



**ΟΡΓΑΝΩΣΗ:**

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ  
ΓΙΑ ΤΑ ΥΓΡΑ, ΤΟΥΣ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ  
ΚΑΙ ΤΗΝ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ

ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ:

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ  
ΓΝ ΚΟΜΟΤΗΝΗΣ «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ»

Υπό την αιγίδα των:

Υπουργείου Υγείας



Ελληνικής Νεφρολογικής  
Εταιρείας



4<sup>ης</sup> Υγειονομικής Περιφέρειας  
Μακεδονίας και Θράκης

ΕΤΗΣΙΟ  
ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ

# Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

13<sup>ο</sup>  
Σεμινάριο

Διαταραχές ηλεκτρολυτών  
και οξεοβασικής  
ισορροπίας

27-28 Σεπτεμβρίου  
Αμφιθέατρο «Ιδρύματος Παπανικολάου»

ΚΟΜΟΤΗΝΗ 2019

Χορηγούνται 14 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης  
από τον Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο

Βιβλίο Πρακτικών



**Ivor**<sup>®</sup>  
Bemiparin sodium

**IvorMAX**<sup>®</sup>  
Bemiparin sodium

**ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ivor 2.500 IU anti-Xa/0,2 ml ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένες σύριγγες **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Bemiparin sodium: 2.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα (ισοδύναμη με 12.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμου διαλύματος). Η δραστηριότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστηριότητας (IU) με βάση το Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ/ΤΙΜΕΣ:** IVOR 2.500 IU anti-Xa/0,2 ml BT x 10 PFSYR A.T.: 21,89 €

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ivor 3.500 IU anti-Xa/0,2 ml ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένες σύριγγες **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Bemiparin sodium: 3.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα (ισοδύναμη με 17.500 IU (anti Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμου διαλύματος). Η δραστηριότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστηριότητας (IU) με βάση το Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ/ΤΙΜΕΣ:** IVOR 3.500 IU anti-Xa/0,2 ml BT x 2 PFSYR A.T.: 7,78 € BT x 10 PFSYR A.T.: 32,70 € BT x 30 PFSYR A.T.: 120,83 €

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** IvorMAX 25.000 IU anti-Xa/ml ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένες σύριγγες **ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Bemiparin sodium: 25.000 IU (anti-Factor Xa\*) ανά ml ενέσιμου διαλύματος. Ισοδύναμη με: 5.000 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,2 ml προγεμισμένη σύριγγα, 7.500 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,3 ml προγεμισμένη σύριγγα, 10.000 IU (anti-Factor Xa) ανά 0,4 ml προγεμισμένη σύριγγα. \* Η δραστηριότητα περιγράφεται σε Διεθνείς μονάδες anti-Factor Xa δραστηριότητας (IU) με βάση το Πρώτο Διεθνές Πρότυπο Αναφοράς Ηπαρίνης Χαμηλού Μοριακού Βάρους. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ/ΤΙΜΕΣ:** IVORMAX 25.000 IU anti-Xa/ml, 5.000 IU anti-Xa/0,2 ml BTx2 PFSYR A.T.: 11,99 € 7.500 IU anti-Xa/0,3 ml BTx2 PFSYR A.T.: 16,34 € 10.000 IU anti-Xa/0,4 ml BTx2 PFSYR A.T.: 20,86 €

**ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ κατόπιν αιτήσεως.



**BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

**Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης**

**ΑΘΗΝΑ:** Οδός Τατσιού 146 71 Ν. Ερυθραιά, Τηλ.: 210 8009111

**E-Mail:** mailbox@vianex.gr • **INTERNET:** <http://www.vianex.gr>

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:** Ακάδημου 113, Κόμβος Μακρυγιάννη, Εύσομος Θεσσαλονίκης, ΤΚ 56224, Τηλ: 2310 861683

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»





## **ΒΙΒΛΙΟ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ**

**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας  
27 & 28 Σεπτεμβρίου 2019  
Αμφιθέατρο Ιδρύματος «Παπανικολάου»,  
Κομοτηνή**

**13<sup>ο</sup> Σεμινάριο:** Διαταραχές ηλεκτρολυτών  
και οξεοβασικής ισορροπίας

### **Διοργάνωση:**

Ινστιτούτο Μελέτης και Ενημέρωσης για τα Υγρά, τους  
Ηλεκτρολύτες και την Οξεοβασική Ισορροπία

### **Σε συνεργασία με:**

Νεφρολογικό Τμήμα  
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

### **Υπό την αιγίδα των:**

Υπουργείου Υγείας

Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία (logo)

4<sup>η</sup> Υγειονομική Περιφέρεια Μακεδονίας και Θράκης (logo)

**Επιμέλεια έκδοσης: Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**



Copyright

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Ηλεκτρονική σελιδοποίηση - Εκτύπωση: AltaVista, 2310 283949

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή στο σύνολο ή κατά τμήμα του παρόντος έργου, με οποιοδήποτε μέσο ή τρόπο, σύμφωνα με το Ν. 2387/1920, τα Ν.Δ. 3565/56, το Ν. 100/75 και τους λοιπούς κανόνες διεθνούς δικαίου, χωρίς την άδεια του συγγραφέα



Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής .....	9
Οργάνωση Σεμιναρίου .....	10
Ομιλητές / Προεδρεία / Σχολιαστές .....	11
<b>Στρογγυλό τραπέζι I: Δειγματοληψία αερίων - Δίαιτα και οξεοβασικές διαταραχές</b>	
<b>Προεδρείο: Κ. Σόμπολος - Φ. Παπουλίδου</b>	
Δειγματοληψία για ανάλυση αερίων αίματος. Λάθη και παραλήψεις .....	18
<b>A. Ντέμκα</b>	
Αέρια αίματος. Ποιο είναι το σωστό δείγμα; Ποια η σχέση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων δειγμάτων; .....	51
<b>X. Πλέρος</b>	
Πώς διαβάζεται το αποτέλεσμα των αερίων αίματος και ποια η σημασία της κάθε παραμέτρου που περιέχει; .....	68
<b>K. Μαυροματίδης</b>	
Δίαιτα και οξεοβασική ισορροπία. Επίπτωση της παρεντερικής διατροφής .....	69
<b>N. Καπλάνης</b>	
<b>Σχόλια - Παραδείγματα: Π. Πασαδάκης</b>	



Στρογγυλό τραπέζι II: Οξεοβασικές διαταραχές- I

Προεδρείο: Ι. Στεφανίδης - Β. Λιακόπουλος

Η σημασία των χασμάτων στην ερμηνεία των αερίων αίματος ..... 90

**Κ. Αδαμίδης**

Οξεοβασικές διαταραχές σε νόσους του γαστρεντερικού σωλήνα ..... 108

**Ο. Μπαλάφα**

Μηχανισμοί μεταβολικής οξέωσης σε υπερκαλιαιμία ..... 116

**Γ. Τουλκερίδης**

Επικίνδυνες για τη ζωή οξεοβασικές διαταραχές.

Ποια είναι η πιο επικίνδυνη; ..... 130

**Μ. Καλιεντζίδου**

Σχόλια - Παραδείγματα: Ε. Μητσόπουλος

Στρογγυλό τραπέζι III: Οξεοβασικές διαταραχές-II

Προεδρείο: Ι. Πνευματικός - Ν. Αφεντάκης

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

(οξεοβασικές διαταραχές με και χωρίς αερισμό) ..... 156

**Δ. Λαγονίδης**

Οξεοβασικές διαταραχές σε ηλικιωμένους ..... 175

**Δ.Μ. Μείμαρίδου**

Θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης

(παθοφυσιολογική προσέγγιση) ..... 197

**Ε. Κασιμάτης**

Παθοφυσιολογία, σημειολογία και αντιμετώπιση

της αναπνευστικής αλκάλωσης ..... 207

**Μ. Τσιάτσιου**

Σχόλια - Παραδείγματα: Σ. Παναγούτσος



Στρογγυλό τραπέζι IV: Διαταραχές καλίου

Προεδρείο: **Θ. Αποστόλου - Σ. Σπασία**

Ορμονική ρύθμιση της ομοιόστασης του καλίου ..... 230

**Π. Νικολόπουλος**

Ομοιόσταση του καλίου στην αιμοκάθαρση  
και την περιτοναϊκή κάθαρση ..... 243

**Π. Γεωργιανός**

Σχέση της δίαιτας υψηλού καλίου από λαχανικά και  
καλίου ορού σε αιμοκαθαίρομενους ασθενείς ..... 259

**Η. Μηνασίδης**

Θεραπεία της υπο- και υπερ-καλιαιμίας ..... 272

**Ε. Μάνου**

Σχόλια-Παραδείγματα: **Κ. Σιαμόπουλος**

Στρογγυλό τραπέζι V: Ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές

Προεδρείο: **Α. Παπαγιάννη - Φ. Χριστίδου**

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε περιόδους παρατεταμένης  
αυξημένης θερμοκρασίας περιβάλλοντος ..... 312

**Γ. Κουτρούμπας**

Ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές  
σε ασθενείς με εγκαύματα ..... 326

**Π. Κρίκη**

Νευρολογικές εκδηλώσεις της διαβητικής κετοξέωσης -  
Σημασία των οξεοβασικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών ..... 347

**Γ. Σπανός**

Επικίνδυνες για τη ζωή ηλεκτρολυτικές διαταραχές  
και η αντιμετώπισή τους ..... 366

**Ε. Φράγκου**

Σχόλια - Παραδείγματα: **Μ. Θεοδωρίδης**



Στρογγυλό τραπέζι VI: Ηλεκτρολυτικές διαταραχές  
Προεδρείο: Δ. Γούμενος - Δ. Παπαδοπούλου

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές που σχετίζονται με καρκίνους ..... 390  
**Ε. Ντουνούση**

Ιατρογενείς υπομαγνησισαιμία - Θεραπευτική χρήση του μαγνησίου .... 416  
**Κ. Κατωπόδης**

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αρρυθμιογένεση ..... 469  
**Α. Γεωργουλίδου**

Η σημασία του χλωρίου στη ζωή μας ..... 492  
**Ε. Σερταρίδου**

Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Μπαλτόπουλος

Κλινικό φροντιστήριο: Φυσιολογία της οξεοβασικής  
ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος ..... 514  
Εισηγητής: Κ. Μαυροματίδης





## Χαιρετισμός

Αγαπητές φίλες και φίλοι,

Φτάσαμε αισίως στο 13<sup>ο</sup> σεμινάριο υγρών, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, που τα τελευταία χρόνια γίνεται στην Κομοτηνή. Είναι προφανής η χαρά και η ικανοποίησή μου που θα ξανασυναντηθούμε για να συζητήσουμε αυτά που τόσα χρόνια προσπαθούμε να κάνουμε κτήμα και να τα εμπεδώσουμε, ώστε στην καθημερινότητα να προσφέρουμε στους ασθενείς μας πληρέστερη ιατρική φροντίδα. Η φετινή θεματολογία προέρχεται τόσο από τους ηλεκτρολύτες, όσο και από την οξεοβασική ισορροπία. Η επανάληψη των θεματικών ενοτήτων που γίνεται και φέτος οφείλεται σε εκπαιδευτικούς λόγους και όχι σε οτιδήποτε άλλο. Γίνεται γιατί μόνο έτσι μπορεί να εμπεδωθεί η γνώση και να αποτελέσει στη συνέχεια εφαλτήριο για εμβάθυνση, μελέτη και ολοκλήρωση.

Η προσπάθεια αυτή και φέτος ήταν πολύ μεγάλη, τόσο στην επιλογή των ομιλητών-σχολιαστών-προέδρων, όσο και στη θεματολογία. Τα κριτήρια πάντοτε είναι επιστημονικά και στοχεύουν οι κάθε είδους επιλογές στο καλύτερο αποτέλεσμα, το όπως κάθε φορά είναι στην κρίση σας, ωστόσο κάθε φορά με δικαιώνει αφού είναι αυτό που περιμένατε (όπως φαίνεται από τις κριτικές σας και τη συμμετοχή σας). Στόχος είναι τα θέματα και οι ομιλητές να αποδώσουν αυτό που περιμένει ο γιατρός που δεν είναι μνημένος σ' αυτά, αλλά και ο απόλυτος γνώστης αυτών. Είμαι και φέτος βέβαιος για την θετική έκβαση του σεμιναρίου και είμαι επίσης βέβαιος ότι θα καλύψει τις ανάγκες όλων μας.

Σας ευχαριστώ για την παρουσία σας και για την στήριξη που παρέχετε στην πολύχρονη αυτή προσπάθεια, που σαν μοναδικό στόχο της έχει την κατανόηση θεμάτων καθημερινότητας, που είναι όμως πάρα πολύ παρεξηγημένα και σας εύχομαι καλή διαμονή.

Με εκτίμηση

**Κωνσταντίνος Μαυροματίδης**

Συντονιστής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή



## **Διοργάνωση**

---

Ινστιτούτο Μελέτης και Ενημέρωσης για τα Υγρά, τους Ηλεκτρολύτες και την Οξεοβασική Ισορροπία

**Σε συνεργασία με:**

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

**Υπό την αιγίδα των:**

Υπουργείου Υγείας

Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

4η Υγειονομικής Περιφέρειας Μακεδονίας και Θράκης

## **Οργανωτική Επιτροπή:**

---

**Πρόεδρος:** Μαυροματίδης Κωνσταντίνος

**Μέλη:** Γεωργουλίδου Αναστασία  
Ρωμανίδου Γιούλια  
Μπακαλούδης Αθανάσιος  
Καλογιαννίδου Ειρήνη  
Αριστινίδου Μαρίνα  
Ζηνάπη Παναγιώτα  
Σίμογλου Λάμπρος  
Οσμάν Ναζλή  
Μεμέτ Φατμά



**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας  
Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές**

**ΑΔΑΜΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

Νεφρολόγος, Υπεύθυνος,  
Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης  
«Bionephros», Αθήνα

**ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ ΘΕΟΦΑΝΗΣ**

Συντονιστής Διευθυντής,  
Νεφρολογικό Τμήμα «Αντώνιος  
Γ. Μπίλλης», Γενικό Νοσοκομείο  
«Ο Ευαγγελισμός - Οφθαλμιατρείο  
Αθηνών - Πολυκλινική», Αθήνα

**ΑΦΕΝΤΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

τ. Διευθυντής, Νεφρολογική Κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

**ΓΕΩΡΓΙΑΝΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**

Νεφρολόγος, Ακαδημαϊκός  
Υπότροφος, Τμήμα Νεφρολογίας  
και Υπέρτασης, Α' Παθολογική  
Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο  
«ΑΧΕΠΑ» και Μονάδα Χρόνιας  
Αιμοκάθαρσης, «Θεραπευτική»,  
Θεσσαλονίκη

**ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΔΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ**

Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνής,  
Κομοτηνή

**ΓΟΥΜΕΝΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας,  
Πρόεδρος, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Πατρών, Διευθυντής  
Νεφρολογικού Τμήματος και  
Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Πατρών, Πάτρα

**ΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ ΜΑΡΙΟΣ**

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,  
Νεφρολογική Κλινική,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη



**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας  
Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές**

<b>ΚΑΛΙΕΝΤΖΙΔΟΥ ΜΑΡΙΑ</b>	Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα
<b>ΚΑΠΛΑΝΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β' , Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Άγιος Ανδρέας», Πάτρα
<b>ΚΑΣΙΜΑΤΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη
<b>ΚΑΤΩΠΟΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ</b>	Συντονιστής Διευθυντής, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα
<b>ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Αχιλλοπούλειο», Βόλος
<b>ΚΡΙΚΗ ΠΕΛΑΓΙΑ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Αλεξανδρούπολη
<b>ΛΑΓΟΝΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ</b>	Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Γιαννιτών, Γιαννισά
<b>ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη



**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας  
Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές**

<b>ΜΑΝΟΥ ΕΛΕΝΗ</b>	Νεφρολόγος, Διευθύντρια, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
<b>ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Συντονιστής Διευθυντής, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Κομοτηνή
<b>ΜΕΙΜΑΡΙΔΟΥ ΔΑΦΝΗ-ΜΑΡΙΑ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς, Κιλκίς
<b>ΜΗΝΑΣΙΔΗΣ ΗΛΙΑΣ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογίας, 424 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Εκπαιδεύσεως, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη
<b>ΜΗΤΣΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
<b>ΜΠΑΛΑΦΑ ΟΛΓΑ</b>	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
<b>ΜΠΑΛΤΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ</b>	Ομότιμος Καθηγητής Εντατικολογίας- Πνευμονολογίας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
<b>ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ ΠΕΤΡΟΣ</b>	Νεφρολόγος, Διευθυντής, Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Αθήνα
<b>ΝΤΕΜΚΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ</b>	Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια, Νοσοκομείο «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη



