIDOSE MÉTABOLIQUE ?

Traiter une acidose par BS amène plusieurs questions dont les réponses restent débattues : la gravité de l'acidose est-elle imputable au niveau du pH ? A l'étiologie de l'acidose ? Est-ce que le traitement alcalinisant par BS améliore le pronostic des patients ?

2.1. L'ACIDOSE : AMI OU ENNEMI ?

L'impact pronostique d'un pH bas dépend clairement plus de la cause du trouble que de la profondeur de l'acidose. Dans une étude rétrospective, Gunnerson et al. [10] ont montré que chez les patients de réanimation, la mortalité hospitalière était plus élevée dans l'acidose par hyperlactatémie que dans celles dues à d'autres anions forts ou à une hyperchlorémie. L'hyperphosphorémie et l'hyperlactatémie étaient des paramètres indépendants de mauvais pronostic, alors que le pH ne l'était pas. Ces données montrent clairement qu'alcaliniser un patient pour seulement normaliser un pH bas n'a, en fonction du contexte, pas toujours de sens.

Les données de la littérature sur l'utilité du BS dans l'acidose sont contradictoires et alimentent le débat. Néanmoins, s'il persiste encore des éléments de discussion, la prise en compte des mécanismes physiopathologiques responsables des acidoses permet de réconcilier les résultats apparemment contradictoires

des différentes études. Il n'est pas étonnant d'observer des effets différents au sein des acidoses métaboliques entre acidose survenant dans un contexte de défaillance énergétique, où la cellule est responsable de l'acidose, et celle que la cellule subit comme dans les hyperchlorémies.

2.1.1. L'ACIDOSE : ENNEMI

L'acidose métabolique aiguë a été rendue responsable de nombreux effets délétères. Les altérations cardiovasculaires sont les plus importantes et la dépression myocardique est la plus décrite sur des modèles expérimentaux de cœur isolé [11-13] ou in vivo [1, 14, 15]. La majorité des études in vivo retrouve, lors de la survenue d'une acidose lactique profonde ($\text{pH} < 7,10$), une baisse d'environ 50 % de la contractilité myocardique [1]. Cette altération myocardique semble être liée à la diminution de l'activité de la phosphofructokinase (PFK) et de la phosphocréatine ainsi qu'à une séquestration du calcium dans le réticulum endothélial par défaut d'ouverture des canaux à la ryanodine. Ces effets sont parfaitement réversés par l'administration de BS [16, 17]. D'autres travaux rapportent une augmentation des troubles du rythme, et une diminution de la réponse aux catécholamines [18-20]. A partir d'un $\text{pH} < 7,10$, on observe une diminution de la réponse myocardique aux amines [20] avec une désensibilisation de 60 % des récepteurs bêta adrénergiques [19]. Une acidose profonde entraîne également un effet vasodilatateur direct partiellement contrebalancé par une stimulation du système sympathique. Dans d'autres conditions avec des pH plus élevés ($\text{pH} > 7,20$), la dépression myocardique n'a pas été confirmée [20, 21]. Au cours du choc hémorragique, l'acidose métabolique est classiquement considérée comme un trouble aggravant le choc et les anomalies de coagulation en diminuant le fibrinogène et les plaquettes [22, 23]. Cependant, l'alcalinisation par BS ne permet pas dans ce cas de rétablir une coagulation normale [23, 24].

2.1.2. L'ACIDOSE : AMI

L'acidose freine la glycolyse en inhibant la PFK permettant de limiter la demande énergétique de la cellule. Elle est aussi responsable d'une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, facilitant le relargage d' O_2 à partir de l'hémoglobine pour les tissus. Il est licite de voir une finalité adaptative à ces modifications destinées à faciliter le fonctionnement cellulaire en situation de faillite énergétique. Ainsi, l'acidose facilite l'apport d'oxygène aux cellules hypoxiques, en freinant la glycolyse, elle permet de lutter contre l'épuisement prématuré des réserves énergétiques.

