

Hiperchloremia i zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej jako jatrogenne powikłania terapii płynami

Piotr Sławuta, Agnieszka Sikorska-Kopyłowicz, Grzegorz Pasikowski, Magdalena Duda*

z Katedry Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

Infuzja płynów krystaloidowych (czyli wodnych roztworów elektrolitów lub glukozy) jest kluczowym elementem terapii w przypadku odwodnienia i niewydolności nerek. Powszechnie panuje przekonanie, że jeśli objętość przetaczanego płynu jest właściwa, to wybór krystaloidu praktycznie nie ma konsekwencji dla zdrowia pacjenta. Tymczasem niewłaściwie dobrany płyn może powodować bardzo groźne następstwa w postaci obrzęku płuc, obrzęku mózgu i hiperchloremii (1). Celem prezentowanego opracowania jest przedstawienie zjawiska hiperchloremii i jej powikłań oraz przybliżenie pewnych praktycznych aspektów terapii płynami.

W praktyce klinicznej hiperchloremia jest najczęstszym powikłaniem płynoterapii, a więc ma charakter jatrogeny. Przyczyną tego zjawiska jest fakt, że spośród roztworów krystaloidowych lekarze, nie zdając sobie sprawy z konsekwencji, często wybierają do przetoczenia 0,9% NaCl, czyli tzw. płyn fizjologiczny (2). Ten roztwór chlorku sodu uważany jest za filar płynoterapii od 1832 r., kiedy Thomas Latta stwierdził, że płyn ten podany dożylnie zwiększa przeżywalność chorych na cholera (3). Reid i wsp. (4) w tytule swojej pracy zwyczajową angielską nazwę tego krystaloidu: „normal saline” zmienili na: „(ab)normal saline”,

ponieważ stężenie chloru zawartego w tym krystaloidzie wynosi aż 154 mmol/l, podczas gdy prawidłowe stężenie tego jonu we krwi wynosi 95–105 mmol/l. Przetoczony 0,9% NaCl powoduje zatem hiperchloremię, w następstwie której powstaje kwasica hiperchloremiczna, zwana często, choć w pewnym uproszczeniu, kwasicą z rozcieńczenia (5). Przyjmuje się, że u ludzi infuzja 0,9% NaCl jest główną przyczyną kwasicy hiperchloremicznej (6), która ma typowe cechy kwasicy metabolicznej.

To, dlaczego podwyższenie stężenia Cl^+ we krwi prowadzi do kwasicy, wyjaśnia opracowany przez Petera Stewarta (7) matematyczny model regulacji równowagi kwasowo-zasadowej (RKZ). Przy opisie równowagi kwasowo-zasadowej korzysta się z teorii Brönsteda, w myśl której kwasem jest substancja, która oddaje jony H^+ , czyli jest dawcą protonów, natomiast zasada przyłącza jony H^+ , czyli jest ich biorcą (8). Według modelu Stewarta, nazywanego „strong ion approach”, najważniejszym i niewyczerpalnym źródłem jonów wodorowych jest obecna w organizmie woda, a jony H^+ powstają w ciągłym procesie jej dysocjacji. W związku z tym zmiany osoczkowego pH wynikają wyłącznie ze zmiany stopnia dysocjacji wody. Opisano trzy

* Studentka Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu.

niezależne zmienne, które wpływając na stopień dysocjacji wody regulują równowagę kwasowo-zasadową w organizmie:

- 1) ciśnienie parcjalne CO_2 (pCO_2), bezwodnika kwasu węglowego, który jest odpowiedzialny za zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej o charakterze oddechowym (9);
- 2) różnica stężeń silnych kationów i anionów w surowicy (strong ion difference – SID). Do najważniejszych silnych jonów, kompletnie zdysocjowanych, zalicza się kationy: Na^+ , K^+ oraz aniony: Cl^- i mleczany (10). Wartość SID determinują głównie stężenia Na^+ i Cl^- , stąd w praktyce klinicznej SID oblicza się z wzoru: Na (mmol/l) – Cl (mmol/l), zakładając że stężenia innych jonów, tak dodatnich, jak ujemnych, w tym mleczanów, są na tyle małe, że nie wpływają znacząco na wartość SID;
- 3) całkowite stężenie nietlotnych słabych kwasów – Atot (acid total). Na wielkość Atot składają się głównie białka i fosforany (10, 11).