**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας  
Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές**

**ΝΤΟΥΝΟΥΣΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**

Επίκουρος Καθηγήτρια  
Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,  
Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

**ΠΑΝΑΓΟΥΤΣΟΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ**

Καθηγητής Νεφρολογίας,  
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική  
Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο  
Θράκης, Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,  
Αλεξανδρούπολη

**ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ**

Καθηγήτρια Νεφρολογίας, Τμήμα  
Ιατρικής, Σχολή Επιστημών  
Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλονίκης, Διευθύντρια  
Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό  
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

**ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΔΩΡΟΘΕΑ**

Διευθύντρια Νεφρολογίας,  
Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»,  
Θεσσαλονίκη

**ΠΑΠΟΥΛΙΔΟΥ ΦΑΝΗ**

Διευθύντρια Νεφρολογίας,  
Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής,  
Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα

**ΠΑΣΑΔΑΚΗΣ ΠΛΟΥΜΗΣ**

Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα  
Ιατρικής, Κοσμήτωρ Επιστημών  
Υγείας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο  
Θράκης, Γενικό Νοσοκομείο Έβρου,  
Αλεξανδρούπολη

**ΠΛΕΡΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β', Μονάδα  
Εντατικής Θεραπείας, Γενικό  
Νοσοκομείο Χανίων, Κρήτη



**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας  
Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές**

**ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας,  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,  
Διευθυντής, Μονάδα Εντατικής  
Θεραπείας, Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,  
Αλεξανδρούπολη

**ΣΕΡΤΑΡΙΔΟΥ ΕΛΕΝΗ**

Επιμελήτρια Α', Μονάδα Εντατικής  
Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης,  
Αλεξανδρούπολη

**ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας  
-Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή  
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων, Ιωάννινα

**ΣΟΜΠΟΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**

Νεφρολόγος, τ. Συντονιστής  
Διευθυντής Νεφρολογικό  
Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο  
«Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

**ΣΠΑΪΑ ΣΟΦΙΑ**

Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη

**ΣΠΑΝΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β',  
Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό  
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

**ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

Καθηγητής Παθολογίας -  
Νεφρολογίας, Διευθυντής,  
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική  
Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο Λάρισας, Κοσμήτωρ  
Σχολής Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΤΟΥΛΚΕΡΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

Νεφρολόγος, Επιμελητής, Γενικό  
Νοσοκομείο Πάφου, Κύπρος



**Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο  
Υγρών, Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας  
Ομιλητές - Προεδρεία - Σχολιαστές**

**ΤΣΙΑΤΣΙΟΥ ΜΑΡΙΑ**

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β',  
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό  
Νοσοκομείο Χαλκιδικής, Χαλκιδική

**ΦΡΑΓΚΟΥ ΕΛΕΝΗ**

Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο  
Λεμεσού, Κύπρος και ίδρυμα  
Ιατροβιολογικών Έρευνών Ακαδημίας  
Αθηνών, Αθήνα

**ΧΡΙΣΤΙΔΟΥ ΦΩΤΕΙΝΗ**

Νεφρολόγος, Συντονίστρια  
Διευθύντρια, Μονάδας Τεχνητού  
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο  
Χαλκιδικής, Χαλκιδική



**Στρογγυλό τραπέζι I: Δειγματοληψία αερίων - Δίαιτα και οξεοβασικές διαταραχές**

**Προεδρείο: Κ. Σόμπολος - Φ. Παπουλίδου**

Δειγματοληψία για ανάλυση αερίων αίματος. Λάθη και παραλήψεις

**A. Ντέμκα**

Αέρια αίματος. Ποιο είναι το σωστό δείγμα; Ποια η σχέση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων δειγμάτων;

**X. Πλέρος**

Πώς διαβάζεται το αποτέλεσμα των αερίων αίματος και ποια η σημασία της κάθε παραμέτρου που περιέχει;

**K. Μαυροματίδης**

Δίαιτα και οξεοβασική ισορροπία. Επίπτωση της παρεντερικής διατροφής

**N. Καπλάνης**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Π. Πασαδάκης**

# Δειγματοληψία για ανάλυση αερίων αίματος. Λάθη και παραλήψεις

**Αλεξάνδρα Ντέμκα, MD**

*MSc Ιατρική Ερευνητική Μεθοδολογία*

*MSc in Nanoscience and Nanotechnology*

*Επικουρική Νεφρολόγος ΓΝ «Άγιος Παύλος» Θεσσαλονίκης*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Προ-αναλυτική φάση
3. Παράγοντες που επηρεάζουν το pH, την  $pCO_2$  και την  $pO_2$ 
  - 3.1. Επιλογή κατάλληλης εξέτασης
  - 3.2. Προετοιμασία ασθενούς
  - 3.2. Τύπος δείγματος αίματος
  - 3.3. Συλλογή δείγματος
  - 3.4. Μεταφορά δείγματος
4. Οδηγίες καλής κλινικής πρακτικής
5. Σύνοψη
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας απαιτεί δύο καθήκοντα: πρώτον, την αξιόπιστη μέτρηση μεταβλητών, όπως οξέων και βάσεων, στο αίμα και δεύτερον, τη σωστή ερμηνεία των δεδομένων αυτών, σε σχέση με την κλινική κατάσταση του ασθενούς

- Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί ευρεία συναίνεση ως προς την ανάγκη διασφάλισης της ποιότητας και της ασφάλειας όλων των φάσεων/διαδικασιών, δεδομένου ότι επηρεάζει έντονα την ποιότητα των εργαστηριακών πληροφοριών

- Η πολύπλοκη διαδικασία των εργαστηριακών εξετάσεων περιλαμβάνει συνολικά τρεις φάσεις: 1) την προ-αναλυτική φάση (δηλαδή τη συλλογή των δειγμάτων, τον χειρισμό και τη μεταφορά τους), 2) την αναλυτική φάση (ανάλυση δειγμάτων στο εργαστήριο) και 3) την μετα-αναλυτική φάση (δηλαδή την ερμηνεία του αποτελέσματος των εξετάσεων στη διαχείριση του ασθενούς)

- Λάθος μπορεί να συμβεί και στις τρεις φάσεις, αλλά έχει αποδειχτεί ότι η προ-αναλυτική φάση είναι ιδιαίτερα επιρρεπής και τα λάθη αυτά αντιπροσωπεύουν μέχρι και το 70% όλων των λαθών της διαδικασίας ανάλυσης αερίων αίματος των ασθενών

- Παράγοντες που επηρεάζουν την προ-αναλυτική φάση είναι: 1) η επιλογή κατάλληλης εξέτασης, 2) η προετοιμασία του ασθενούς, 2) το είδος δείγματος αίματος (αρτηριακό, φλεβικό και τριχοειδικό), 3) η συλλογή δειγμάτων (αναερόβια τεχνική, σύριγγα πλαστική ή γυάλινη, αντιπηκτική αγωγή), 4) η διαχείριση και μεταφορά δειγμάτων (επίδραση του χρόνου μεταξύ της δειγματοληψίας και της ανάλυσης, θερμοκρασία του δείγματος κατά τη μεταφορά, τρόπος μεταφοράς)

- Τα περισσότερα διαγνωστικά λάθη που σχετίζονται με το εργαστήριο οφείλονται σε λάθη στις «εξω-αναλυτικές» φάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μη κατάλληλης αιτούμενης εξέτασης ή/και της ερμηνείας των αποτελεσμάτων

- Η δειγματοληψία του αρτηριακού αίματος είναι επώδυνη και μπορεί να οδηγήσει σε πόνο/άγχος που προκαλεί υπεραερισμό και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει ψευδώς μειωμένη τιμή  $pCO_2$

- Είναι σημαντικό η δειγματοληψία να πραγματοποιείται μετά από μία περίοδο σταθεροποίησης που ακολουθεί την εισαγωγή ή την αλλαγή δόσης αυτών των παρεμβάσεων

- Το φλεβικό αίμα που λαμβάνεται, είτε από περιφερειακή φλέβα, είτε από κεντρική φλεβική γραμμή μπορεί να αποτελέσει μία αποδεκτή εναλλακτική λύση για το  $pH$  και την  $pCO_2$  (δηλαδή της οξεοβασικής κατάστασης και όχι της οξυγόνωσης του ασθενή)

- Εάν απαιτείται επαναλαμβανόμενη δειγματοληψία (λ.χ. περισσότερες από τέσσερις σε 24 ώρες), οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιούν τις θέσεις παρακέντησης εκ περιτροπής (λ.χ. δεξιά και αριστερή κερκιδική) ή να εξετάζουν το ενδεχόμενο τοποθέτησης ενός καθετήρα

- Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε παρακέντηση της κερκιδικής ή της ραχιαίας του ποδός αρτηρίας πρέπει να αξιολογείται η παράπλευρη κυκλοφορία. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται πιθανή βλάβη στους ασθενείς με μικρή παράπλευρη κυκλοφορία και συνεπώς αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής επιπλοκής

- Για να διατηρηθεί η  $in\ vitro$  τιμή της  $pO_2$  και σε μικρότερο βαθμό του  $pH$  και της  $pCO_2$ , είναι σημαντικό το αίμα να λαμβάνεται και να μεταφέρεται χωρίς έκθεσή του στον αέρα (δηλαδή αναερόβια)

- Μετακίνηση οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα κατά μήκος του τοιχώματος της πλαστικής σύριγγας στο δείγμα αίματος μπορεί να προκαλέσει μία εξαρτώμενη στο χρόνο και τη θερμοκρασία αύξηση της  $pO_2$

- Για λόγους ασφαλείας και ευκολίας, εμπορικά διαθέσιμες πλαστικές σύριγγες ειδικά σχεδιασμένες για τον προσδιορισμό αερίων αίματος είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες, συγκριτικά με τις γυάλινες

- Τα διαλύματα υγρής ηπαρίνης, όταν χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτική αγωγή στα δείγματα αερίων αίματος, καλύτερα να αποφεύγονται, επειδή η χρήση τους σχετίζεται με τον κίνδυνο υπερβολικής αραίωσης του δείγματος, που μπορεί λανθασμένα να προκαλέσει χαμηλές τιμές της  $pCO_2$

- Η συνιστώμενη εναλλακτική λύση είναι η αποξηραμένη (λυοφιλοποιημένη) ηλεκτρολυτικά ουδέτερη ηπαρίνη που υπάρχει στις εμπορικά διαθέσιμες πλαστικές σύριγγες αερίων αίματος

- Η ανεπαρκής αντιπηξία λόγω κακής ανάμιξης του δείγματος παραμένει ο κυριότερος λόγος για την απόρριψη των δειγμάτων αερίων αίματος

- Οι μεταβολές στο χρώμα του δέρματος των άκρων, η έλλειψη σφυγμού και η περιφερική ψυχρότητα μπορεί να παρατηρηθούν σε ισχαιμική βλάβη

- Παρόλο που δεν έχει αποδειχτεί, η εναλλαγή των θέσεων παρακέντησης και η σταθερή πίεση για τουλάχιστον 5 min μετά από κάθε παρακέντηση θεωρείται ότι μειώνουν τον κίνδυνο αυτών των επιπλοκών

- Τα αιμοσφαίρια συνεχίζουν να μεταβολίζουν τη γλυκόζη μετά τη δειγματοληψία, με αποτέλεσμα μία *in vitro* χρόνο-εξαρτώμενη ψευδή μείωση της  $pO_2$  και αύξηση της  $pCO_2$

- Αν το αίμα ληφθεί σε πλαστική σύριγγα θα πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου και να αναλύεται μέσα σε 15 min εάν απαιτείται η  $pO_2$ , διαφορετικά μέσα σε 30 min

- Αν το αίμα δεν μπορεί να αναλυθεί μέσα σε 30 min, θα πρέπει να λαμβάνεται σε γυάλινη σύριγγα, να τοποθετείται σε παγωμένο νερό (τριμμένο πάγο) για μείωση της θερμοκρασίας του δείγματος και συνεπώς της *in vitro* γλυκόλυσης. Το δείγμα θα πρέπει να αναλυθεί μέσα σε 60 min από τη συλλογή

- Για τους ασθενείς με μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα ο ρυθμός της *in vitro* γλυκόλυσης και ο ακόλουθος ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου είναι τόσο υψηλοί που οδηγούν σε ψευδώς χαμηλή  $pO_2$ , εκτός εάν το αίμα αναλυθεί άμεσα (δηλαδή στο κρεβάτι του ασθενούς)

## 1. Εισαγωγή

Η αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας αρχίζει με την ακριβή διάγνωση, μία διαδικασία που απαιτεί:

- την αξιόπιστη μέτρηση μεταβλητών, όπως οξέων και βάσεων, στο αίμα, ένα πολύπλοκο υγρό που περιέχει πολλά ιόντα και ρυθμιστικά διαλύματα και
- τη σωστή ερμηνεία των δεδομένων αυτών, σε σχέση με την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Το ιστορικό, η φυσική εξέταση, οι επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις και τέλος η απεικόνιση, ανάλογα με την περίπτωση, βοηθούν τον κλινικό γιατρό να εντοπίσει τη συγκεκριμένη αιτία διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας και από τις πληροφορίες αυτές να κάνει την κατάλληλη παρέμβαση.

Οι προδιαγραφές ποιότητας, που συχνά αναφέρονται ως κριτήρια απόδοσης μιας τεχνικής, αντιπροσωπεύουν το επίπεδο που απαιτείται για τη διευκόλυνση στη λήψη κλινικών αποφάσεων<sup>(1)</sup>. Έχουν εκδοθεί αρκετές οδηγίες για τον καθορισμό των προδιαγραφών ποιότητας τα τελευταία 40 χρόνια, που περικλείουν θεμελιώδη κριτήρια σχετικά με τη μέτρηση, τη διασφάλιση και τη μεγιστοποίηση της αξιοπιστίας των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, κατά τη διάσκεψη της Στοκχόλμης, παρουσιάστηκε διεξοδικά η επιρροή των ποιοτικών προδιαγραφών από τους λεγόμενους «προ-αναλυτικούς παράγοντες», υπογραμμίζοντας ότι «παρά την

τεκμηριωμένη ποιότητα της αναλυτικής διαδικασίας, τα αποτελέσματα είναι συχνά μη αξιόπιστα εξαιτίας ασυμφωνίας τους με την υπάρχουσα κλινική κατάσταση ή τα προηγούμενα αποτελέσματα του ασθενούς»<sup>(2)</sup>. Όταν αυτές οι περιπτώσεις αναλύθηκαν στο πλαίσιο διασφάλισης της ποιότητας, αποδείχτηκε ότι τα μη «αναλυτικά» σφάλματα εξήγησαν πάνω από το 60% των περιπτώσεων, από τις οποίες πάνω από το 50% συμβαίνουν στην προ-αναλυτική φάση<sup>(3)</sup>.

Η πολύπλοκη διαδικασία των εργαστηριακών εξετάσεων και δοκιμασιών του αίματος του ασθενή περιλαμβάνει συνοπτικά τρεις φάσεις:

- την προ-αναλυτική (δηλαδή τη συλλογή των δειγμάτων, το χειρισμό και τη μεταφορά τους),
- την αναλυτική (ανάλυση δειγμάτων στο εργαστήριο) και
- την μετα-αναλυτική (δηλαδή τη μετάδοση και ερμηνεία του αποτελέσματος των εξετάσεων ως κλινική απάντηση στη διαχείριση του ασθενούς)<sup>(4)</sup>.