Les effets bénéfiques de l'acidose en condition d'hypoxie ou d'ischémie/reperfusion sont rapportés dans la littérature sur divers modèles expérimentaux. Sur des modèles d'ischémie/reperfusion, l'application d'un milieu acide lors de la reperfusion améliore la reprise de la fonction myocardique [25], de la fonction endothéliale [26], et la fonction cérébrale [27-29]. Dans les mêmes conditions, l'acidose protège les cellules de la mort cellulaire et de l'apoptose, qu'il s'agisse de cellules myocardiques [30], d'hépatocytes [31] ou de neurones [32]. Le mécanisme le plus vraisemblable de ces effets protecteurs serait l'acidification intracellulaire (pHi) qui déclencherait un processus de preconditionnement [31] ou de postconditionnement [30]. D'autres auteurs ont au contraire retrouvé des effets proapoptotiques de l'acidose métabolique in vivo chez le cochon [33] et ex vivo sur des cardiomyocytes humains [33, 34].

2.1.3. LE BICARBONATE DE SODIUM : BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES

La majorité des études cliniques randomisées n'a pas pu mettre en évidence de bénéfice à l'administration de BS dans les acidoses métaboliques organiques. Au cours de l'acidocétose diabétique, même en cas de pH très bas, l'alcalinisation par BS augmente le pH sans toutefois accélérer la normalisation glycémique ou l'élimination des corps cétoniques, ni améliorer la fonction myocardique ou la mortalité [35-37]. Certaines études rapportent même des effets délétères tels que la baisse d'oxygénation tissulaire [38]. Aucun bénéfice de l'administration de BS n'a pu être montré non plus dans l'arrêt cardio-respiratoire [38, 39], sauf s'il est prolongé au-delà de 10 min [40]. Ce résultat suit une logique puisque l'acidose observée au début de l'arrêt cardio-respiratoire est principalement d'origine respiratoire et le meilleur traitement est donc d'optimiser la ventilation et d'induire la reprise de circulation spontanée. Les deux seules études randomisées contrôlées [3, 4], chez les patients en acidose lactique par état de choc sur lesquelles se basent les recommandations [41, 42], n'ont pas non plus retrouvé de bénéfice en termes de mortalité malgré la correction de l'acidose par le BS. Il doit être précisé que le collectif cumulé de ces deux études ayant reçu du BS ne dépassait pas 24 patients et que le temps d'étude était limité aux 2 heures suivant l'administration.

À côté d'éventuels effets bénéfiques, l'administration de BS est accusée d'avoir des conséquences délétères. Parmi celles-ci, l'acidose avec hypercapnie intracellulaire est largement soulignée dans de nombreuses études mais reste très controversée. Du fait de sa forte solubilité, le CO_2 issu du BS va rapidement pénétrer dans la cellule et entraîner une acidose dite paradoxale. Ce phénomène a été montré *in vitro* pour la première fois sur des plaquettes [43, 44]. En fait ce phénomène est essentiellement un biais de laboratoire et dépend des conditions dans lesquelles les cellules se situent : l'acidose intracellulaire ne se développe pas si le système est ouvert c'est-à-dire s'il y a élimination pulmonaire du CO_2 ou si le milieu de culture contient des tampons [45]. Or, le milieu utilisé par la majorité des études ayant montré une acidose paradoxale était de l'HEPES, milieu de culture incapable de tamponner le CO_2 . Avec un milieu adapté, une augmentation intracellulaire de CO_2 ne génère pas d'acidose intracellulaire [46]. En pratique, les effets indésirables les plus gênants du BS sont la baisse du calcium ionisé qui devra être recherchée et traitée, l'hypernatrémie, l'hyperosmolarité, la surcharge hydrosodée et l'hypokaliémie. Ces complications peuvent être prévenues ou minimisées en calculant la charge optimale de BS à apporter (Tableau I) et par l'utilisation de solutions isotoniques en perfusion lente, en évitant les boli.