Jak już wspomniano, zmiany SID pojawiają się głównie w związku ze zmianą stężeń Na^+ i Cl^- . Spadek SID, najczęściej w wyniku zmniejszenia stężenia Na^+ lub wzrostu Cl^- , powoduje powstanie kwasicy hiperchloremicznej (12). Zwiększenie stężenia jonów Cl^- zgodnie z prawem elektroobojętności powoduje wzrost dysocjacji wody i pojawienie się większej ilości jonów H^+ w celu wyrównania powstałego „minusa” (ryc. 1). Powstałe protony (H^+) ulegają związaniu z buforem osocza HCO_3^- , co widoczne jest jako spadek stężenia HCO_3^- we krwi (13), stąd zwyczajowa nazwa „kwasica z rozcieńczenia” (ryc. 2). Zjawisko zmniejszenia stężenia HCO_3^- powodowanego hiperchloremią potwierdza sugestie, że model Stewarta i model klasyczny, który opisuje równowagę kwasowo-zasadową na podstawie zmian pCO_2 i stężenia HCO_3^- we krwi, uzupełniają się wzajemnie (14).

Badania kliniczne prowadzone u ludzi potwierdzają i szczegółowo opisują zaburzenia wywołane przez hiperchloremię, powstałą w wyniku wlewu 0,9% NaCl. Z badań tych wynika, że u dorosłego człowieka po dożylnym podaniu 0,9% NaCl w dawce 25 ml/kg m.c. powstaje hiperchloremia, która utrzymuje się ponad 6 godzin od infuzji płynu (15). Podane przez autorów dane dotyczące spadku stężenia HCO_3^- po infuzji płynu pozwalają sądzić, że obserwowanej hiperchloremii towarzyszy kwasica metaboliczna. Występowanie kwasicy metabolicznej potwierdzają również inne badania, które wykazały utrzymywanie się niskiego pH krwi (16) godzinę po przetoczeniu 0,9% NaCl (17).

Oczywiście krystaloid idealny, czyli taki, który odpowiadałby dokładnie składowi osocza, nie istnieje (18). U ludzi w celu uniknięcia zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej zaleca się stosowanie płynów, których wartość SID wynosi około 24 mmol/l, czyli odpowiada prawidłowemu stężeniu HCO_3^- we krwi (19). Podanie płynu, którego SID jest niższa niż 24 mmol/l, wywołuje kwasicę metaboliczną, a płyn z SID powyżej 24 mmol/l powoduje zasadowicę (20). Zwykle producent płynu nie podaje wartości SID, więc w codziennej praktyce lekarz powinien sam obliczyć SID w płynie,

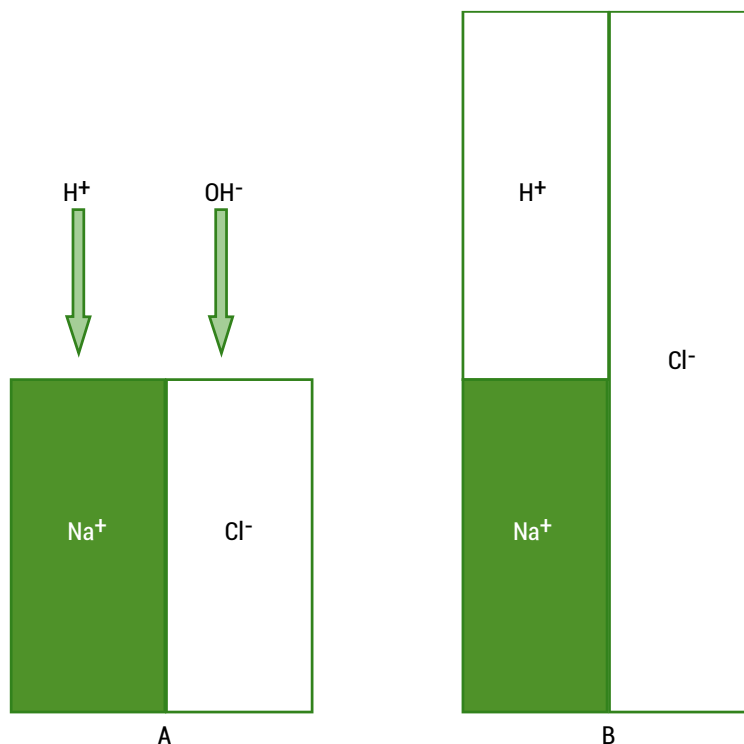
Ryc. 1. Wpływ wzrostu stężenia Cl^- na dysocjację wody (14)