Τα τελευταία χρόνια έχουν συσσωρευτεί όλο και περισσότερα στοιχεία σχετικά με τα λάθη της προ-αναλυτικής φάσης, την ευαισθησία τους και τον αντίκτυπό τους στη συνολική ποιότητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Η επίτευξη συναίνεσης για τον ολοκληρωμένο ορισμό των σφαλμάτων στις εργαστηριακές δοκιμασίες, αποτέλεσε ορόσημο στην προσπάθεια μείωσης των λαθών και βελτίωσης της ασφάλειας των ασθενών στην εργαστηριακή ιατρική<sup>(5)</sup>. Σύμφωνα με αυτή την έννοια, όλες οι φάσεις και οι δραστηριότητες του κύκλου των εργαστηριακών δοκιμασιών θα πρέπει να αξιολογούνται, να παρακολουθούνται και να βελτιώνονται, προκειμένου να μειώνονται τα λάθη και συνεπώς, να βελτιώνεται η παρεχόμενη ποιότητα φροντίδας των ασθενών. Τα περισσότερα διαγνωστικά λάθη που σχετίζονται με το εργαστήριο οφείλονται σε λάθη στις «εξω-αναλυτικές» φάσεις, συμπεριλαμβανομένης της μη κατάλληλης αιτούμενης εξέτασης ή/και της ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να εξετάζεται κάθε άμεση ή έμμεση αρνητική συνέπεια που σχετίζεται με την εργαστηριακή εξέταση, ανεξάρτητα αν το βήμα που εμπλέκεται οφείλεται σε λάθος του εργαστηρίου (λ.χ. σφάλμα βαθμονόμησης) ή όχι (λ.χ. λάθος επιλογή εξέτασης, λάθος στην ταυτοποίηση του ασθενούς ή/και στη λήψη αίματος).

Το κεφάλαιο αυτό επικεντρώνεται στα λάθη της προ-αναλυτικής φάσης και στους τρόπους αποφυγής τους, που αφορούν τις παραδοσιακές παραμέτρους στην ανάλυση των αερίων αίματος και χρησιμοποιούνται για την

αξιολόγηση της οξεοβασικής κατάστασης και την κατάσταση οξυγόνωσης του ασθενή, δηλαδή pH, pCO<sub>2</sub> και pO<sub>2</sub>. Έτσι, θα αναλυθούν οι παράγοντες κατά τη διάρκεια της προ-αναλυτικής φάσης οποιουδήποτε εργαστηρίου, ανεξάρτητα από τον τρόπο ανάλυσης ή την αναλυόμενη ουσία, που θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την διατήρηση των in vivo τιμών των pH, pCO<sub>2</sub> και pO<sub>2</sub><sup>(6,7)</sup>.

## 2. Προαναλυτική φάση (pre-analytical phase)

Η προαναλυτική φάση των εξετάσεων αίματος των ασθενών είναι μία διαδικασία που αρχίζει με την παραγγελία τους από τον κλινικό γιατρό και περιλαμβάνει όλα τα επόμενα βήματα μέχρι το σημείο που το δείγμα (είτε ολικό αίμα, είτε πλάσμα ή ορός) είναι έτοιμο για ανάλυση. Κάθε ένα από αυτά τα προ-αναλυτικά βήματα σχετίζεται με πιθανότητες σφαλμάτων, όπως συνοψίζονται στην εικόνα 1.

Προ-αναλυτικό βήμα	Πιθανά λάθη
1. Επιλογή εξέτασης	Λάθος στην επιλογή εξέτασης <sup>(9)</sup>
2. Ταυτοποίηση ασθενούς	Λάθος στην ταυτοποίηση του ασθενή <sup>(10,11)</sup>
3. Προετοιμασία ασθενούς	Ανεπαρκής προετοιμασία του ασθενή
4. Δειγματοληψία	Κακή τεχνική στη συλλογή αίματος (αιμόλυση) <sup>(12)</sup> Συλλογή λάθους δείγματος ή δείγμα που συλλέχθηκε σε λάθος τύπο σωλήνα Ανεπαρκής ανάμιξη του δείγματος με χημικές ουσίες (αντιπηκτικό, συντηρητικό) στο σωληνάριο συλλογής Μη ακριβής επισήμανση του σωλήνα συλλογής <sup>(10,11)</sup>
5. Μεταφορά δείγματος	Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ακεραιότητα του δείγματος ή/και τη διατήρηση της in vivo συγκέντρωσης της αναλυόμενης ουσίας είναι: • η μεταφορά του δείγματος (χρονικά, τρόπος) • η θερμοκρασία
6. Παραλαβή δειγμάτων και προετοιμασία για ανάλυση στο εργαστήριο	

**Εικόνα 1:** Προ-αναλυτικά βήματα και πιθανά σφάλματα

Συχνά τα βήματα 1-5 λαμβάνονται υπόψη ξεχωριστά από το βήμα 6, επειδή τα βήματα 1-5 (προ-αναλυτική φάση) εκτελούνται εκτός του εργαστηρίου και σε μεγάλο βαθμό από μη εξειδικευμένο προσωπικό του εργαστηρίου, ενώ το βήμα 6 (αναλυτική φάση) πραγματοποιείται εντός του εργαστηρίου και αποκλειστικά από το προσωπικό του. Μελέτη έχει δείξει

ότι τα λάθη εμφανίζονται πολύ πιο συχνά στην προ-αναλυτική απ' όση στην αναλυτική φάση<sup>(13)</sup>.

### 3. Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν το pH, την pCO<sub>2</sub> και την pO<sub>2</sub> κατά την προ-αναλυτική φάση

Το αρτηριακό αέριο αίματος (arterial blood gas, ABG) είναι μία δοκιμασία που μετρά τη μερική πίεση του οξυγόνου (PaO<sub>2</sub>), του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO<sub>2</sub>), την οξύτητα (pH), τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης (SaO<sub>2</sub>) και τη συγκέντρωση διπτανθρακικών (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) στο αρτηριακό αίμα. Ορισμένοι αναλυτές αερίων αίματος μετρούν επίσης τα επίπεδα της μεθαιμοσφαιρίνης, της καρβοξυαιμοσφαιρίνης και της αιμοσφαιρίνης. Αυτές οι πληροφορίες είναι ζωτικής σημασίας για ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, με αναπνευστικά ή μεταβολικά νοσήματα.

Ο βασικός στόχος της προ-αναλυτικής φάσης είναι να διατηρούνται οι in vivo τιμές των pH, pCO<sub>2</sub> και pO<sub>2</sub>, έτσι ώστε οι μετρούμενες τιμές να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την οξεοβασική ισορροπία και την κατάσταση οξυγόνωσης του ασθενούς κατά τη στιγμή της δειγματοληψίας. Για το σκοπό αυτό, θα συζητηθούν οι ακόλουθοι παράγοντες που επηρεάζουν την προ-αναλυτική φάση, όπως συνοψίζονται στην εικόνα 2.

Παράγοντες που επηρεάζουν την προ-αναλυτική φάση
Επιλογή κατάλληλης εξέτασης
Προετοιμασία του ασθενούς
Είδος δείγματος αίματος (αρτηριακό, φλεβικό και τριχοειδικό)
Συλλογή δειγμάτων
- Αναερόβια τεχνική
- Σύριγγα πλαστικής ή γυάλινης
- Αντιπηκτική αγωγή
Διαχείριση και μεταφορά δειγμάτων
- Επίδραση του χρόνου μεταξύ της δειγματοληψίας και της ανάλυσης
- Θερμοκρασία δείγματος κατά τη μεταφορά
- Τρόπος μεταφοράς

*Εικόνα 2: Παράγοντες που επηρεάζουν την προ-αναλυτική φάση*

#### 3.1. Επιλογή κατάλληλης εξέτασης

Τα περισσότερα διαγνωστικά λάθη που σχετίζονται με το εργαστήριο οφείλονται σε λάθη στις «εξω-αναλυτικές» φάσεις, συμπεριλαμβανομένης

της μη κατάλληλης αιτούμενης εξέτασης ή/και της ερμηνείας των αποτελεσμάτων. Τα αέρια αίματος λαμβάνονται για τους εξής λόγους, όπως συνοψίζονται στην εικόνα 3<sup>(14)</sup>.

<b>Ενδείξεις λήψης αερίων αίματος</b>
1. Ταυτοποίηση και παρακολούθηση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας
2. Μέτρηση των μερικών πιέσεων οξυγόνου (PaO <sub>2</sub> ) και διοξειδίου του άνθρακα (PaCO <sub>2</sub> )
3. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στις θεραπευτικές παρεμβάσεις (λ.χ. ινσουλίνη σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση)
4. Ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των επιπέδων μη φυσιολογικών αιμοσφαιρινών (λ.χ. καρβοξυαιμοσφαιρίνη και μεθαιμοσφαιρίνη)
5. Επείγουσα λήψη δείγματος αίματος σε οξεία κατάσταση όταν δεν είναι εφικτή η λήψη φλεβικού αίματος (οι περισσότερες εξετάσεις μπορούν να εκτελεστούν από αρτηριακό δείγμα)

*Εικόνα 3: Ενδείξεις λήψης αερίων αίματος*

Ενώ οι απόλυτες αντενδείξεις για τη δειγματοληψία συνοψίζονται στην εικόνα 4<sup>(14)</sup>.

<b>Απόλυτες αντενδείξεις δειγματοληψίας</b>
1. Μη φυσιολογική δοκιμασία Allen
2. Τοπική λοίμωξη, θρόμβος ή αλλαγή της ανατομίας στο σημείο παρακέντησης (λ.χ. προηγούμενες χειρουργικές επεμβάσεις, συγγενείς ή επίκτητες δυσπλασίες, εγκαύματα, ανεύρυσμα, stent, αρτηριοφλεβικό συρίγγιο, αγγειακό μόσχευμα)
3. Σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσος της αρτηρίας που επιλέγεται για παρακέντηση
4. Ενεργό σύνδρομο Raynaud

*Εικόνα 4: Απόλυτες αντενδείξεις λήψης αερίων αίματος*

Εάν υπάρχει αντένδειξη, σε πολλές περιπτώσεις πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θέση παρακέντησης ή η λήψη φλεβικού αίματος.

**Λάθη και παραλήψεις 1. Σχετικές ενδείξεις και αντενδείξεις.** Η θεραπευτική αντιπηξία και η έγχυση θρομβολυτικών παραγόντων (λ.χ. κατά τη διάρκεια της έγχυσης στρεπτοκινάσης ή ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου) είναι σχετικές αντενδείξεις για παρακέντηση και απόλυτες αντενδείξεις για την εισαγωγή αρτηριακού καθετήρα. Παρότι δεν έχει προταθεί κάποια κατευθυντήρια οδηγία, προτείνεται να αποφεύγονται επαναλαμβανόμενες αρτηριακές παρακεντήσεις όταν ο Διεθνής φυσιολογοποιημένος λόγος (INR) είναι  $\geq 3$  ή/και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης είναι  $>100$  sec. Ακόμη, μπορεί να γίνει παρακέντηση και καθετηρι-



ασμός σε ασθενείς με θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων  $>50 \times 10^9/L$ , αλλά γενικά αποφεύγεται σε άτομα με τιμή  $\leq 30 \times 10^9/L$ . Για τιμές μεταξύ 30 και  $50 \times 10^9/L$ , πραγματοποιείται παρακέντηση, όταν είναι απαραίτητο, με αυξημένο χρόνο συμπίεσης. Αριθμός αιμοπεταλίων  $<50 \times 10^9/L$  είναι γενικά αντένδειξη για εισαγωγή αρτηριακού καθετήρα.

Ιστορικό νόσου Raynaud ή νόσος Raynaud χωρίς ενεργό σπασμό, καθώς και ενδείξεις κακής περιφερικής διάχυσης (λ.χ. κυάνωση), αποτελούν σχετικές αντενδείξεις για τη λήψη αίματος από την κερκιδική αρτηρία.

Η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή δεν αποτελεί αντένδειξη για την παρακέντηση αρτηριών, αν και ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος, αλλά είναι σχετική αντένδειξη για την εισαγωγή ηπαρινισμένου καθετήρα. Η παρατεταμένη συμπίεση των αγγείων είναι κατάλληλη σ' αυτούς τους ασθενείς. Η λήψη ασπιρίνης ή άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων (λ.χ. κλοπιδογρέλης) δεν αποτελούν αντένδειξη για τη λήψη αρτηριακού αίματος στις περισσότερες περιπτώσεις.

### **3.2. Προετοιμασία του ασθενούς**

Ο χρυσός κανόνας (gold standard) για τη μέτρηση των pH,  $pCO_2$  και  $pO_2$  είναι το αρτηριακό αίμα<sup>(15)</sup>. Η δειγματοληψία του αρτηριακού αίματος είναι επώδυνη και μπορεί να οδηγήσει σε πόνο/άγχος που προκαλεί υπεραερισμό και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει ψευδώς μειωμένη τιμή της  $pCO_2$ . Ένας ήρεμος και καθησυχαστικός τρόπος προσέγγισης κατά την προετοιμασία του ασθενούς, μαζί με την εφαρμογή τοπικού αναισθητικού<sup>(16)</sup> ενδέχεται να μειώσουν την επίδραση στην  $pCO_2$ .

Η δειγματοληψία μπορεί να είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς που δεν συνεργάζονται ή στους οποίους ο σφυγμός διαπιστώνεται δύσκολα (λ.χ. καταπληξία, έγχυση αγγειοδιασταλτικών, αρτηριοσκλήρωση από νεφροπάθεια τελικού σταδίου, ασβεστοποίηση του αγγειακού τοιχώματος). Δυσκολίες μπορεί επίσης να προκύψουν όταν ο ασθενής δεν μπορεί να τοποθετηθεί κατάλληλα (λ.χ. δεν μπορεί να επεκτείνει πλήρως τους καρπούς, εξαιτίας τρόμου ή παραμορφώσεων των αρθρώσεων), σε παχύσαρκους ή οιδηματώδεις ασθενείς με μεγάλες ποσότητες υποδόριου ιστού, που μπορεί να συγκαλύψουν τα συνηθισμένα ανατομικά σημεία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, ο υπέρηχος μπορεί να είναι χρήσιμος για να εντοπίσει την αρτηρία και να μειώσει τις πιθανές επιπλοκές της επαναλαμβανόμενης πα-

ρακέντησης και του επακόλουθου τραυματισμού του αγγείου στόχου.

**Λάθη και παραλήψεις 2. Αλλαγή κατάστασης οξυγόνωσης.** Επειδή η χορήγηση οξυγόνου και ο μηχανικός αερισμός επηρεάζουν τις μετρούμενες τιμές, είναι σημαντικό η δειγματοληψία να πραγματοποιείται μετά από μία περίοδο σταθεροποίησης που ακολουθεί την εισαγωγή ή την αλλαγή δόσης αυτών των παρεμβάσεων. Οι οδηγίες<sup>(15)</sup> προτείνουν η σταθερή κατάσταση να διαρκεί 20-30 min, αλλά τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης<sup>(17)</sup> έδειξαν ότι καθυστέρηση για 15 min είναι αρκετή για να εξασφαλιστεί σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση οξυγόνου ή αλλαγή της χορηγούμενης δόσης τους.

### 3.3. Τύπος δείγματος αίματος

Αν και το αρτηριακό αποτελεί τον χρυσό κανόνα για τη μέτρηση των pH, pCO<sub>2</sub> και pO<sub>2</sub>, το φλεβικό αίμα που λαμβάνεται, είτε από περιφερειακή φλέβα, είτε από κεντρική φλεβική γραμμή μπορεί να αποτελέσει μία αποδεκτή εναλλακτική λύση, για το pH και την pCO<sub>2</sub> (δηλαδή την οξεοβασική κατάσταση και όχι την οξυγόνωση του ασθενή).

Μία μελέτη έδειξε ότι η αρτηριοφλεβική διαφορά για τους αναλυτές αερίων αίματος είναι μικρή, έτσι ώστε να είναι δυνατή η πρόβλεψη, με κλινικά αποδεκτό βαθμό ακρίβειας, του αρτηριακού pH και pCO<sub>2</sub> από το μετρούμενο φλεβικό pH και pCO<sub>2</sub><sup>(18)</sup>. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση<sup>(19)</sup> 18 μελετών που εξέτασε την εγκυρότητα της χρήσης φλεβικού αίματος, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το φλεβικό αίμα ήταν κατάλληλο για τη μέτρηση του pH, αλλά λιγότερο κατάλληλο για τη μέτρηση της pCO<sub>2</sub>.

Το τριχοειδικό αίμα συλλέγεται από τα ακροδάκτυλα, την πτέρνα ή το λοβίο του αυτιού και είναι αποδεκτό εναλλακτικό δείγμα, εάν απαιτούνται το pH και η pCO<sub>2</sub><sup>(20,21)</sup>.