À notre connaissance, aucune étude clinique randomisée n'a évalué l'efficacité du BS dans les acidoses métaboliques inorganiques. Le traitement de ces acidoses, si elles sont chroniques comme dans les insuffisances rénales chroniques, semble licite pour lutter contre les effets indésirables tels que la fatigue musculaire, l'ostéodystrophie et les anomalies hormonales. Dans ce cas, c'est l'épuration extra-rénale qui permet de traiter au mieux ce trouble. L'alcalinisation par BS des acidoses métaboliques inorganiques aiguës d'origine digestive reste affaire de convictions face à l'absence de données cliniques objectives. L'approche du trouble par le concept d'Henderson-Hasselbalch, selon lequel l'acidose est secondaire à une perte de bicarbonates, supporte l'idée de remplacer ce pool par un apport exogène. Si l'on se réfère au concept de Stewart, le traitement de l'acidose doit tendre à normaliser la DIF plasmatique. Le BS peut atteindre cet

objectif grâce à l'apport de Na^+ sans Cl^- . Les autres solutés équilibrés pauvres en chlore tels que lactate de sodium, ou citrate de sodium auront les mêmes effets alcalinisants [60].

Tableau I

Prise en charge de l'acidose lactique

1	Rechercher activement et traiter les principales causes (par exemple : sepsis, insuffisance circulatoire, hypovolémie...).
2	Envisager l'administration de BS pour un pH sanguin $\leq 7,10$ ou $\leq 7,20$ en présence d'une instabilité hémodynamique.
3	Calculer les besoins en bicarbonate en utilisant la formule : BS à administrer = $[\text{HCO}_3^-]$ souhaitée - ($[\text{HCO}_3^-]$ sérique $\times$ volume de diffusion des HCO_3^-). le volume de diffusion des $\text{HCO}_3^- = 0,4 + (2,6 / [\text{HCO}_3^-]) \times$ poids corporel (kg).
4	Minimiser les complications potentielles liées à l'administration de bicarbonate en commençant avec un poids corporel divisé par deux.
5	Administrer le BS sous forme de solution iso-osmotique et perfuser lentement ($\sim 0,1 \text{ mEq.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) sans bolus.
6	Envisager l'administration de calcium par voie intraveineuse afin de prévenir la baisse du calcium ionisé lié à l'alcalinisation.
7	Si le patient est ventilé, envisager des mesures afin d'adapter la ventilation minute.
8	Evaluer la réponse au traitement par la mesure des paramètres acido-basiques toutes les 2-4 h.
9	Envisager une épuration extra-rénale continue en présence d'une insuffisance rénale afin de fournir des bases tout en contrôlant le volume et l'osmolalité.

3. QUELLES INDICATIONS PRATIQUES D'ALCALINISATION PAR BICARBONATE DE SODIUM ?

En 1999, la XIXème conférence de consensus de la SRLF statuait sur les indications d'alcalinisation au cours des acidémies métaboliques [30]. Les experts ne retenaient comme indication d'alcalinisation que les acidémies par pertes de bicarbonates. Les acidoses lactique, rénale et acidocétose n'étaient pas considérées comme des indications d'alcalinisation [42].

Une récente étude observationnelle multicentrique Française [47], rapporte que la prescription de BS devant une acidose métabolique sévère ($\text{pH} < 7,20$) variait de 5 % des patients à 55 % en fonction des centres. L'administration dépendait plus du centre que du mécanisme de l'acidose suggérant une grande hétérogénéité des pratiques dans la prise en charge des acidoses métaboliques entre les réanimateurs et un non suivi des recommandations. Une étude de pratique américaine retrouve des résultats comparables, 67 % des réanimateurs administreraient du BS devant une acidémie lactique et 28 % devant une acidocétose diabétique [48]. Le seuil de prescription de BS était pour les réanimateurs généralement un $\text{pH} \leq 7,10$. Cette hétérogénéité des pratiques traduit une nécessité de mieux définir les patients pouvant bénéficier d'une alcalinisation et ceux pouvant avoir d'éventuels effets délétères de l'alcalinisation.