Hyperchloremia and the acid-base balance disorders as iatrogenic complications of fluid therapy

Ślawuta P., Sikorska-Kopyłowicz A., Pasikowski G., Duda M.*, Department of Internal Medicine and Clinic of Diseases of Horses, Dogs and Cats, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences

The infusion of crystalloid fluids is a key element of a therapy in kidney dehydration and failure. Improperly selected fluid may cause dangerous consequences in the form of hyperchloremia and metabolic acidosis. The authors aim at presenting the phenomenon of hyperchloremia, its complications and practical aspects of fluid therapy. In clinical practice, the nature of hyperchloremia is iatrogenic and is most often caused by the fact that doctors choose 0,9% NaCl for transfusion. In this fluid, Cl^- concentration amounts to as much as 154 mmol/L, whereas the correct concentration of Cl^- in blood amounts to 95–105 mmol/L. Transfused fluid causes hyperchloremia that leads to development of hyperchloremic acidosis – often called dilutional acidosis. Increased concentration of Cl^- in blood changes the degree of dissociation of H_2O . This results in more H^+ ions formation and binding of the created protons (H^+) to plasma buffer – HCO_3^- , which can be noticed as decrease in its concentration in blood, i.e. dilution. The studies that have been carried out on people, describe developed acidosis as a result of 0,9% NaCl transfusion and as a typical metabolic acidosis. The authors own observations have confirmed unawareness of veterinarians on the possible consequences of 0,9% NaCl infusion. This may be particularly dangerous for cats with chronic kidney failure. During the course of the disease, metabolic acidosis must occur due to the fact that physiologically, kidneys regenerate bases, whereas kidney failure makes this process practically impossible. In case of 0,9% NaCl infusion, acidosis increases as a result of 'adding' another dilutional metabolic acidosis. Hyperchloremic acidosis causes severe renal vessels contraction which promote further damage to renal parenchyma. The authors believe, that this paper will draw the attention of veterinary physicians to the issue of fluid therapy and some indications included will be applied in everyday clinical practice.

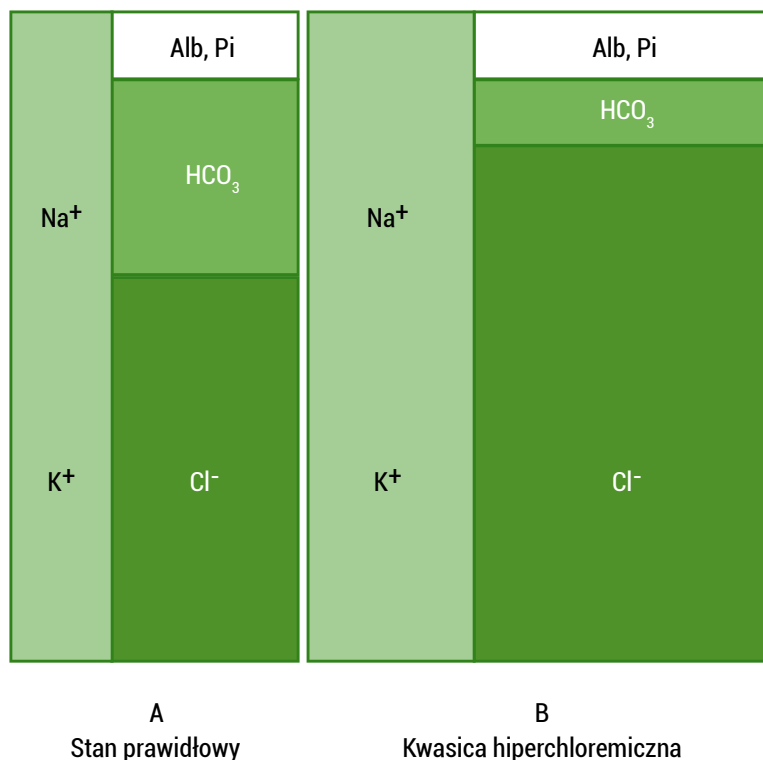
Keywords: fluid therapy, metabolic acidosis, hyperchloremia, veterinary patient.