**\*Λάθη και παραλήψεις 3. Είδος αίματος.** Παρόλο που υποστηρίζεται ότι, τόσο τα φλεβικά, όσο και τα τριχοειδικά δείγματα αποτελούν εναλλακτικές λύσεις του αρτηριακού δείγματος για μέτρηση του pH και της pCO<sub>2</sub>, υπάρχει καθολική συμφωνία ότι και τα δύο δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της οξυγόνωσης του αίματος (pO<sub>2</sub>). Η αρτηριοφλεβική διαφορά για την pO<sub>2</sub> είναι μεγάλη και μεταβλητή<sup>(13)</sup> και εάν απαιτείται προσδιορισμός της, το αρτηριακό αίμα είναι το μόνο αποδεκτό δείγμα.

### 3.4. Συλλογή δειγμάτων

**Δειγματοληψία** Αρτηριακό αίμα απαιτείται για τα αέρια αίματος. Μπορεί να ληφθεί με διαδερμική διάτρηση της αρτηρίας ή από έναν ήδη υπάρχοντα αρτηριακό καθετήρα. Συνήθως δεν απαιτείται γραπτή συγκατάθεση για τη παρακέντηση με αρτηριακή βελόνα, αλλά απαιτείται για την εισαγωγή ενός καθετήρα (στο εξωτερικό, λ.χ. στις ΗΠΑ). Ωστόσο, οι κίνδυνοι και τα οφέλη κάθε διαδικασίας πρέπει να εξηγούνται στον ασθενή.

Ο υπερηχογράφος δεν χρησιμοποιείται συνήθως, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για άμεση πρόσβαση όταν η δειγματοληψία με την τυπική προσέγγιση ήταν ανεπιτυχής ή δεν είναι εφικτή (λ.χ. αδύναμος σφυγμός, παχύσαρκοι ασθενείς). Η πρόσβαση με οδηγό υπερήχων μπορεί να αυξήσει την ικανότητα του γιατρού να εισέλθει στο αγγείο και να ελαχιστοποιήσει τον τραυματισμό της αρτηρίας και των γειτονικών νεύρων και φλεβών.

**Λάθη και παραλήψεις 4. Συχνότητα** Η αρτηριακή παρακέντηση με βελόνα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε φορά όταν δεν υπάρχει αρτηριακός καθετήρας. Έτσι, είναι κατάλληλο για ασθενείς που έχουν την ανάγκη περιορισμένου αριθμού αρτηριακών παρακεντήσεων (λ.χ. καθημερινά ή λιγότερο από μία φορά την ημέρα κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο). Εάν απαιτείται επαναλαμβανόμενη δειγματοληψία (λ.χ. περισσότερες από τέσσερις σε 24 ώρες), οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιούν τις θέσεις παρακέντησης εκ περιτροπής (λ.χ. δεξιά και αριστερή κερκιδική) ή να εξετάσουν το ενδεχόμενο τοποθέτησης ενός καθετήρα.

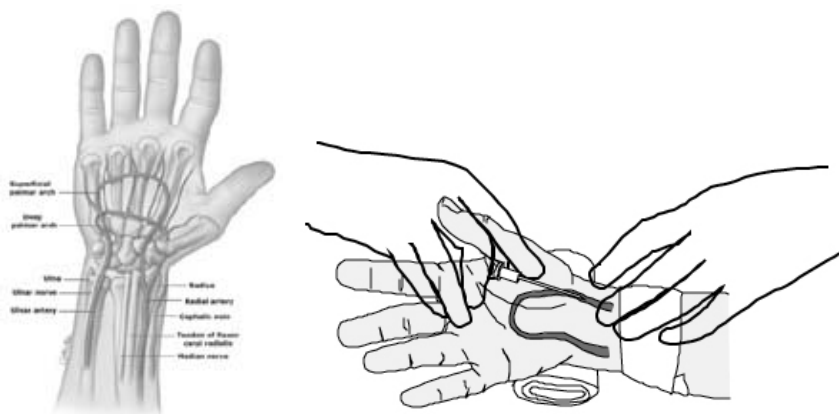
**Αρτηριακοί καθετήρες** Το αρτηριακό αίμα μπορεί επίσης να ληφθεί διαμέσου ενός αρτηριακού καθετήρα. Οι καθετήρες παρέχουν συνεχή πρόσβαση στο αρτηριακό αίμα, το οποίο είναι χρήσιμο όταν απαιτούνται συχνά αέρια αίματος (λ.χ. ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια σε μηχανικό αερισμό και αυτοί που χρειάζονται συχνές παρακεντήσεις για την παρακολούθηση διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας). Η προετοιμασία και η φροντίδα του δείγματος είναι ίδια με εκείνη των kit αερίων αίματος με τη χρήση βελόνας, όπως περιγράφεται παρακάτω.

**Επιλογή θέσης παρακέντησης** Το αρχικό βήμα της διαδερμικής παρακέντησης με βελόνα είναι η ανεύρεση μιας ψηλαφητής αρτηρίας. Κοινές θέσεις αποτελούν η κερκιδική, μηριαία, βραχιόνια, ραχιαία του ποδός ή μασχαλιαία αρτηρία. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι κάποια θέση είναι ανώτερη από τις υπόλοιπες. Ωστόσο, η κερκιδική αρτηρία χρησιμοποιείται

συχνότερα επειδή είναι πιο προσιτή και εύκολη για τον ασθενή από τις υπόλοιπες θέσεις. Η κερκιδική αρτηρία χρησιμοποιείται επίσης συνήθως για εξωτερικούς ασθενείς, ενώ όλες οι θέσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν στους νοσηλευόμενους.

**1. Κερκιδική αρτηρία** Η κερκιδική αρτηρία είναι καλύτερα ψηλαφητή μεταξύ του κερκιδικού χείλους και του τένοντα του κερκιδικού καμπτήρα του καρπού, όταν ο καρπός είναι σε έκταση (Εικ. 5). Παρόλο που πραγματοποιείται σπάνια, ο βραχίονας μπορεί να σταθεροποιηθεί (στο επίπεδο του αντιβραχίου και της παλάμης) σ' ένα βραχίονα με την παλάμη στραμμένη προς τα πάνω. Ένα μεγάλο ρολό γάζας μπορεί επίσης να τοποθετηθεί μεταξύ του καρπού και του βραχίονα σε μία θέση που επεκτείνει τον καρπό.

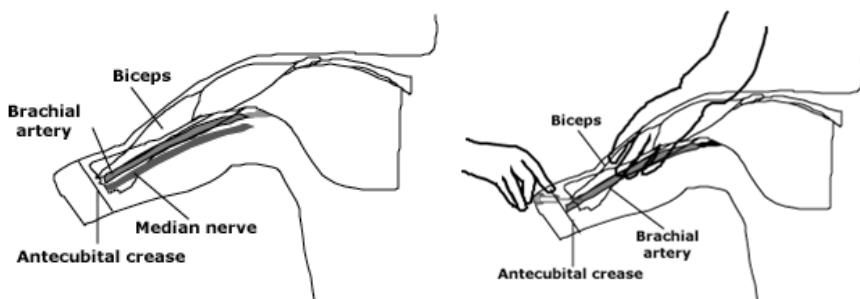
**\*Λάθη και παραλήψεις 5.** Η υπερέκταση θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς η υπερέκταση των τενόντων του καρπού μπορεί να κάνει τον σφυγμό δύσκολο να ανιχνευθεί.



**Εικόνα 5:** Αρτηρίες άκρας χειρός (αριστερά) και προτεινόμενη θέση άκρας χειρός (δεξιά)

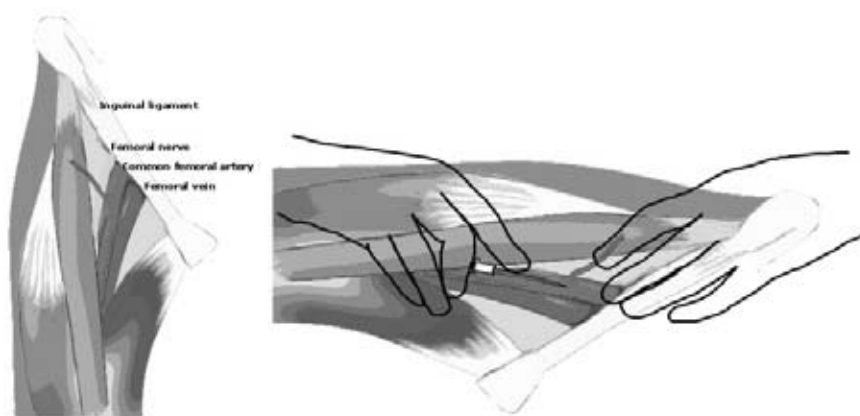
**2. Βραχιόνιος αρτηρία** Η βραχιόνιος αρτηρία είναι καλύτερα ψηλαφητή στο μέσο του τένοντα του δικεφάλου μύος στην κοιλότητα του αγκώνα, όταν το βραχίονο εκτείνεται και η παλάμη είναι στραμμένη προς τα επάνω (Εικ. 6). Το βραχίονο τοποθετείται σε μία σταθερή επιφάνεια με τον ώμο σε ελαφρά απαγωγή, τον αγκώνα σε έκταση και το αντιβράχιο σε πλήρη απαγωγή. Η βελόνα πρέπει να τοποθετείται ακριβώς πάνω από την πτυχή του αγκώνα σε γωνία 30 μοιρών (Εικ. 6), ενώ η πρόσβαση είναι δυσκολό-

τερη, επειδή βρίσκεται βαθύτερα στο βραχίονα από την κερκιδική αρτηρία.



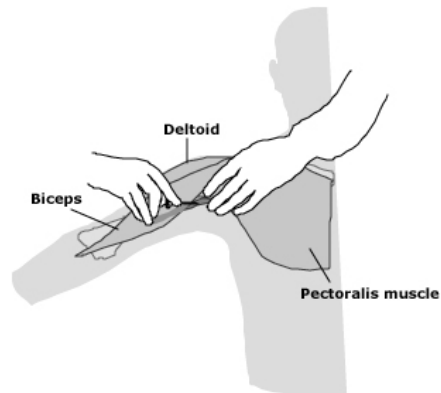
**Εικόνα 6:** Αρτηρίες βραχιονίου (αριστερά) και προτεινόμενη θέση (δεξιά)

**3. Μηριαία αρτηρία** Η μηριαία αρτηρία είναι καλύτερα ψηλαφητή ακριβώς κάτω από το μεσαίο σημείο του βουβωνικού συνδέσμου, όταν το κάτω άκρο εκτείνεται και ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση (Εικ. 7). Η βελόνα πρέπει να εισάγεται σε γωνία 90 μοιρών, ακριβώς κάτω από τον βουβωνικό σύνδεσμο.



**Εικόνα 7:** Ανατομία μηριαίων αγγείων (αριστερά) και προτεινόμενη θέση παρακέντησης (δεξιά)

**4. Μασχαλιαία αρτηρία** Η μασχαλιαία αρτηρία είναι καλύτερα ψηλαφητή στη μασχάλη, όταν ο βραχίονας είναι σε απαγωγή και έξω στροφή. Η βελόνα πρέπει να εισάγεται όσο το δυνατό ψηλότερα στην κορυφή της μασχάλης (Εικ. 8).



**Εικόνα 8:** Προτεινόμενη θέση παρακέντησης μασχαλιαίας αρτηρίας

**5. Ραχιαία αρτηρία του ποδός** Η ραχιαία του ποδός αρτηρία μπορεί να αποκλειστεί με συμπίεση με τον δείκτη στο πρώτο μετατάρσιο διάστημα και να αξιολογηθεί η ταχύτητα με την οποία το χρώμα επιστρέφει στην κλίνη των νυχιών μετά την απελευθέρωση της πίεσης από το μεγάλο δάκτυλο (Εικ. 9). Η βελόνα πρέπει να εισάγεται σε γωνία 30 μοιρών πλάγια του εκτεινόμενου τένοντα στο επίπεδο της μεσότητας του ποδός.



**Εικόνα 9:** Ανατομία άκρου ποδός

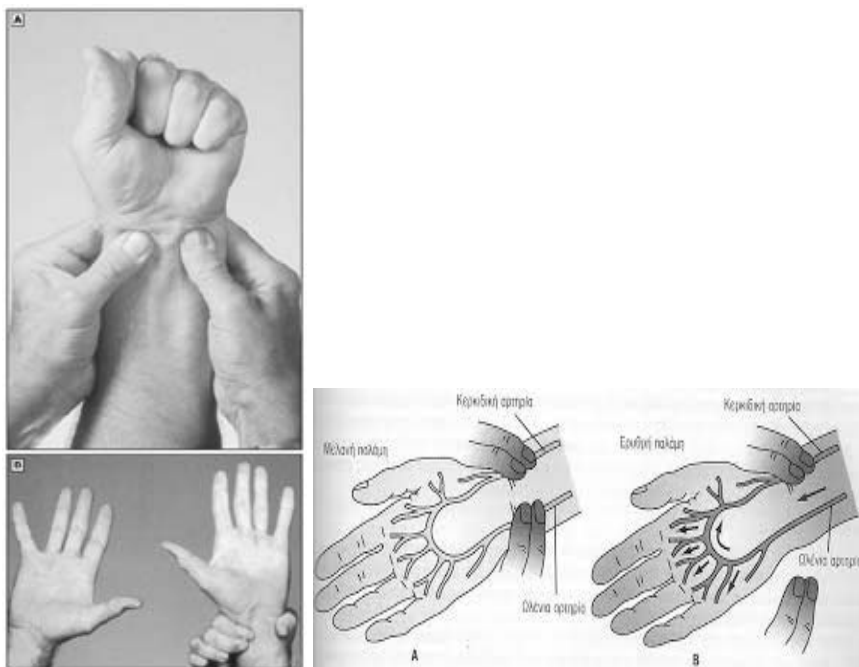
**Έλεγχος παράπλευρης κυκλοφορίας** Ένας από τους κινδύνους που σχετίζονται με την αρτηριακή παρακέντηση είναι η ισχαιμία περιφερικότερα της θέσης παρακέντησης. Αν και σπάνια παρατηρείται στην πράξη, είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση παράπλευρης κυκλοφορίας της περιοχής που αρδεύεται από την αρτηρία που θα χρησιμοποιηθεί από τους κλινικούς γιατρούς πριν την παρακέντηση.

**Λάθη και παραλήψεις 6. Παράπλευρη κυκλοφορία** Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε παρακέντηση της κερκιδικής ή της ραχιαίας του ποδός αρτηρίας πρέπει να αξιολογείται η παράπλευρη κυκλοφορία<sup>(22,23)</sup>. Μ' αυτό τον τρόπο αποφεύγεται πιθανή βλάβη στους ασθενείς με μικρή παράπλευρη κυκλοφορία και συνεπώς με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής επιπλοκής. Θα πρέπει να αναζητείται μία εναλλακτική θέση παρακέντησης. Επιπλέον, η αξιολόγηση μπορεί να γίνει γρήγορα στο κρεβάτι του ασθενή και χωρίς κόστος. Η παρακέντηση της κερκιδικής και της ραχιαίας αρτηρίας του ποδός εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο της επιπλοκής αυτής, επειδή είναι μικρής διαμέτρου.

Η παράπλευρη κυκλοφορία προσδιορίζεται από τις ακόλουθες δοκιμασίες:

*Για την παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας* Η δοκιμασία Allen μπορεί να πραγματοποιηθεί στο κρεβάτι του ασθενούς και να αποδείξει την ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας από την ωλένια αρτηρία, μέσω του επιφανειακού παλαμικού τόξου (Εικ. 10)<sup>(24)</sup>.

**Δοκιμασία Allen** Το χέρι του ασθενούς αρχικά κρατείται ψηλά με τη γροθιά σφιγμένη. Τόσο η κερκιδική όσο και η ωλένια αρτηρία συμπιέζονται σταθερά από τους δύο αντίχειρες του γιατρού (Εικ. 10). Αυτό επιτρέπει στο αίμα να αποστραγγιστεί από το χέρι, το οποίο στη συνέχεια χαμηλώνει, η γροθιά ανοίγει και η παλάμη εμφανίζεται λευκή. Η υπερέκταση του χεριού και των δακτύλων θα πρέπει να αποφεύγονται, επειδή μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς φυσιολογικά αποτελέσματα. Η πίεση απελευθερώνεται από την ωλένια αρτηρία, ενώ η απόφραξη διατηρείται στην κερκιδική αρτηρία. Το ροζ χρώμα του δέρματος θα πρέπει να επιστρέψει στην παλάμη, συνήθως μέσα σε 6 sec, υποδεικνύοντας ότι η ωλένια αρτηρία είναι βατή και το επιφανειακό παλαμικό τόξο άθικτο. Αν και ο χρόνος επαναφοράς της κυκλοφορίας στην παλάμη μπορεί να ποικίλλει σημαντικά, η δοκιμασία γενικά θεωρείται μη φυσιολογική αν παρέλθουν 10 sec πριν επιστρέψει το χρώμα στο χέρι.