Il faut distinguer les acidoses métaboliques induites par l'accumulation d'anions organiques forts de celles qui sont primaires résultant d'anomalies des

ions inorganiques (Cl, Na). Les acidoses métaboliques organiques nécessitent avant tout un traitement étiologique : la métabolisation des anions organiques va conduire à la normalisation concomitante de la DIF et donc du pH plasmatique sans faire appel au BS. Ainsi, l'acidose de l'acidocétose diabétique ne justifie pas d'alcalinisation par BS, même en cas d'acidose sévère [1, 35]. Le traitement étiologique par réhydratation et insuline permet de rétablir un métabolisme glucidique normal. La métabolisation des corps cétoniques et leur élimination rénale lors de la réhydratation se manifestent par une disparition de la cétonémie et l'acidose se corrige simultanément.

Au cours des acidoses avec hyperlactatémie survenant dans un contexte de choc, l'acidose induite par la cellule traduit une défaillance énergétique et peut être considérée comme un phénomène adaptatif à respecter tout au moins si le trouble reste transitoire. Le meilleur traitement est avant tout de rétablir une hémodynamique et une oxygénation tissulaire correcte. La métabolisation du lactate va entraîner la correction du pH sans avoir recours à une quelconque alcalinisation. Si le trouble persiste ou lors d'une acidose profonde ($\text{pH} < 7,15$) le concept de phénomène adaptatif à respecter peut se discuter [49]. La question de l'alcalinisation par BS au cours du choc septique reste d'ailleurs débattue du fait de données contradictoires. Basée sur les 2 études cliniques randomisées contrôlées [3, 4], soit au total 24 patients ayant reçu du BS, la Surviving Sepsis Campaign ne recommande l'alcalinisation par BS qu'en cas d'acidose sévère avec un $\text{pH} < 7,15$; pour les chocs septiques avec $\text{pH} \geq 7,15$, le BS n'est pas recommandé (grade 2B) [41]. D'autres études retrouvent depuis des résultats favorables. Sur un modèle primate de choc endotoxinique, l'apport de 5 ml.kg^{-1} de BS 5 % permet une amélioration hémodynamique avec une augmentation significative de l'index cardiaque par rapport à un apport equi-osmolaire de NaCl 3,5 % (1190 vs 1197 mOsm.l⁻¹) [50]. En clinique, une étude prospective randomisée réalisée chez 90 patients en sepsis sévère hypotendus retrouve un effet comparable avec une augmentation significative de l'index cardiaque dans le groupe BS par rapport au NaCl 3,5 % [51]. Dans une étude rétrospective non contrôlée, El Sohl et al. [52] rapportent que l'administration de BS ($0,2 \text{ mmol.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) chez 72 patients en choc septique avec un $\text{pH} < 7,30$ diminuait le délai de sevrage ventilatoire et la durée d'hospitalisation en réanimation sans néanmoins apporter de bénéfice en termes de mortalité.

L'alcalinisation par BS n'est pas recommandée au cours de l'arrêt cardio-respiratoire de moins de 10 minutes, ou en dehors de l'existence d'une hyperkaliémie associée ou d'une intoxication aux antidépresseurs tricycliques ou d'une acidose préexistante. Comme la cause majeure de l'acidose est respiratoire, la normalisation du pH passe avant tout par le rétablissement d'une ventilation et d'une circulation efficaces. Au-delà de ces délais et en l'absence de reprise spontanée de circulation, l'administration de BS est possible selon les recommandations internationales [53].

L'acidose métabolique accompagnant l'insuffisance rénale aiguë de novo est principalement due à l'accumulation brutale d'anions endogènes indosés (sulfates, hydroxypropionate, oxalate, et furanpropionate) et de phosphates qui sont des acides faibles (trou anionique élevé mais souvent masqué par l'hypoalbuminémie) facilement éliminés lors de l'initiation d'une épuration extra-rénale [9, 54]. Il n'existe pas, à notre connaissance, de donnée ayant étudié la

place du BS comme traitement adjuvant de l'insuffisance rénale aiguë, afin de diminuer la nécessité de recours à une épuration extra-rénale.