A – roztwór obojętny: $\text{H}^+ = \text{OH}^-$

B – roztwór kwaśny: po podaniu Cl^- z dysocjacji wody powstaje więcej jonów H^+

Ryc. 2. Schemat powstawania kwasicy z „rozcieńczenia” HCO_3^- , aby poprawić czytelność schematu, pominięto obecność niezidentyfikowanych anionów XA^- (14)



który ma zamiar przetoczyć, na podstawie podawanego zawsze stężenia Na, K i Cl i zawartych w płynie anionów (21). Znając powyższe zależności, można również korygować zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej u pacjentów (tab. 1).

Z obserwacji własnych autorów wynika, że wiedza o skutkach przetaczania 0,9% NaCl nie jest wśród lekarzy weterynarii powszechna, przez co częste jest występowanie jatrogennych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej wynikających z hiperchloremii, zwłaszcza u zwierząt takich jak psy i koty. Z uwagi na to, że prawa rządzące równowagą kwasowo-zasadową są takie same u wszystkich ssaków, oraz to, że skład osocza jest praktycznie taki sam, zaburzenia opisywane u ludzi i zasady płynoterapii zapobiegające

zaburzeniom równowagi kwasowo-zasadowej można odnosić również do psów i kotów. W piśmiennictwie weterynaryjnym brak jest szczegółowych badań tego problemu. Nawet w najnowszych wytycznych dotyczących płynoterapii u psów i kotów opracowanych przez Amerykańskie Stowarzyszenie Szpitali dla Zwierząt (AAHA) i Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Kotów (AAFP) opisane są wszelkie możliwe powikłania terapii płynami, z wyjątkiem hiperchloremii i jej następstw (22).

Z praktycznego punktu widzenia aby przetoczenie płynu nie wywołało zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, najwygodniej przyjąć opisaną wyżej zasadę, że SID płynu obliczone przez lekarza powinna być możliwie najbardziej zbliżona do fizjologicznego stężenia HCO_3^- we krwi pacjenta. Oczywiście gdy HCO_3^- oznaczony będzie we krwi tętniczej, jego wartość będzie niższa (23), ale nie będzie to miało znaczenia klinicznego (tab. 2). W celu szybkiej diagnostyki zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej ocenia się stosunek Cl/Na we krwi, którego norma u ludzi wynosi 0,75–0,79. Wartości poniżej normy świadczą o zasadowicy, zaś powyżej o kwasicy (24). W przypadku gdyby lekarz weterynarii chciał szybko stwierdzić, czy jego pacjent ma zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej i czy przetoczenie płynu pogłębi ten stan, może obliczyć stosunek Cl/Na oznaczonych we krwi i przyjąć taką samą zasadę przekroczenia zakresu normy. W tabeli 2 podano zakres normy stosunku Cl/Na obliczonego na podstawie wartości referencyjnych stężenia Na i Cl we krwi psów i kotów.

Zdaniem autorów tego artykułu niezajomość zaburzeń wywołanych przetoczeniem 0,9% NaCl jest szczególnie groźna u kotów w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Intensywna płynoterapia jest bardzo ważnym elementem terapii zarówno w ostrej, jak i przewlekłej niewydolności nerek. Jak wiadomo,

Tabela 1. Wpływ SID przetaczanego płynu na pH osocza krwi (19)

| |
|--|
| SID płynu = HCO_3^- – pH osocza bez zmian |
| SID płynu > HCO_3^- – pH osocza wzrasta |
| SID płynu < HCO_3^- – pH osocza spada |