**Εικόνα 10:** Δοκιμασία Allen (αριστερά) και έλεγχος βατότητας ωλένιας αρτηρίας (δεξιά)

**Άλλες δοκιμασίες** Έχουν περιγραφεί η παλμική πληθυσμογραφία των δακτύλων, η μέτρηση ροής με Doppler και η μέτρηση της αρτηριακής συστολικής πίεσης του αντίχειρα, αλλά δεν χρησιμοποιούνται συστηματικά<sup>(25)</sup>.

Για την παρακέντηση της ραχιαίας αρτηρίας του ποδός Η δοκιμασία Allen για την εκτίμηση της παράπλευρης κυκλοφορίας της οπίσθιας κνημιαίας γίνεται με την ανύψωση του ποδιού μέχρι να ασπρίσει το δέρμα του πέλματος, ακολουθούμενη από συμπίεση της αρτηρίας. Το πόδι γρήγορα επαναφέρει το φυσιολογικό του χρώμα εάν η ροή της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας είναι επαρκής.

Ο κίνδυνος ισχαιμικών επιπλοκών είναι μικρός για την μασχαλιαία αρτηρία, επειδή ο βραχιόνας δέχεται καλή παράπλευρη κυκλοφορία διαμέσου της υποκλείδιας αρτηρίας. Επομένως, δεν πραγματοποιείται η δοκιμασία Allen πριν από την παρακέντηση. Ωστόσο, η εκτίμηση του σφυγμού περιφερικά στην βραχιόνια και την κερκιδική αρτηρία ενδείκνυται σε ασθενείς με παθολογικές ανατομικές ανωμαλίες. Αν ο σφυγμός είναι λεπτός, θα



πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θέση παρακέντησης.

Η *μηριαία αρτηρία* είναι μεγάλη και η ισχαιμία σπάνια. Ωστόσο, οι σφύξεις των περιφερικών αρτηριών του κάτω άκρου θα πρέπει να αξιολογούνται. Εάν ο σφυγμός μειώνεται ή απουσιάζει σημαντικά, μπορεί να συνυπάρχει περιφερική αρτηριακή νόσος και θα πρέπει να αναζητηθεί μία εναλλακτική θέση παρακέντησης. Παρομοίως, ο σφυγμός περιφερικά της βραχιονίου αρτηρίας θα πρέπει να αξιολογείται πριν από τη διαδικασία. Σε ασθενείς με απουσία σφυγμού στον καρπό (δηλαδή στην κερκιδική και ωλένιο αρτηρία), θα πρέπει να αναζητείται μία εναλλακτική θέση.

**Εξοπλισμός** Ο απαραίτητος εξοπλισμός πριν από τη διαδικασία φαίνεται στην εικόνα 11.

<b>Εξοπλισμός</b>	
1.	Μη στείρα γάντια
2.	Αντισηπτικό διάλυμα δέρματος (λ.χ. χλωρεξιδίνη και ιωδιούχο ποβιδόνη)
3.	Σύριγγα αερίων αίματος ή προ-ηπαρινισμένη σύριγγα 3 ml με βελόνα μεγέθους 22 έως 25 και κάλυμμα
4.	Αποστειρωμένη γάζα 5 × 5 cm
5.	Κόλλα επικόλλησης
6.	Πλαστική τσάντα με πάγο
7.	Δοχείο διαχωρισμού αιχμηρών αντικειμένων

**Εικόνα 11:** Εξοπλισμός

Μπορεί να χρειαστεί λιδοκαΐνη (λ.χ. 1 ή 2%) χωρίς επινεφρίνη, εάν ο κλινικός γιατρός θεωρήσει ότι η αναισθησία είναι απαραίτητη ή ο ασθενής το ζητά.

Τα kit αερίων αίματος (Εικ. 12), χρησιμοποιούνται από τους κλινικούς γιατρούς στα περισσότερα νοσοκομεία για τη λήψη αρτηριακού αίματος. Τα kit περιέχουν μία ηπαρινισμένη πλαστική σύριγγα με το έμβολο ήδη τραβηγμένο προς τα πίσω για να επιτρέψει τη συλλογή 2 ml αίματος, ενός προστατευτικού καλύμματος βελόνας, ενός καλύμματος σύριγγας και ενός σάκου πάγου. Το κάλυμμα, είναι προσαρτημένο στη σύριγγα και ασφαλίζει τη βελόνα για να αποτρέψει την άμεση επαφή του γιατρού με αυτή. Η προγεμισμένη σύριγγα με ηπαρίνη αποβάλλεται και το έμβολο επανατοποθετείται στη σήμανση των 2 ml.



**Εικόνα 11:** Kit αερίων αίματος

Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία ηπαρινισμένη σύριγγα. Περίπου 2 ml ηπαρίνης λιθίου (1.000 μονάδες/ml) μπορούν να αναρροφηθούν με σύριγγα διαμέσου βελόνας 22-25 G και στη συνέχεια να ωθηθούν προς τα έξω. Το έμβολο πρέπει να αφήσει ένα μικρό κενό όγκο (λ.χ. συνήθως 2 ml) στη σύριγγα.

**Λάθη και παραλήψεις 7. Γυάλινης έναντι πλαστικής σύριγγας αερίων αίματος** Το υλικό της σύριγγας αερίων (γυαλί ή πλαστικό) μπορεί να επηρεάσει τις in vivo τιμές των αερίων αίματος. Μελέτες<sup>(26-28)</sup> έδειξαν ότι, τόσο το γυαλί, όσο και οι πλαστικές σύριγγες είναι εξίσου αποτελεσματικές για τη διατήρηση του pH και της  $pCO_2$ , αλλά οι γυάλινες σύριγγες φαίνεται να διατηρούν τις τιμές της  $pO_2$  καλύτερα από τις αντίστοιχες πλαστικές. Αυτή η διαφορά πιθανότατα οφείλεται στη σχετικά μεγαλύτερη διαπερατότητα του οξυγόνου στο πλαστικό<sup>(29)</sup>. Μετακίνηση οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα κατά μήκος του τοιχώματος της πλαστικής σύριγγας στο δείγμα αίματος μπορεί να προκαλέσει μία εξαρτώμενη από το χρόνο και τη θερμοκρασία αύξηση της  $pO_2$ . Η πιθανότητα σφάλματος στη μέτρηση της  $pO_2$  που οφείλεται στη διαπερατότητα του πλαστικού μπορεί να εξαλειφθεί ή τουλάχιστον να ελαχιστοποιηθεί με:

- διατήρηση του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου ή σε χαμηλότε-

ρη (λ.χ. σε παγωμένο νερό) ή

- άμεση ανάλυση του δείγματος (ή τουλάχιστον εντός 15-30 min).

Για λόγους ασφαλείας και ευκολίας, εμπορικά διαθέσιμες πλαστικές σύριγγες ειδικά σχεδιασμένες για τον προσδιορισμό των αερίων αίματος είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες, συγκριτικά με τις γυάλινες. Μία πρόσφατη συγκριτική μελέτη<sup>(30)</sup> των εμπορικά διαθέσιμων πλαστικών συριγγών έδειξε ότι διαφορές στην κατασκευή της σύριγγας αποτελούν ένα πιθανό σφάλμα της προ-αναλυτικής φάσης, αν και αυτό δεν ήταν κλινικά σημαντικό για το pH και την  $pO_2$ , όχι όμως και για την  $pCO_2$ .

**Τεχνική** Αφού εντοπιστεί μία ψηλαφητή αρτηρία, το αίμα απομακρύνεται χρησιμοποιώντας τα παρακάτω βήματα.

1. Η προγραμματισμένη θέση παρακέντησης πρέπει να προετοιμάζεται με στείρα υλικά,
2. Μπορεί να χορηγείται τοπική αναλγησία με ενέσιμη 1-2% λιδοκαΐνη (ξυλοκαΐνη), αλλά συνήθως δεν πραγματοποιείται<sup>(31,32)</sup>. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί τοπική αναισθησία (λ.χ. ζητείται από τον ασθενή, λόγω δυσκολίας), 0,5-1 ml αναισθητικού εγχέεται για να δημιουργήσει ένα μικρό δερματικό ρύγχος στο σημείο της παρακέντησης. Η χρήση μεγαλύτερων ποσοτήτων ή η έγχυση αναισθητικού σε βαθύτερα επίπεδα μπορεί να παραμορφώσει την ανατομία και να εμποδίσει την ταυτοποίηση του αγγείου. Παραδοσιακά, θεωρείται ότι η έγχυση λιδοκαΐνης είναι τόσο οδυνηρή, όσο η ίδια η διαδικασία και πολλοί κλινικοί γιατροί αποφεύγουν τη χρήση της γι' αυτό το λόγο και
3. Τα kit των αερίων αίματος χρησιμοποιούνται από τους κλινικούς γιατρούς στα περισσότερα νοσοκομεία, εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία ηπαρινισμένη σύριγγα.

**Λάθη και παραλήψεις 8. Αντιπηκτική αγωγή** Αναρρόφηση ομογενοφών δειγμάτων ολικού αίματος στον αναλυτή αερίων απαιτεί το δείγμα να έχει αναμιχθεί με αντιπηκτική ουσία για την πρόληψη της *in vitro* θρόμβωσής του. Η ηπαρίνη είναι το μόνο κατάλληλο αντιπηκτικό για τη δοκιμασία των αερίων αίματος<sup>(33)</sup>. Τα διαλύματα υγρής ηπαρίνης, όταν χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτική αγωγή στα δείγματα αερίων αίματος, καλύτερα να αποφεύγονται επειδή η χρήση τους σχετίζεται με τον κίνδυνο υπερβολικής αραίωσης, που μπορεί λανθασμένα να προκαλέσει χαμηλές τιμές  $pCO_2$ <sup>(34)</sup>.

Η συνιστώμενη εναλλακτική λύση είναι η αποξηραμένη (λυοφιλοποιημένη) ηλεκτρολυτικά ουδέτερη ηπαρίνη που υπάρχει στις εμπορικά διαθέσιμες πλαστικές σύριγγες αερίων αίματος. Στις Χώρες με ανεπαρκείς πόρους, το κόστος των εμπορικών συριγγών οδηγεί στην υιοθέτηση πρακτικών, όπως την προετοιμασία συριγγών με υγρή ηπαρίνη<sup>(35)</sup>.

Αποτελεσματική αντιπηξία θεωρείται όταν η λυοφιλοποιημένη ηπαρίνη κατανέμεται γρήγορα και ομοιόμορφα στο δείγμα αίματος με απαλή ανάμιξη. Η συνιστώμενη τεχνική ανάμιξης είναι ένας επαναλαμβανόμενος συνδυασμός αναστροφής της σύριγγας και περιστροφής μέσα στις παλάμες. Μελέτη έδειξε ότι απαιτείται χρόνος ανάμιξης έως 2 min για να καταστήσει το δείγμα ομοιογενές<sup>(36)</sup>. Ανεπαρκής ή καθυστερημένη ανάμιξη μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αντιπηξία του δείγματος και στο σχηματισμό θρόμβων ινικής, που ενδέχεται να μπλοκάρουν τον αναλυτή και να αναστείλουν την ανάλυση. Η ανεπαρκής αντιπηξία εξαιτίας κακής ανάμιξης του δείγματος παραμένει ο σημαντικότερος λόγος για την απόρριψη των δειγμάτων αερίων αίματος<sup>(37)</sup>.

Αν και μία πιο έντονη τεχνική ανάμιξης θα μπορούσε να οδηγήσει σε γρήγορη και ομοιογενή αντιπηξία του δείγματος, θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή μπορεί να προκαλέσει καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση), η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των τιμών pH, pCO<sub>2</sub> και pO<sub>2</sub><sup>(38)</sup>.

4. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ένα ή δύο δάχτυλα για να ψηλαφούν απαλά την αρτηρία, κρατώντας τη βελόνα με το άλλο χέρι. Και τα δύο δάχτυλα πρέπει να βρίσκονται κοντά στην επιθυμητή θέση παρακέντησης. Η τοποθέτηση του μεσαίου δακτύλου σε απόσταση από το δείκτη και το σημείο παρακέντησης ενδιάμεσα, δεν συστήνεται, λόγω του αυξημένου κινδύνου τραυματισμού με βελόνα. Η αρτηρία πρέπει να παρακεντείται με τη βελόνα σε γωνία 30-45 μοιρών (για κερκιδική, βραχιόνιο, μασχαλιαία, ραχιαία του ποδός) ή σε γωνία 90 μοιρών (για τη μηριαία αρτηρία) σε σχέση με το δέρμα. Η σύριγγα γεμίζει από μόνη της (δηλαδή, το τράβηγμα του εμβόλου είναι συνήθως περιττό) περίπου 2-3 ml αίματος.

**Λάθη και παραλήψεις 9. Αναρρόφηση δείγματος.** Για τους ασθενείς με κακή συστηματική κυκλοφορία (λ.χ. υπογκαιμία, καταπληξία, θεραπεία με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα) που μπορεί να εμφανίζουν ασθενή αρτηριακό σφυγμό, ο χειριστής μπορεί να χρειαστεί να τραβήξει πίσω το έμβολο

της σύριγγας, αν και αυτό αυξάνει τον κίνδυνο δειγματοληψίας φλεβικού αίματος.

Εάν η αρτηριακή ροή χάνεται κατά τη διάρκεια της παρακέντησης, η βελόνα μπορεί να έχει μετακινηθεί έξω από τον αυλό του αγγείου. Η βελόνα μπορεί να τραβηχτεί ελαφρώς πίσω και να επανατοποθετηθεί σε σημείο ακριβώς κάτω από το δέρμα. Θα πρέπει να αποφεύγονται πολλαπλές τυφλές ή οξείες κινήσεις της βελόνας, ενώ εισάγεται βαθιά στο άκρο του ασθενούς, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος τοπικών τραυματισμών και πόνου.

5. Μετά την αναρρόφηση επαρκούς ποσότητας αίματος, η βελόνα πρέπει να αφαιρείται, ενώ ταυτόχρονα ασκείται πίεση στο σημείο παρακέντησης με αποστειρωμένη γάζα μέχρι να επιτευχθεί αιμόσταση. Αυτό συνήθως διαρκεί 5 min σε έναν μη αντιπηκτικό ασθενή. Αποφύγετε τον έλεγχο της θέσης παρακέντησης έως ότου διατηρηθεί η τοπική πίεση για τουλάχιστον αυτή την περίοδο, καθώς αυτό αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή αιματώματος. Σε ασθενείς που εμφανίζουν ή βρίσκονται σε θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να χρειαστεί να εφαρμοστεί τοπική πίεση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Μόλις επιτευχθεί η αιμόσταση, εφαρμόστε έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο πάνω από τη θέση παρακέντησης.
6. Αρχικά εφαρμόζεται το προστατευτικό περίβλημα της βελόνας, στη συνέχεια αφαιρείται και τοποθετείται στο δοχείο των αιχμηρών αντικειμένων. Αφού αφαιρεθεί η βελόνα, απομακρύνετε τον υπάρχοντα αέρα στη σύριγγα, κρατώντας την όρθια και τραβώντας την απαλά, επιτρέποντας σε τυχόν υπάρχουσες φυσαλίδες αέρα να φτάσουν στην κορυφή της σύριγγας, απ' όπου μπορούν στη συνέχεια να απομακρυνθούν. Το ρύγχος της σύριγγας καλύπτεται και περιστρέφεται ανάμεσα στα χέρια για λίγα sec, προκειμένου το αίμα να αναμειχθεί με την ηπαρίνη. Τέλος, τοποθετείτε στο σάκο πάγου και στέλνετε για ανάλυση.

**Λάθη και παραλήψεις 10. Αναερόβια τεχνική** Για να διατηρηθεί η in vitro τιμή της  $pO_2$  και σε μικρότερο βαθμό του pH και της  $pCO_2$ , είναι σημαντικό το αίμα να συλλέγεται και να μεταφέρεται χωρίς έκθεσή του στον αέρα (δηλαδή αναερόβια). Η απαίτηση αυτή σημαίνει ότι τυχόν φυσαλίδες αέρα που παγιδεύονται στη γεμάτη με αίμα σύριγγα πρέπει να αφαιρούνται αμέσως από το δείγμα και στη συνέχεια η σύριγγα να καλύπτεται όλο το διάστημα μεταξύ συλλογής και ανάλυσης του δείγματος. Τέλος, το αίμα

πρέπει να αναρροφάται απευθείας στον αναλυτή από τη σύριγγα προκειμένου να διατηρούνται οι αναερόβιες συνθήκες.