Au cours des acidoses métaboliques inorganiques, l'indication de BS reste plus débattue. Dans ce cas, l'acidose est un phénomène primaire imposé à la cellule et qui résulte de modifications électrolytiques de la DIF, qui peut avoir des effets délétères pour la cellule. Ainsi, certains préconisent l'administration de BS si le pH est $< 7,20$ [42]. Mais cette stratégie n'est que symptomatique et un traitement physiopathologique semble plus logique. La prescription de BS comme traitement symptomatique d'une acidémie hyperchlorémique secondaire à la perfusion de solutés non balancés a été évaluée dans une étude. Si le pH augmentait après la perfusion, cela était au prix d'une hypernatrémie [5]. L'impact clinique d'une correction du pH dans cette situation particulière reste à préciser. Si l'on considère les effets délétères de l'hyperchlorémie, il paraît licite d'avoir surtout une stratégie préventive en administrant préférentiellement des solutés équilibrés.

Les acidoses respiratoires aiguës ne justifient pas d'un apport exogène de BS surtout si la ventilation et/ou la circulation sont compromises. Dans ce cas, le BS n'aboutirait qu'à l'aggravation de la production et l'accumulation de CO_2 dans les tissus et dans le sang [55]. Néanmoins, certaines études rapportent que l'apport de BS au cours de l'acidose par hypercapnie permissive diminue les lésions alvéolaires [56] et améliore les circulations systémiques et régionales [57]. En pratique, le seuil généralement toléré d'acidose par hypercapnie permissive est de 7,15-7,20, pH en deçà duquel l'apport de BS pourrait se justifier [58].

La problématique de l'alcalinisation des acidoses chroniques est totalement différente. La cause la plus fréquente étant l'insuffisance rénale chronique, l'apport de BS est réalisé lors des séances d'hémodialyse.

CONCLUSION

L'acidose peut avoir des effets délétères ou protecteurs en fonction de son intensité (modérée vs profonde) ou de son mécanisme de constitution. Le traitement symptomatique d'alcalinisation par bicarbonate de sodium reste largement débattu et dépend de l'étiologie. Faire remonter le pH plasmatique ne doit pas être un objectif thérapeutique. C'est souvent le traitement étiologique qui rétablira le pH. La place du bicarbonate de sodium comme traitement adjuvant des acidoses profondes hyperlactatémiques n'a pas été correctement évaluée ; s'il n'améliore pas le pronostic, il ne semble pas l'aggraver [47].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):703-27
- [2] Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia.* 2008 Apr;63(4):396-411
- [3] Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991 Nov;19(11):1352-6
- [4] Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med.* 1990 Apr 1;112(7):492-8