Tabela 2. Zakres normy stężenia HCO_3^- (w nawiasach podano stężenie we krwi tętniczej), jonów Na i Cl, oraz stosunku Cl/Na we krwi psów i kotów

| | Pies | Kot |
|-------------------------|---|---|
| HCO_3^- mmol/l | 20,0 ¹ (19,88 ²) | 20,0 ¹ (19,70 ³) |
| Na mmol/l | 139,1–156,5 ¹ | 143,6–156,5 ¹ |
| Cl mmol/l | 98,7–115,6 ¹ | 101,5–118,4 ¹ |
| Cl/Na | 0,70–0,73 | 0,70–0,75 |

¹ Winnicka A.: *Wartości referencyjne podstawowych badań laboratoryjnych w weterynarii*. Wydawnictwo SGGW, Warszawa, 1997, s. 44, 65, 69.

² Pomianowski A., Kuleta Z., Stopyra A., Sobiech P.: Parametry równowagi kwasowo-zasadowej i składu jonowego krwi tętniczej, żylniej i włosniczkowej. *Med. Weter.* 2004, **60**, 519–522.

³ Według badań własnych.

jej celem jest zwiększenie diurezy, która redukuje istniejącą azotemię. Przetaczany płyn zwiększa filtrację kłębuszkową (GRF), przepływ w kanalikach nerkowych i ukrwienie nerek, co powoduje spadek stężenia mocznika, kreatyniny oraz fosforanów we krwi (25). W przypadku przewlekłej niewydolności nerek zadaniem płynoterapii oprócz zmniejszenia azotemii powinno być wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i korekcja zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej (26), które muszą wystąpić z uwagi na to, że w nerkach następuje resorpcja zwrotna HCO_3^- , regeneracja HCO_3^- w procesie amoniogenezy i wytwarzanie tego związku z kwasu cytrynowego wchłanianego w kanalikach proksymalnych. Niewydolność nerek praktycznie uniemożliwia te procesy (27), zatem w jej przebiegu zawsze pojawia się kwasica metaboliczna. W przypadku infuzji płynu fizjologicznego stan ten ulegnie pogłębieniu na skutek „dołożenia” kwasicy z rozcieńczenia. Należy pamiętać również o tym, że kwasica hiperchloremiczna powoduje bardzo silny skurcz naczyń nerkowych, którego klinicznymi następstwami są obniżenie przepływu nerkowego, filtracji kłębuszkowej i dalsze uszkodzenie miąższu nerki. Wpływ hiperchloremii na krążenie nerkowe tłumaczy się wpływem chlorku na zwiększenie wrażliwości naczyń nerkowych na angiotensynę II oraz prawdopodobnie na wazopresynę i fenylefrynę (28).

W świetle dostępnych badań (1, 7, 28) można stwierdzić, że w terapii przewlekłej niewydolności nerek powinien być stosowany płyn Ringera z mleczanami, który nie powoduje zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej ze względu na niemal fizjologiczne stężenie Cl^- i zawartość mleczanów ulegających metabolizacji do HCO_3^- (28). Wykazano ponadto, że po przetoczeniu płynu Ringera z mleczanami mikcja następuje szybciej niż po infuzji 0,9% NaCl, większa jest również objętość wydalanego moczu, można więc założyć, że płyn Ringera z mleczanami jest również bardziej bezpieczny przy ewentualnym przedawkowaniu płynu, czyli przewodnieniu. Warto dodać, że w literaturze anglojęzycznej płyn ten jest często określany jako płyn Hartmanna, ponieważ w 1934 r. Alexis Hartmann zmodyfikował klasyczny płyn Ringera, dodając do niego mleczały, i dokładnie opisał jego działanie lecznicze (1).

Autorzy mają nadzieję, że prezentowany artykuł zwróci uwagę na problematykę związaną, terapią płynami, a zawarte w nim wskazówki zostaną wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej.