Αυτές οι συστάσεις βασίζονται σε στοιχεία από μία σειρά μελετών<sup>(39-42)</sup> που έχουν αποδείξει ότι η εξισορρόπηση του οξυγόνου μεταξύ αίματος και αέρα προκαλεί μία *in vitro* εξαρτώμενη από το χρόνο αλλαγή στην  $pO_2$ . Τυπικά, η  $pO_2$  αυξάνεται, αν και το ζήτημα είναι πιο περίπλοκο. Αρχικά, η  $pO_2$  του δείγματος καθορίζει, τόσο το μέγεθος της μεταβολής, όσο και την κατεύθυνσή της. Η  $pO_2$  αυξάνεται εάν η αρχική  $pO_2$  είναι μικρότερη από εκείνη του ατμοσφαιρικού αέρα (δηλαδή ~150 mmHg, 20 kPa) και μειώνεται εάν η αρχική  $pO_2$  είναι μεγαλύτερη από εκείνη του ατμοσφαιρικού αέρα, όταν στον ασθενή χορηγείται οξυγόνο. Το μέγεθος της αλλαγής δεν είναι το ίδιο για τα «υποξαιμικά» (χαμηλή  $pO_2$ ) δείγματα όπως είναι για τα αντίστοιχα «νορμοξαιμικά» (φυσιολογική  $pO_2$ ) δείγματα<sup>(42)</sup>. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η «μόλυνση» του αέρα μπορεί επίσης να προκαλέσει ελαφρά, συνήθως κλινικά ασήμαντη αύξηση του pH και μείωση της  $pCO_2$ .

**Λάθη και παραλήψεις 11. Μεταγενέστερη φροντίδα.** Πολύ συχνά παραλείπεται, αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά την παρακέντηση για συμπτώματα και σημεία, όπως μεταβολές στο χρώμα του δέρματος, επίμονο ή επιδεινούμενο πόνο, ενεργό αιμορραγία και μειωμένη κίνηση ή αίσθηση του άκρου. Η παρακολούθηση είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς που στη συνέχεια θα λάβουν θεραπευτικά αντιπηκτικά ή θρομβολυτικά, καθώς μπορεί να παρατηρηθεί αιμορραγία, ακόμη και ώρες μετά.

**Λάθη και παραλήψεις 12. Επιπλοκές.** Γενικά, οι σοβαρές επιπλοκές που οφείλονται στη διαδερμική παρακέντηση της αρτηρίας με βελόνας είναι σπάνιες.

Συχνές επιπλοκές περιλαμβάνουν (Εικ. 13):

<b>Συχνές επιπλοκές</b>
1. Τοπικός πόνος και παραισθησία
2. Μώλωπες
3. Τοπική ελάσσονα αιμορραγία

**Εικόνα 13:** Συχνές επιπλοκές.

Λιγότερο συχνές επιπλοκές περιλαμβάνουν (Εικ. 14):

**Λιγότερο συχνές επιπλοκές**

1. Βασική απάντηση
2. Τοπικό αιμάτωμα από μέτρια έως μεγάλη αιμορραγία
3. Αγγειοσπασμός αρτηρίας

*Εικόνα 14: Λιγότερο συχνές επιπλοκές*

Σπάνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν (Εικ. 15):

**Σπάνιες επιπλοκές**

1. Αγγειοσπασμός αρτηρίας
2. Λοίμωξη στη θέση παρακέντησης
3. Αρτηριακή απόφραξη από τοπικό αιμάτωμα
4. Εμβολή αέρα ή θρόμβου
5. Τοπική αναφυλακτική αντίδραση στο αναισθητικό
6. Τραυματισμός τοπικού νεύρου
7. Τρύπημα από βελόνες του προσωπικού (γιατροί, νοσηλευτές)
8. Δημιουργία ψευδοανευρύσματος
9. Ρήξη αγγείου

*Εικόνα 15: Σπάνιες επιπλοκές.*

Εάν η τοπική αιμορραγία, το αιμάτωμα, ο αγγειόσπασμος ή ο αρτηριακός θρόμβος είναι σοβαρά, μπορεί να εμφανιστεί σύνδρομο διαμερισματοποίησης και ισχαιμία των άκρων. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να εκδηλωθεί ως πόνος, παραισθησία, ωχρότητα και απουσία σφυγμού. Οι μεταβολές στο χρώμα του δέρματος των άκρων, η απουσία σφυγμού και η περιφερική ψυχρότητα μπορεί να παρατηρηθούν σε ισχαιμική βλάβη. Παρόλο που δεν έχει αποδειχτεί, η εναλλαγή των θέσεων παρακέντησης και η σταθερή πίεση για τουλάχιστον 5 min μετά από κάθε παρακέντηση, θεωρείται ότι μειώνουν τον κίνδυνο των επιπλοκών αυτών.

Ενώ η χρήση αγγειοδιασταλτικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αγγειοσπασμού, όταν ενδείκνυται (λ.χ. σε καταπληξία) δεν θα πρέπει να προσαρμόζονται για να αποφεύγεται αυτή η επιπλοκή. Ο επίμονος πόνος, η παραισθησία ή η παραισθησία του άκρου, μπορεί να υποδεικνύουν τραυματισμό νεύρου, ο οποίος γενικά υποχωρεί αυτόματα. Η μόλυνση στο σημείο παρακέντησης θα πρέπει να εξετάζεται με την παρουσία τοπικού ερυθρήματος και πυρετού και να αντιμετωπίζεται ανάλογα με τα αντιβιοτικά.

### **3.5. Μεταφορά και ανάλυση δείγματος**

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι in vitro μεταβολές του pH, της

$p\text{CO}_2$  και της  $p\text{O}_2$  λόγω του αέρα και της χρήσης των πλαστικών συρίγγων εξαρτώνται από τον χρόνο. Όσο μεγαλύτερο είναι το διάστημα μεταξύ της συλλογής και της ανάλυσης του δείγματος, τόσο μεγαλύτερο είναι και το μέγεθος των αλλαγών αυτών.

**Λάθη και παραλήψεις 13. Επίδραση χρόνου** Ένα σημαντικό πρόβλημα της καθυστερημένης ανάλυσης είναι το γεγονός ότι τα αιμοσφαίρια συνεχίζουν να μεταβολίζουν τη γλυκόζη μετά τη δειγματοληψία. Αυτή η *in vitro* γλυκόλυση σχετίζεται με κατανάλωση οξυγόνου και παραγωγή  $\text{CO}_2$ . Υπάρχει λοιπόν μία χρονο-εξαρτώμενη ψευδής μείωση της  $p\text{O}_2$  και αύξηση της  $p\text{CO}_2$  λόγω της συνεχιζόμενης *in vitro* γλυκόλυσης<sup>(43)</sup>.

**\*Λάθη και παραλήψεις 12. Επίδραση θερμοκρασίας** Δεδομένου ότι η γλυκόλυση είναι μία ενζυμική διαδικασία που εξαρτάται από τη θερμοκρασία, όσο χαμηλότερη είναι αυτή του δείγματος, τόσο πιο αργή είναι η *in vitro* γλυκόλυση και κατά συνέπεια βραδύτερος ο ρυθμός της *in vitro* μείωσης της  $p\text{O}_2$  και της αύξησης της  $p\text{CO}_2$ . Σ' αυτό στηρίζεται και η συχνή πρακτική της διατήρησης των δειγμάτων στους  $0^\circ\text{C}$  μέχρι την ανάλυση, τοποθετώντας τη σύριγγα σε τριμμένο πάγο. Ωστόσο, όσο μειώνεται η θερμοκρασία του δείγματος και κυρίως σε πλαστική σύριγγα, τόσο αυξάνεται η διαπερατότητα του οξυγόνου, προκαλώντας ψευδώς αύξηση της  $p\text{O}_2$ .

Δεδομένου ότι η ψύξη των δειγμάτων σε πλαστικές σύριγγες δεν ενδεδικνυται, λόγω της επίδρασης της θερμοκρασίας στην  $p\text{O}_2$ , ο μόνος τρόπος η *in vitro* γλυκόλυση να έχει ελάχιστη επίδραση στις τιμές  $p\text{O}_2$  και  $p\text{CO}_2$  είναι να γίνεται η ανάλυση του δείγματος το συντομότερο δυνατό. Δύο πρόσφατες μελέτες<sup>(44,45)</sup> διερεύνησαν την επίδραση του χρόνου και της θερμοκρασίας αποθήκευσης των δειγμάτων αίματος για την διατήρηση των *in vitro* τιμών  $p\text{H}$ ,  $p\text{CO}_2$  και  $p\text{O}_2$  και κατέληξαν στις παρακάτω συστάσεις<sup>(46)</sup>:

«Αν το αίμα ληφθεί σε πλαστική σύριγγα θα πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου και να αναλύεται εντός 15 min εάν απαιτείται η  $p\text{O}_2$ , διαφορετικά εντός 30 min. Αν το αίμα δεν μπορεί να αναλυθεί εντός 30 min, το αίμα θα πρέπει να συλλέγεται σε γυάλινη σύριγγα, να τοποθετείται σε παγωμένο νερό για μείωση της θερμοκρασίας του και συνεπώς της *in vitro* γλυκόλυσης. Το δείγμα θα πρέπει να αναλυθεί εντός 60 min από τη συλλογή».

Ο ρυθμός της *in vitro* γλυκόλυσης είναι συνάρτηση του αριθμού των μεταβολικά δραστικών κυττάρων στο δείγμα αίματος. Αυτό θέτει ένα ιδιαίτερο πρόβλημα διατήρησης των τιμών της *in vitro*  $p\text{O}_2$  στους ασθενείς με



μυελοϋπερπλαστικές νόσους, όπως η οξεία λευχαιμία, που σχετίζονται με εξαιρετικά υψηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων ή/και αιμοπεταλίων. Γι' αυτούς τους ασθενείς ο ρυθμός της *in vitro* γλυκόλυσης και ο ακόλουθος ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου είναι τόσο υψηλοί που οδηγούν σε ψευδώς χαμηλή  $pO_2$ , εκτός κι αν το αίμα αναλύεται αμέσως (δηλαδή στο κρεβάτι του ασθενούς)<sup>(47)</sup>. Συστήνεται τέτοια δείγματα αίματος να λαμβάνονται σε προ-ψυχθείσα σύριγγα, να διατηρούνται σε τριμμένο πάγο και να αναλύονται εντός λίγων *min*<sup>(48)</sup>.

**Τρόπος μεταφοράς** Το πνευματικό ταχυδρομείο μεταφοράς (*pneumatic tube transport, PTS*) αποτελεί μέσο για ταχεία μεταφορά δειγμάτων αερίων αίματος από την κλινική στο εργαστήριο. Ορισμένες μελέτες εξέτασαν την πιθανότητα οι σωλήνες αυτοί να επηρεάζουν τις *in vitro* τιμές των  $pH$ ,  $pCO_2$  και  $pO_2$ . Μία ανασκόπηση<sup>(4)</sup> κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι τιμές των  $pH$  και  $pCO_2$  δεν επηρεάζονται από τον σωλήνα PTS, ενώ η  $pO_2$  μπορεί να επηρεαστεί ακόμη και από πολύ μικρές ποσότητες αέρα. Φαίνεται πως ο σωλήνας PTS ενισχύει την επίδραση του ατμοσφαιρικού αέρα στην  $pO_2$ . Είναι επομένως σημαντικό να απομακρύνονται σχολαστικά οι φυσαλίδες αέρα από τα αρτηριακά δείγματα αίματος, εάν πρόκειται να γίνει μεταφορά διαμέσου σωλήνων PTS.

**Ανάλυση** Τα αποτελέσματα είναι συνήθως διαθέσιμα εντός 5-15 *min*. Η ανάλυση του αρτηριακού αίματος πραγματοποιείται συνήθως σε αυτοματοποιημένους αναλυτές αερίων αίματος, οι οποίοι μεταφέρουν αυτόματα το δείγμα σε ηλεκτροχημικούς αισθητήρες για τη μέτρηση της οξύτητας ( $pH$ ), της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $PaCO_2$ ) και της  $PaO_2$ :

- η  $PaCO_2$  προσδιορίζεται με τη χρήση χημικής αντίδρασης που καταναλώνει  $CO_2$  και παράγει ιόν υδρογόνου, η οποία ανιχνεύεται ως μεταβολή του  $pH$ ,
- η  $PaO_2$  προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας αντιδράσεις μείωσης οξειδωσης που παράγουν μετρήσιμα ηλεκτρικά ρεύματα<sup>(50)</sup>,
- το  $pH$  προσδιορίζεται έμμεσα με άκρο ηλεκτροδίου που καθορίζει την τάση, χρησιμοποιώντας ένα δυναμικό αναφοράς, βαθμονομημένο σε μονάδες  $pH$ , όπου η τάση είναι ανάλογη προς τη συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου,
- τα διπτανθρακικά δεν μετριοούνται άμεσα, αλλά υπολογίζονται από το μετρούμενο  $pH$  και  $PaCO_2$  χρησιμοποιώντας την εξίσωση Henderson-Hasselbalch και

- ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο ( $\text{SaO}_2$ ) βασίζεται στην εξίσωση που αναπτύχθηκε από τον Severinghaus:<sup>(51)</sup>  $\text{SO}_2 = (23,400 * (\text{PaO}_2 + 150 * \text{PaO}_2) - 1 + 1) - 1$  ή την καμπύλη αποδέσμευσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη, pH και επίπεδα 2,3 διφωσφορο-γλυκερινικού οξέος (2,3-DPG).

Αυτοματοποιημένοι αναλυτές αερίων αίματος ξεπλένουν το σύστημα, βαθμονομούν τους αισθητήρες και δίνουν τα αποτελέσματα. Ο αυστηρός έλεγχος ποιότητας από το εργαστήριο είναι απαραίτητος για ακριβή αποτελέσματα.

**Λάθη και παραλήψεις 15. Λάθη αναλυτή** Οι μετρήσεις αερίων αρτηριακού δείγματος από τον αναλυτή επηρεάζονται από τη θερμοκρασία. Συγκεκριμένα, το pH αυξάνεται και τόσο η  $\text{PaO}_2$  όσο και η  $\text{PaCO}_2$  μειώνονται, όσο μειώνεται η θερμοκρασία (Εικ. 1)<sup>(52,53)</sup>. Οι σύγχρονοι αυτοματοποιημένοι αναλυτές αερίων αίματος μπορούν να αναφέρουν το pH, την  $\text{PaO}_2$  και την  $\text{PaCO}_2$  είτε στους 37° C (τη θερμοκρασία στην οποία οι τιμές μετριοούνται από τον αναλυτή αερίων αίματος), είτε στη θερμοκρασία του σώματος του ασθενούς. Τα περισσότερα κέντρα αναφέρουν τις τιμές pH,  $\text{PaCO}_2$  και  $\text{PaO}_2$  στους 37° C, ακόμη κι αν η θερμοκρασία του σώματος του ασθενούς είναι διαφορετική. Ωστόσο, η πρακτική αυτή είναι αμφιλεγόμενη<sup>(52-55)</sup>.

#### 4. Οδηγίες καλής κλινικής πρακτικής στη δειγματοληψία αερίων αίματος

Η μέτρηση του pH, της  $\text{pCO}_2$  και της  $\text{pO}_2$  είναι ευάλωτη σ' ένα αριθμό σφαλμάτων κατά την προ-αναλυτική φάση. Οι παρακάτω συμβουλές αποβλέπουν στην αποφυγή των λαθών αυτών και συνεπώς, στην εξασφάλιση ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την τρέχουσα οξεοβασική ισορροπία και οξυγόνωση του ασθενούς.