- [5] Rehm M, Finsterer U. Treating intraoperative hyperchloremic acidosis with sodium bicarbonate or tris-hydroxymethyl aminomethane: a randomized prospective study. *Anesth Analg*. 2003 Apr;96(4):1201-8, table of contents
- [6] Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bed-e review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):259-65
- [7] Fang ZX, Li YF, Zhou XQ, Zhang Z, Zhang JS, Xia HM, et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. *BMC Infect Dis*. 2008;8:50
- [8] Leung JM, Landow L, Franks M, Soja-Strzepa D, Heard SO, Arieff AI, et al. Safety and efficacy of intravenous Carbicarb in patients undergoing surgery: comparison with sodium bicarbonate in the treatment of mild metabolic acidosis. SPI Research Group. Study of Perioperative Ischemia. *Crit Care Med*. 1994 Oct;22(10):1540-9
- [9] Naka T, Bellomo R. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit—the role of renal replacement therapy. *Crit Care*. 2004 Apr;8(2):108-14
- [10] Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R22
- [11] Opie L. Effect of extracellular pH on function and metabolism of isolated perfused rat heart. *Am J Physiol*. 1965 Dec;209(6):1075-80
- [12] Orchard CH, Cingolani HE. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res*. 1994 Sep;28(9):1312-9
- [13] Zhou HZ, Malhotra D, Shapiro JI. Contractile dysfunction during metabolic acidosis: role of impaired energy metabolism. *Am J Physiol*. 1991 Nov;261(5 Pt 2):H1481-6
- [14] Arieff AI, Gertz EW, Park R, Leach W, Lazarowitz VC. Lactic acidosis and the cardiovascular system in the dog. *Clin Sci (Lond)*. 1983 Jun;64(6):573-80
- [15] Steinhart CR, Permutt S, Gurtner GH, Traystman RJ. beta-Adrenergic activity and cardiovascular response to severe respiratory acidosis. *Am J Physiol*. 1983 Jan;244(1):H46-54
- [16] Serur JR, Skelton CL, Bodem R, Sonnenblick EH. Respiratory acid-base changes and myocardial contractility: interaction between calcium and hydrogen ions. *J Mol Cell Cardiol*. 1976 Nov;8(11):823-36
- [17] Wildenthal K, Mierzwia DS, Myers RW, Mitchell JH. Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol*. 1968 Jun;214(6):1352-9
- [18] Barton M, Lake CR, Rainey TG, Chernow B. Is catecholamine release pH mediated? *Crit Care Med*. 1982 Nov;10(11):751-3
- [19] Davies AO. Rapid desensitization and uncoupling of human beta-adrenergic receptors in an in vitro model of lactic acidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Sep;59(3):398-405
- [20] Huang YG, Wong KC, Yip WH, McJames SW, Pace NL. Cardiovascular responses to graded doses of three catecholamines during lactic and hydrochloric acidosis in dogs. *Br J Anaesth*. 1995 May;74(5):583-90
- [21] Zaritsky AL, Gomez R. Acidosis, epinephrine, and the model. *Crit Care Med*. 1993 Dec;21(12):1821-3
- [22] Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):831-5
- [23] Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma*. 2006 Jul;61(1):99-106
- [24] Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma*. 2009 Jul;67(1):202-8; discussion 8-9
- [25] Kitakaze M, Weisfeldt ML, Marban E. Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused ferret hearts. *J Clin Invest*. 1988 Sep;82(3):920-7
- [26] Lopez D, Rodriguez-Sinovas A, Agullo L, Inserte J, Cabestrero A, Garcia-Dorado D. Acidic reoxygenation protects against endothelial dysfunction in rat aortic rings submitted to simulated ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Dec;295(6):H2409-16
- [27] Giffard RG, Monyer H, Christine CW, Choi DW. Acidosis reduces NMDA receptor activation, glutamate neurotoxicity, and oxygen-glucose deprivation neuronal injury in cortical cultures. *Brain Res*. 1990 Jan 8;506(2):339-42
- [28] Tombaugh GC, Sapolsky RM. Mild acidosis protects hippocampal neurons from injury induced by oxygen and glucose deprivation. *Brain Res*. 1990 Jan 8;506(2):343-5