Písmiennictwo

- Williams E.L., Hildebrand K.L., McCormick S.A., Bedel M.J.: The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth. Analg.* 1999, **88**, 999–1003.
- Dorje P., Adhikary G., Tempe D.K.: Avoiding iatrogenic hyperchloremic acidosis—call for a new crystalloid fluid. *Anesthesiology* 2000, **92**, 625–626.
- Reid F., Lobo D.N., Williams R.N., Rowlands B.J., Allison S.P.: (Ab) normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin. Sci. (Lond)*. 2003, **104**, 17–24.
- Latta T.: Malignant cholera. Documents communicated by the Central Board of Health, London relative to the treatment of cholera by copious injection of aqueous and saline fluids into the veins. *Lancet* 1832, **18**, 270–280.
- Gilfix B.M., Bique M., Magder S.: A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J. Crit. Care* 1993, **8**, 187–197.
- Lang W., Zander R.: Prediction of dilutional acidosis based on the revised classical dilution concept for bicarbonate. *J. Appl. Physiol.* 2005, **98**, 62–71.
- Scheingraber S., Rehm M., Sehmisch C., Finsterer U.: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999, **90**, 1265–1270.
- Funk G.C., Doberer D., Heinze G., Madl C., Holzinger U., Schneeweiss B.: Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critical illness. *Anaesthesia* 2004, **59**, 1111–1115.
- Miller L.R., Waters J.H., Provost C.: Mechanism of hyperchloremic metabolic acidosis. *Anesthesiology* 1996, **84**, 482–483.
- Stewart P.A.: Modern quantitative acid-base chemistry. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1983, **61**, 1444–1461.
- Stewart P.A.: Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir. Physiol.* 1978, **33**, 9–26.
- Sławuta P., Nicpoń J., Skrzypczak P.: Contemporary approach to acid-base balance and its disorders in dogs and cats. *Pol. J. Vet. Sci.* 2010, **13**, 561–567.
- Constable P.D.: Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. *Anesth. Analg.* 2003, **96**, 919–922.
- Smuszkiewicz P., Jakiela-Sokołowska A.: Interpretacja zaburzeń kwasowo-zasadowych u chorych w oddziale intensywnej terapii. Czy tradycyjne podejście jest wystarczające? *Anestezjologia i Ratownictwo* 2011, **5**, 371–380.
- Figge J., Jabor A., Kazda A., Fencel V.: Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit. Care Med.* 1998, **26**, 1807–1810.
- Boyle M., Baldwin I.: Introduction to an alternate view of acid/base balance: the strong ion difference or Stewart approach. *Aust. Crit. Care* 2002, **15**, 14–20.
- Rehm M., Conzen P.F., Peter K., Finsterer U.: The Stewart model. „Modern” approach to the interpretation of the acid-base metabolism. *Anaesthesist* 2004, **53**, 347–357.
- Fencel V., Jabor A., Kazda A., Figge J.: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, **162**, 2246–2251.
- Smuszkiewicz P., Szrama J.: Teoretyczne podstawy płynoterapii oparte na fizykochemicznej metodzie Stewarta. *Anestezjol. Intens. Terap.* 2013, **45**, 99–105.
- Morgan T.J.: The ideal crystalloid – what is „balanced”? *Curr. Opin. Crit. Care* 2013, **19**, 299–307.
- Morgan T.J., Venkatesh B., Beindorf A., Andrew I., Hall J.: Acid-base and bio-energetics during balanced versus unbalanced normovolaemic haemodilution. *Anaesth. Intensive Care* 2007, **35**, 173–179.
- Morgan T.J., Venkatesh B., Hall J.: Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. *Intensive Care Med.* 2004, **30**, 1432–1437.
- Morgan T.J., Venkatesh B., Hall J.: Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during in vitro hemodilution. *Crit. Care Med.* 2002, **30**, 157–160.
- Davis H., Jensen T., Johnson A., Knowles P., Meyer R., Rucinsky R., Shafford H.: 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2013, **49**, 149–159.
- Finco D.R., Duncan J.R.: Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1976, **168**, 593–601.
- Quilley C.P., Lin Y.S., McGiff J.C.: Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br. J. Pharmacol.* 1993, **108**, 106–110.
- Wujtewicz M.: Fluid use in adult intensive care. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2012, **8**, 92–95.
- Hartmann A.F.: Theory and practice of parenteral fluid administration. *J. Am. Med. Assoc.* 1934, **103**, 1349–1354.

Dr Agnieszka Sikorska-Kopyłowicz,
e-mail: agnieszka.sikorska-kopylowicz@up.wroc.pl