1. Προσδιορίστε τον ασθενή σας (καρτελάκι ασθενούς ή με λεκτική επιβεβαίωση).
2. Ετοιμάστε σύριγγα δείγματος αερίων αίματος με το όνομα ή/και τον κωδικό του ασθενή.
3. Πριν τη δειγματοληψία, αφήστε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 15 min μετά από αλλαγή στο μηχανικό ρυθμό αερισμού ή την οξυγονοθεραπεία.
4. Το αρτηριακό αίμα είναι το προτιμώμενο δείγμα για τη μέτρηση του

- pH,  $t_{hw}$   $pCO_2$  και της  $pO_2$ .
5. Μην προχωράτε στη δειγματοληψία φλεβικού ή τριχοειδικού αίματος εάν η  $pO_2$  έχει κλινικό ενδιαφέρον.
  6. Αμέσως μετά την δειγματοληψία του αίματος, αφαιρέστε τον αέρα από το δείγμα, κρατώντας τη σύριγγα κατακόρυφα και ανακινείτε απαλά τις πλευρές της για να απομακρυνθούν οι παγιδευμένες φυσαλίδες αέρα και στη συνέχεια διώξτε τις μαζί με οποιοδήποτε αέρα στο luer της σύριγγας σε χαρτί (η χρήση εξαιρεζόμενων πωμάτων συστήνεται γι' αυτή τη διαδικασία).
  7. Καλύψτε τη σύριγγα αμέσως μετά την αφαίρεση του αέρα.
  8. Αναδεύστε απαλά το δείγμα για ομοιογενή κατανομή του αντιπηκτικού, με επανειλημμένη αναστροφή ανάμεσα στις παλάμες των χεριών.
  9. Αναλύστε το δείγμα αμέσως ή εντός 15 min μετά τη δειγματοληψία για τη μέτρηση του  $pO_2$ , διαφορετικά εντός 30 min.
  10. Διατηρείστε τα δείγματα που λαμβάνονται σε πλαστικές σύριγγες στη θερμοκρασία δωματίου, για το χρόνο μεταξύ λήψης και ανάλυσής του.
  11. Εάν το αίμα δεν μπορεί να αναλυθεί μέσα σε 30 min, αυτό θα πρέπει ληφθεί σε γυάλινη σύριγγα, αλλά είτε χρησιμοποιούνται γυάλινες, είτε πλαστικές σύριγγες, το δείγμα πρέπει να φυλάσσεται στους  $0^\circ C$  βυθίζοντας τη σύριγγα σε τριμμένο πάγο. Τα δείγματα που αποθηκεύονται μ' αυτό τον τρόπο πρέπει να αναλύονται εντός 60 min από τη συλλογή.

## 5. Σύνοψη

Η αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας αρχίζει με την ακριβή διάγνωση, μία διαδικασία που απαιτεί την αξιόπιστη μέτρηση μεταβλητών, όπως οξέων και βάσεων στο αίμα, ένα πολύπλοκο υγρό που περιέχει πολλά ιόντα και ρυθμιστικά διαλύματα και την ορθή ερμηνεία των δεδομένων αυτών σε σχέση με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Η πολύπλοκη διαδικασία των εργαστηριακών εξετάσεων και δοκιμασιών του αίματος του ασθενή περιλαμβάνει συνοπτικά τρεις φάσεις:

- την προ-αναλυτική (δηλαδή τη συλλογή των δειγμάτων, τον χειρισμό και τη μεταφορά τους),

- την αναλυτική (ανάλυση δειγμάτων στο εργαστήριο) και
- την μετα-αναλυτική (δηλαδή τη μετάδοση και ερμηνεία του αποτελέσματος των εξετάσεων ως κλινική απόκριση στη διαχείριση του ασθενούς).

Τα τελευταία χρόνια έχουν συσσωρευτεί όλο και περισσότερα στοιχεία σχετικά με τα σφάλματα της προ-αναλυτικής φάσης, την ευαισθησία τους και τον αντίκτυπό τους στη συνολική ποιότητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Αν και η κύρια έννοια του εργαστηριακού λάθους περιγράφηκε πριν από περισσότερες από τέσσερις 10ετίες, η αναγνώριση και η συναίνεση σχετικά με τη σημασία των «εξω-αναλυτικών» πτυχών στην εργαστηριακή ποιότητα είναι ένα πρόσφατο επίτευγμα. Στην πραγματικότητα, τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί ευρεία συναίνεση ως προς την ανάγκη διασφάλισης της ποιότητας και της ασφάλειας όλων των φάσεων/διαδικασιών, δεδομένου ότι επηρεάζει έντονα την ποιότητα των εργαστηριακών πληροφοριών. Υπό αυτή την προοπτική, η ποιότητα στην εργαστηριακή ιατρική πρέπει να οριστεί ως «η εγγύηση ότι κάθε βήμα στην αλληλουχία των διαδικασιών εκτελείται σωστά, εξασφαλίζοντας έτσι τη σωστή λήψη αποφάσεων και την αποτελεσματική φροντίδα των ασθενών»<sup>(6)</sup>.

Σφάλμα μπορεί να συμβεί και στις τρεις φάσεις, αλλά μελέτη έχει αποδείξει ότι η προ-αναλυτική είναι ιδιαίτερα επιρρεπής και αυτά αντιπροσωπεύουν μέχρι και το 70% όλων των σφαλμάτων στη διαδικασία ανάλυσης αίματος των ασθενών<sup>(1)</sup>. Το κεφάλαιο επικεντρώνεται στο ζήτημα του προ-αναλυτικού σφάλματος και της αποφυγής του στις παραδοσιακές παραμέτρους στην ανάλυση αερίων αίματος, που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της οξεοβασικής κατάστασης του ασθενούς και την κατάσταση οξυγόνωσής του: pH, pCO<sub>2</sub> και pO<sub>2</sub>.

Η μέτρηση των παραμέτρων pH, pCO<sub>2</sub> και pO<sub>2</sub> είναι ευάλωτη σε μία σειρά σφαλμάτων που αφορούν την προ-αναλυτική φάση και αυτό το κεφάλαιο μοιράζεται πρακτικές συμβουλές για την αποφυγή τέτοιων λαθών, εξασφαλίζοντας ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης αντανακλούν με ακρίβεια την οξεοβασική ισορροπία και την κατάσταση οξυγόνωσης του ασθενούς. Οι κύριες συμβουλές περιλαμβάνουν την αφαίρεση των φυσαλίδων αέρα, τη σωστή ταυτοποίηση του ασθενούς, τη σωστή επισήμανση της σύριγγας του δείγματος, τη σωστή ανάμιξη του δείγματος και την ανάλυση του εντός 15 min από τη συλλογή του.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Fraser CG. Quality specifications. In: Fraser CG, editor. Biological variation: from principles to practice. Washington DC: AACC Press, 2001: 29-66.
2. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Consensus agreement: conference on strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 585.
3. Guder WG. Prenalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 545-550.
4. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Pelloso M, Chiozza ML. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 943-948.
5. Plebani M. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. *Clin Biochem Rev* 2012; 33: 85-88.
6. Wennecke G. Useful tips to avoid preanalytical errors in blood gas testing: electrolytes. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Oct 2003.
7. Wennecke G. Useful tips to avoid preanalytical errors in blood gas testing: metabolites. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jan 2004.
8. Wennecke G. Useful tips to avoid preanalytical errors in blood gas testing: neonatal total bilirubin. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) Jul 2004.
9. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15 year meta-analysis. *Plos One* 2013; 8, 11: e78962.
10. Wallin O, Söderberg J, Van Guelpen B, Stenlund H, Grankvist K, Brulin C. Blood sample collection and patient identification demand improvement: a questionnaire study of preanalytical practices in hospital wards and laboratories. *Scand J Caring Sci* 2010; 24: 581-591.
11. van Dongen-Lases EC, Cornes MP, Grankvist K, et al. Patient identification and tube labeling - a call for harmonisation. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(7):1141-1145.
12. Milutinović D, Andrijević I, Ličina M, Andrijević L. Confidence level in venipuncture and knowledge on causes of in vitro hemolysis among healthcare professionals. *Biochem Medica (Zagreb)* 2015; 25(3): 401-409.
13. Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 2009; 404: 16-23.

14. AARC clinical practice guideline. Sampling for arterial blood gas analysis. American Association for Respiratory Care. *Respir Care* 1992; 37: 913-917.
15. CLSI. Procedures for the collection of arterial blood specimens; Approved standard-Fourth Edition. CLSI document GP43-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19807 USA, 2004.
16. Hajiseyedjavady H, Saeedi M, Eslami V, Shamsavarinia K, Farahmand S. Less painful arterial blood gas sampling using jet injection of 2% lidocaine: a randomized controlled clinical trial. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1100-1104.
17. Weinreich UM, Thomsen LP, Hansen A, Kjærgaard S, Wagner PD, Rees SE. Time to steady state after changes in FiO<sub>2</sub> in patients with COPD. *J Obstructive Pulmon Dis* 2013; 10: 405-410.
18. Higgins C. Central venous blood gas analysis. [www.acutecare-testing.org](http://www.acutecare-testing.org) July 2011.
19. Byrne AL, Bennett M, Chatterji R, Symons R, Pace NL, Thomas PS. Peripheral venous and arterial blood gas analysis in adults: are they comparable? A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2014; 19: 168-175.
20. Higgins C. Capillary blood gases: to arterialize or not. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) July 2008.
21. Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, Murias JM. Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. *Respiratory Physiol and Neurobiol* 2007; 155: 268-279.
22. Kohonen M, Teerenhovi O, Terho T, et al. Is the Allen test reliable enough? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 902-905.
23. Jarvis MA, Jarvis CL, Jones PR, Spyt TJ. Reliability of Allen's test in selection of patients for radial artery harvest. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1362-1365.
24. Kaye W. Invasive monitoring techniques. In: *Textbook of Advanced Cardiac Life Support*, American Heart Association, Dallas.
25. Asif M, Sarkar PK. Three-digit Allen's test. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 686-687.
26. Deane JC, Dagleish MP, Benamou AE, Wolf BT, Marlin D. Effects of syringe material and temperature and duration of storage on the stability

of equine arterial blood gas variables. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 250-257.

27. Knowles TP, Mullin RA, Hunter JA, Douce FH. Effects of syringe material sample storage time and temperature on blood gases and oxygen saturation in arterialized human blood samples. *Respir Care* 2006; 51: 732-736.

28. Picandet V, Jeanneret S, Lavoie JP. Effects of syringe type and storage temperature on results of blood gas analysis in arterial blood of horses. *J Vet Int Med* 2007; 21: 476-481.

29. Wiwanitikit V. Glass syringes are better than plastic for preserving arterial blood gas for oxygen partial pressure determination: an explanation based on nanomaterial composition. *Int J Nanomedicine* 2006; 1: 223-224.

30. Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Picheth G, Guidi GC. Different manufacturers of syringes: a new source of variability in blood gas, acid-base balance and related laboratory tests? *Clin Biochem* 2012; 45: 683-687.

31. Guidelines for the measurement of respiratory function. Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *Respir Med* 1994; 88: 165-194.

32. Lightowler JV, Elliott MW. Local anaesthetic infiltration prior to arterial puncture for blood gas analysis: a survey of current practice and a randomised double blind placebo controlled trial. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31: 645-646.

33. Higgins C. The use of heparin in preparing samples for blood gas analysis. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) April 2007.

34. Hutchison AS, Ralston SH, Dryburgh FJ, Small M, Fogelman I. Too much heparin: possible source of error in blood gas analysis *BMJ* 1983; 287: 1131-1132.

35. Chhapola V, Kumar S, Goyal P. Is liquid heparin comparable to dry balanced heparin for blood gas sampling in intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18: 14-20.

36. Grenache DG, Parker C. Integrated and automatic mixing of whole blood: an evaluation of a novel blood gas analyser. *Clin Chim Acta* 2007; 375: 153-157.

37. Dikmen ZG, Pinar A, Akbiyik F. Specimen rejection in laboratory medicine: Necessary for patient safety? *Biochemia Med* 2015; 25: 377-385.

38. Lippi G, Fontana R, Avanzini P, Sandei F, Ippolito L. Influence of spurious hemolysis on blood gas analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1651-1654.
39. Madiedo G, Sciacca R, Hause L. Air bubbles and temperature effect on blood gas analysis. *J Clin Path* 1980; 33: 864-867.
40. Astles JR, Lubarsky D, Loun B, Sedor FA, Toffaletti JG. Pneumatic transport exacerbates interference of room air contamination in blood gas samples. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 120: 642-647.
41. O'Connor TM, Barry PJ, Jahangir A, Finn C, Buckley BM, El-Gamal A. Comparison of arterial and venous blood gases and effects of analysis delay and air contamination on arterial samples in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy controls. *Respiration* 2011; 81: 18-25.
42. Toffaletti J, McDonnell EH. Effect of small air bubbles on changes in pO<sub>2</sub> and blood gas parameters: calculated vs. measured effects. [www.acutecaretesting.org](http://www.acutecaretesting.org) July 2012.
43. Greenbaum R, Nunn JF, Prys-Roberts C, Kelman GR. Metabolic changes in whole human blood. *Respir Physiol* 1967; 2: 274-282.
44. Smajić J, Kadić D, Hasić S, Serdarević N. Effects of post sampling analysis time, type of blood samples and collection tubes on values of blood gas testing. *Medicinski Glaznic* 2015; 12: 108-112.
45. Mohammadhoseini E, Safavi E, Seifi S, Seifirad S, Firoozbakhsh S, Peiman S. Effect of storage temperature and time delay on blood gases, bicarbonate and pH in human arterial blood samples. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17,3: e13577.
46. Burnett RW, Covington AK, Fogh-Andersen N, et al. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Approved IFCC recommendations on whole blood sampling, transport and storage for simultaneous determination of pH blood gases and electrolytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 247-253.
47. Chen K, Puana RB, Price KJ, Koller CA, Nates JL. The role of point of care testing in the early diagnosis of pseudo-hypoxia in myeloproliferative disorders. *Respir Care* 2010; 55: 777-779.
48. Prasad KN, Manjunath P, Priya L, Sasikumar S. Overcoming the problem of pseudohypoxemia in myeloproliferative disorders: another trick in the bag. *Indian J Crit Care Med* 2012; 16: 210-212.



49. Higgins C. Pneumatic tube transport of blood samples - an update.
50. Williams AJ. ABC of oxygen: assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *BMJ* 1998; 317: 1213-1216.
51. Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O<sub>2</sub> dissociation computations. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979; 46: 599-602.
52. Shapiro BA. Temperature correction of blood gas values. *Respir Care Clin N Am* 1995; 1: 69-76.
53. Hansen JE. Arterial blood gases. *Clin Chest Med* 1989; 10: 227-237.
54. Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 2005; 31: 24-27.
55. Ream AK, Reitz BA, Silverberg G. Temperature correction of PCO<sub>2</sub> and pH in estimating acid-base status: an example of the emperor's new clothes? *Anesthesiology* 1982; 56: 41-44.