- [29] Sapolsky RM, Trafton J, Tombaugh GC. Excitotoxic neuron death, acidotic endangerment, and the paradox of acidotic protection. *Adv Neurol.* 1996;71:237-44; discussion 44-5
- [30] Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation.* 2007 Apr 10;115(14):1895-903
- [31] Gores GJ, Nieminen AL, Wray BE, Herman B, Lemasters JJ. Intracellular pH during «chemical hypoxia» in cultured rat hepatocytes. Protection by intracellular acidosis against the onset of cell death. *J Clin Invest.* 1989 Feb;83(2):386-96
- [32] Vornov JJ, Thomas AG, Jo D. Protective effects of extracellular acidosis and blockade of sodium/hydrogen ion exchange during recovery from metabolic inhibition in neuronal tissue culture. *J Neurochem.* 1996 Dec;67(6):2379-89
- [33] Thatté HS, Rhee JH, Zagarins SE, Treanor PR, Birjiniuk V, Crittenden MD, et al. Acidosis-induced apoptosis in human and porcine heart. *Ann Thorac Surg.* 2004 Apr;77(4):1376-83
- [34] Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 1;99(20):12825-30
- [35] Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jun;45(6):978-93
- [36] Maury E, Vassal T, Offenstadt G. Cardiac contractility during severe ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1999 Dec 16;341(25):1938
- [37] Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med.* 1986 Dec;105(6):836-40
- [38] Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jan;81(1):314-20
- [39] von Planta M, Gudipati C, Weil MH, Kraus LJ, Rackow EC. Effects of tromethamine and sodium bicarbonate buffers during cardiac resuscitation. *J Clin Pharmacol.* 1988 Jul;28(7):594-9
- [40] Vukmir RB, Katz L. Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged prehospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2006 Mar;24(2):156-61
- [41] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* [Consensus development conference practice guideline research support, non-U.S. Gov't]. 2013 Feb;41(2):580-637
- [42] Castaing YB, C.; Delafosse, B.; Delaporte, B.; Dupré, L.J.; Feihl, F.; et al. . Correction de l'acide métabolique en réanimation. XIX^e Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine. *Réanim Urg* 1998;8:426-32
- [43] Ritter JM, Doktor HS, Benjamin N. Paradoxical effect of bicarbonate on cytoplasmic pH. *Lancet.* 1990 May 26;335(8700):1243-6
- [44] Goldsmith DJ, Forni LG, Hilton PJ. Bicarbonate therapy and intracellular acidosis. *Clin Sci (Lond).* 1997 Dec;93(6):593-8
- [45] Levraut J, Giunti C, Ciebia J, de Sousa G, Ramhani R, Payan P, et al. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH depends on the extracellular nonbicarbonate buffering capacity. *Crit Care Med.* [Comment research support, non-U.S. Gov't]. 2001 May;29(5):1033-9
- [46] Beech JS, Iles RA, Cohen RD. Bicarbonate in the treatment of metabolic acidosis: effects on hepatic intracellular pH, gluconeogenesis, and lactate disposal in rats. *Metabolism.* [Research support, non-U.S. Gov't]. 1993 Mar;42(3):341-6
- [47] Jung B, Rimmelé T, Le Goff C, Chanques G, Corne P, Jonquet O, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care.* [Multicenter study research support, non-U.S. Gov't]. 2011;15(5):R238
- [48] Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey. *Clin Exp Nephrol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't research support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2006 Jun;10(2):111-7
- [49] Boyd JH, Walley KR. Is there a role for sodium bicarbonate in treating lactic acidosis from shock? *Curr Opin Crit Care.* [Research support, non-U.S. Gov't [Review]. 2008 Aug;14(4):379-83

- [50] Yin GQ, Qiu HB, Du KH, Tang JQ, Lu CP, Fang ZX. Endotoxic shock model with fluid resuscitation in *Macaca mulatta*. *Lab Anim*. [Comparative study research support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Jul;39(3):269-79
- [51] Fang ZX, Li YF, Zhou XQ, Zhang Z, Zhang JS, Xia HM, et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. *BMC Infect Dis*. [Randomized controlled trial research support, non-U.S. Gov't]. 2008;8:50
- [52] El-Solh AA, Abou Jaoude P, Porhomayon J. Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med*. 2010 Aug;5(4):341-7
- [53] Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *circulation*. [Consensus development conference. Practice guideline]. 2010 Oct 19;122(16 Suppl 2):S345-421
- [54] Bagshaw SM, Brindley PG, Gibney N, Bellomo R. Best evidence in critical care medicine. Continuous or intermittent renal replacement for treatment of severe acute kidney injury in critically ill patients. *Can J Anaesth*. [Comment]. 2007 Oct;54(10):845-7
- [55] Hindman BJ. Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: physiologic considerations. *Anesthesiology*. [Review]. 1990 Jun;72(6):1064-76
- [56] Caples SM, Rasmussen DL, Lee WY, Wolfert MZ, Hubmayr RD. Impact of buffering hypercapnic acidosis on cell wounding in ventilator-injured rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. [Research Support, N.I.H., Extramural research support, non-U.S. Gov't]. 2009 Jan;296(1):L140-4
- [57] Cardenas VJ, Jr., Zwischenberger JB, Tao W, Nguyen PD, Schroeder T, Traber LD, et al. Correction of blood pH attenuates changes in hemodynamics and organ blood flow during permissive hypercapnia. *Crit Care Med*.
- [58] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. [Clinical trial comparative study randomized controlled trial research support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Feb 5;338(6):347-54