## Ερωτήσεις

**1. Βασικός στόχος της προ-αναλυτικής φάσης είναι να διατηρούνται οι in vivo τιμές του pH, της pCO<sub>2</sub> και της pO<sub>2</sub> έτσι ώστε οι μετρούμενες τιμές να αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια την οξεοβασική ισορροπία και την κατάσταση οξυγόνωσης του ασθενούς κατά τη στιγμή της δειγματοληψίας;**

α) Σωστό;

β) Λάθος;

**2. Η δειγματοληψία του αρτηριακού αίματος είναι επώδυνη και μπορεί να οδηγήσει σε πόνο/άγχος που προκαλεί υπεραερισμό και μπορεί δυνητικά να προκαλέσει ψευδώς αυξημένη τιμή pCO<sub>2</sub>.**

α) Σωστό;

β) Λάθος;

**3. Οι οδηγίες προτείνουν η σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση οξυγόνου ή αλλαγή της δόσης του θα πρέπει να διαρκεί:**

α) 10 min;

β) 20 min;

γ) 40 min;

**4. Μετακίνηση οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα κατά μήκος του τοιχώματος της πλαστικής σύριγγας στο δείγμα αίματος μπορεί να προκαλέσει μία εξαρτώμενη στο χρόνο και τη θερμοκρασία αύξηση του  $pO_2$ :**

*α) Σωστό;*

*β) Λάθος;*

**5. Τα διαλύματα υγρής ηπαρίνης, όταν χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτική αγωγή στα δείγματα αερίων αίματος μπορεί λανθασμένα να προκαλέσουν:**

*α) Αυξημένες τιμές του  $pCO_2$ ;*

*β) Χαμηλές τιμές του  $pCO_2$ ;*

#### **Απαντήσεις**

1. α

2. β

3. β

4. β

5. β

# **Αέρια αίματος. Ποιο είναι το σωστό δείγμα; Ποια η σχέση των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφόρων δειγμάτων (αρτηριακό, φλεβικό, τριχοειδικό);**

**Χρήστος Πλέρος,**  
Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄,  
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Γ.Ν. Χανίων

## **Περιεχόμενα**

- 1. Εισαγωγή**
- 2. Ποιο δείγμα είναι το σωστό;**
- 3. Αέρια αίματος στη ΜΕΘ**
- 4. Αέρια αίματος στο ΤΕΠ**
- 5. Αέρια αίματος σε άλλες καταστάσεις**
- 6. Συμπεράσματα**
- 7. Βιβλιογραφία**

## **Κύρια σημεία**

- Η προσπάθεια αντικατάστασης του αρτηριακού αίματος από φλεβικό ή τριχοειδικό για ανάλυση αερίων πηγάζει σε μεγάλο βαθμό από τον αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών της αρτηριακής παρακέντησης

- Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος έχει συσχετιστεί λεπτομερώς με την διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση στη σύγχρονη ιατρική, με αποτέλεσμα το αρτηριακό αίμα να προκρίνεται υποχρεωτικά ως προτιμητέο έναντι των υπολοίπων

- Σε καταστάσεις σοβαρής κυκλοφορικής ανεπάρκειας, η ανάλυση των αερίων κεντρικού φλεβικού αίματος πρέπει να συνοδεύει την ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος, καθώς αντικατοπτρίζει καλύτερα το βαθμό οξυαιμίας και ιστικής υποξίας

- Η παρακολούθηση του  $ScvO_2$  βοηθά στη λήψη κλινικών αποφάσεων μετάγγισης, ρύθμισης ισοζυγίου υγρών και τροποποίησης αγγειοσυσταστικών φαρμάκων σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ

- Ικανοποιητική συμφωνία παρατηρείται μεταξύ περιφερικών φλεβικών, τριχοειδικών και αρτηριακών δειγμάτων για το pH, τα διττανθρακικά και το γαλακτικό σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς

- Η συγκέντρωση του γαλακτικού περιφερικού φλεβικού αίματος αποτελεί πιθανότατα πιο ευαίσθητο δείκτη ανίχνευσης σήψης σε σχέση με αυτή αρτηριακού αίματος, κατά την αρχική εκτίμηση ενός ασθενή στο ΤΕΠ

- Μία τιμή  $PvCO_2 < 45$  mmHg έχει 100% αρνητική προγνωστική αξία για την πιθανότητα παρουσίας τιμής  $PaCO_2 > 50$  mmHg

- Φυσιολογικές τιμές παραμέτρων σε περιφερικό φλεβικό αίμα καθιστούν περιτ-

τή την ανάλυση αρτηριακών αερίων αίματος σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς

- Η ανάλυση τριχοειδικών αερίων αίματος εφαρμόζεται ευρέως στα νεογνά, αλλά η λήψη κλινικών αποφάσεων βασισμένων σ' αυτή ενέχει υψηλό κίνδυνο σφάλματος
- Η συμφωνία τριχοειδικής και αρτηριακής  $pO_2$  είναι εξαιρετικά χαμηλή και αυξάνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα μόνο σε καταστάσεις συστηματικής υποξίας, λόγω μετακίνησης της καμπύλης της αιμοσφαιρίνης προς τ' αριστερά
- Η παρακολούθηση του  $ScvO_2$  κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης ίσως βοηθήσει στην εξατομίκευση του ρυθμού υπερδιήθησης και την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

## 1. Εισαγωγή

Ο πρώτος αναλυτής αερίων αίματος τριών παραμέτρων ( $pH$ ,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ) κατασκευάστηκε το 1958, ως αποτέλεσμα πολυετούς έρευνας στο συγκεκριμένο πεδίο. Η εφαρμογή του υιοθετήθηκε ταχύτατα στην ιατρική, με αποτέλεσμα η ανάλυση αερίων αίματος να αποτελεί τη συχνότερη εξέταση που πραγματοποιείται στις σύγχρονες Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)<sup>1</sup>. Οι αναλυτές έχουν εξελιχθεί παρέχοντας μετρήσεις για μία σειρά παραμέτρων, χρήσιμων στην καθημερινή κλινική πρακτική, με αποτέλεσμα η ανάλυση αερίων αίματος να αποτελεί αξιόλογο διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο, με σημαντική συμβολή στον καθορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η παρακέντηση περιφερικής αρτηρίας είναι χρονοβόρα, δύσκολη και επικίνδυνη, συγκριτικά με εκείνη μιας περιφερικής φλέβας, με επιπλοκές όπως:

- αιμάτωμα,
- ανεύρυσμα,
- θρόμβωση,
- εμβολή περιφερικότερα της παρακέντησης και
- αυξημένο κίνδυνο τραυματισμού του υγειονομικού προσωπικού και μετάδοσης νοσημάτων<sup>2</sup>

Για λόγους λοιπόν ευκολίας, ταχύτητας, ασφάλειας και επαναληψιμότητας διερευνάται πλέον η δυνατότητα αντικατάστασης του αρτηριακού δείγματος με φλεβικό ή τριχοειδικό χωρίς αλλοίωση της διαγνωστικής ή προγνωστικής αξίας της εξέτασης. Προς αυτή την κατεύθυνση έχουν μελετηθεί δείγματα τριχοειδικού αίματος από δάκτυλα της άκρας χειρός και το ωτικό λοβίο, καθώς και φλεβικά δείγματα από τον δεξιό κόλπο (μικτό φλεβικό αίμα), την άνω κοίλη φλέβα (κεντρικό φλεβικό αίμα) και από περιφερικές φλέβες των άκρων.

## 2. Ποιο δείγμα είναι το σωστό;

Η απάντηση στο ερώτημα δεν είναι απλή, δεδομένου ότι κάθε δείγμα παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη σύσταση του αίματος που αρδεύει ένα συγκεκριμένο τμήμα του ανθρώπινου οργανισμού. Το αρτηριακό αίμα έχει την ίδια σύσταση σε όλο το αρτηριακό δίκτυο και η σύστασή του αντικατοπτρίζει την ανταλλαγή αερίων στις κυψελίδες του πνευμονικού παρεγχύματος. Η σύσταση του τριχοειδικού αίματος είναι λογικό να διαφέρει ανάλογα με τον ιστό από τον οποίο προέρχεται, δεδομένου ότι ο κυτταρικός μεταβολισμός σε κάθε ιστό είναι διαφορετικός, κάτι που ισχύει και για τα δείγματα φλεβικού αίματος. Η λήψη τριχοειδικού αίματος συνηθίζεται να γίνεται από κάποιο δάκτυλο της άκρας χειρός ή εναλλακτικά από το λοβίο του ωτός. Είναι σημαντικό να τονιστεί πως η σωστή λήψη τριχοειδικού αίματος προϋποθέτει «*αρτηριοποίηση*» της περιοχής, δηλαδή άνοδο της θερμοκρασίας κοντά στα επίπεδα της θερμοκρασίας του πυρήνα με εφαρμογή αγγειοδιασταλτικής αλοιφής, θερμαντικής λάμπας, ζεστής κομπρέσας ή εμβύθισης σε ζεστό νερό για μερικά λεπτά πριν τη λήψη. Η σύσταση του περιφερικού φλεβικού αίματος εκφράζει τις μεταβολές που υφίσταται το αρτηριακό αίμα διερχόμενο από τις μυικές ομάδες του άκρου της λήψης. Κατ' αναλογία το κεντρικό φλεβικό αίμα της άνω και κάτω κοίλης φλέβας αντικατοπτρίζει τις μεταβολικές διεργασίες του ανώτερου ή κατώτερου ημιμορίου του σώματος αντίστοιχα, ενώ το μικτό φλεβικό αίμα θεωρείται ότι παρέχει μία συνολική εικόνα του μεταβολισμού του ανθρώπινου οργανισμού. Οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων δειγμάτων αμβλύνονται ή μεγεθύνονται ανάλογα με τους ιστούς απ' όπου προέρχονται, τη διάρκεια, τη βαρύτητα και την παθοφυσιολογία που διέπει την εκάστοτε νόσο.

Οι Weil και συν. δημοσίευσαν μελέτη σταθμό στο συγκεκριμένο ζήτημα, όπου συγκρίθηκαν αέρια αρτηριακού και μικτού φλεβικού αίματος σε ασθενείς κατά τη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΡ-ΠΑ). Ενώ οι συγκεντρώσεις γαλακτικού και διπτανθρακικών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δειγμάτων, παρατηρήθηκε μεγάλη διαφορά στο pH και την  $p\text{CO}_2$ . Η σοβαρή κυκλοφορική ανεπάρκεια οδηγεί σε μειωμένη αρδευση των πνευμονικών αγγείων και συνεπώς σε μειωμένη απομάκρυνση  $\text{CO}_2$  από τον οργανισμό, γεγονός που εξηγεί το φαινόμενο που παρατηρήθηκε, δηλαδή την ύπαρξη σοβαρής εκλεκτικής φλεβικής αναπνευστικής οξέωσης, πολλές φορές σε αντιδιαστολή με αναπνευστική αλκάλωση στο

αρτηριακό δείγμα. Στις περιπτώσεις επιτυχούς αναζωογόνησης παρατηρήθηκε άμεση αναστροφή της προαναφερθείσας διαταραχής, με σαφή άμβλυνση της ασυμφωνίας μεταξύ αρτηριακού και μικτού φλεβικού δείγματος. Συμπέραναν λοιπόν ότι κατά τη διάρκεια ΚΑΡΠΑ το μικτό φλεβικό αίμα και όχι το αρτηριακό, είναι αντιπροσωπευτικό της συστηματικής οξυαιμίας την οποία βιώνει ο οργανισμός<sup>3</sup>.

Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι το σωστό δείγμα για ανάλυση αερίων αίματος πιθανότατα διαφέρει ανάλογα με την περίπτωση. Ωστόσο η ιατρική επιστήμη στις μέρες μας έχει βασιστεί σχεδόν αποκλειστικά στην ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος, με αποτέλεσμα το αρτηριακό αίμα να είναι αυτό που έχει σχετιστεί με τη νοσολογία, τη διαγνωστική προσπέλαση και τη θεραπεία. Η συνεχιζόμενη έρευνα ενδεχομένως να αλλάξει το τοπίο στο προσεχές μέλλον, ώστε να μπορούμε να χρησιμοποιούμε το σωστότερο δείγμα σε κάθε κλινική περίπτωση. Προς το παρόν οι περισσότερες μελέτες επιλέγουν να κατηγοριοποιούν τους ασθενείς με βάση το τμήμα στο οποίο περιθάλπονται, γεγονός που περιπλέκει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και οδηγεί πολλές φορές σε αντικρουόμενα συμπεράσματα. Ίσως μία διαφορετική προσέγγιση, εστιασμένη στη συσχέτιση των δειγμάτων με ομάδες νοσημάτων με κοινή παθοφυσιολογία, μπορεί να λύσει τον γρίφο της «σωστότερης» ανάλυσης αερίων αίματος.

### **3. Αέρια αίματος στη ΜΕΘ**

Η εντατική νοσηλεία στις ΜΕΘ προϋποθέτει στην πλειονότητα των περιπτώσεων την ύπαρξη αρτηριακής και κεντρικής φλεβικής γραμμής. Η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος, δεδομένης της πληθώρας των παραμέτρων που ποσοτικοποιούνται με τους σύγχρονους αναλυτές, αποτελεί τη συχνότερη εξέταση στο περιβάλλον της ΜΕΘ, με άμεσο αντίκτυπο στη θεραπευτική στρατηγική. Οι Adrogue και συν. συνέκριναν αρτηριακό και μικτό φλεβικό αίμα σε ασθενείς της ΜΕΘ και διαπίστωσαν ότι σε καταστάσεις σοβαρής κυκλοφορικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων καρδιακής ανακοπής, ενώ διατηρείται ο μηχανικός αερισμός, παρατηρούνται μεγάλες διαφορές στο pH και την PaCO<sub>2</sub> μεταξύ των δύο δειγμάτων. Συγκεκριμένα για την περίπτωση της καρδιοαναπνευστικής παύσης, όπου απουσιάζει η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η ασυμφωνία μεταξύ των δειγμάτων μεγεθύνεται μόνο όταν χορηγούνται διπταν-

θρακικά κατά τη διάρκεια της ΚΑΡΠΑ. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς με εκσημασμένη αιμοδυναμική αστάθεια απαιτεί συνεκτίμηση αερίων αίματος αρτηριακού και κεντρικού φλεβικού δείγματος<sup>4</sup>. Η συγκεκριμένη μελέτη συνέβαλε αποφασιστικά στη διαλεύκανση της διχογνωμίας περί της αναγκαιότητας της χορήγησης διτανθρακικών σε περίπτωση καρδιοαναπνευστικής ανακοπής, μιας πρακτικής που δε συμπεριλαμβάνεται πλέον στον αλγόριθμο της ΚΑΡΠΑ<sup>5</sup>.

Η διάγνωση της ιστικής υποξίας (shock) δεν είναι πάντοτε εφικτή με γνώμονα τα κλινικά σημεία. Σημαντική πρόοδος προς την κατεύθυνση της αξιόπιστης εκτίμησης της συστηματικής οξυγόνωσης σημειώθηκε με την ανακάλυψη του καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας (Pulmonary Artery Catheter - PAC) από τους Swan και Ganz το 1970<sup>6</sup>. Το άκρο του PAC τοποθετείται με τη βοήθεια μπαλονιού σε κάποιο κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας και ο καθετήρας περιλαμβάνει μία οπή στο άκρο του και μία δεύτερη οπή στο ύψος του δεξιού κόλπου, ενώ κοντά στο άκρο του βρίσκεται προσαρτημένος ένας θερμοαισθητήρας. Ο PAC παρέχει δεδομένα με τη βοήθεια των οποίων γίνεται έμμεσος υπολογισμός της καρδιακής παροχής (Cardiac Output - CO), της πίεσης ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας, των συστηματικών και πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, της προσφοράς ( $DO_2$ ) και της πρόσληψης ( $VO_2$ ) οξυγόνου στους ιστούς. Οι παραπάνω παράμετροι συσχετίστηκαν κατά καιρούς με την πρόγνωση, τη διάγνωση και τη θεραπεία του αιμοδυναμικά ασταθούς ασθενή. Στις μέρες μας η χρήση του PAC έχει ατονήσει εξαιτίας της αποτυχίας του καθετήρα να συσχετιστεί με όφελος επιβίωσης σε μεγάλες προοπτικές μελέτες. Ο Paul Marino ωστόσο σχολιάζει ότι πιθανότατα είναι λάθος να εξοβελιστεί ο PAC από την καθημερινή κλινική πρακτική στις ΜΕΘ δεδομένου ότι:

- είναι μία συσκευή παρακολούθησης και όχι θεραπευτικό μέσο,
- μελέτες υποδεικνύουν ότι οι περισσότεροι γιατροί δεν κατανοούν τις μετρήσεις του PAC και
- η αδιάκριτη χρήση των ποσοστών θνητότητας ως μέσου αξιολόγησης των παρεμβάσεων στην εντατική θεραπεία είναι προβληματική.

Τονίζει ότι στην περίπτωση ενός εργαλείου παρακολούθησης ο στόχος είναι η συλλογή κλινικής πληροφορίας και πως η αξιοποίηση αυτής της πληροφορίας, όχι το εργαλείο καθαυτό, καθορίζει την τελική έκβαση<sup>7</sup>.

Η χρήση του PAC και των κεντρικών φλεβικών καθετήρων (ΚΦΚ), σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες μελέτες, έχουν στρέψει το ενδιαφέ-

ρον των εντατικολόγων στην ανάλυση αερίων φλεβικών δειγμάτων. Οι διαφορές των ιστών ως προς τον κυτταρικό μεταβολισμό εκφράζονται σ' ένα βαθμό από την ποσότητα του οξυγόνου που αφαιρούν από την αρτηριακή κυκλοφορία, συνεπώς και από την εναπομένουσα ποσότητα οξυγόνου στο φλεβικό αποχετευτικό δίκτυο, η οποία μπορεί να μετρηθεί. Η κατανάλωση οξυγόνου στον υγιή άνθρωπο σε κατάσταση ηρεμίας υπολογίζεται σε 54 ml/min στον εγκέφαλο, 34 ml/min στην καρδιά, 83 ml/min στο σπλαχνικό δίκτυο, 19 ml/min στους νεφρούς, 57 ml/min στους σκελετικούς μύες και 12 ml/min στο δέρμα. Κατ' αντιστοιχία προκύπτουν τιμές κορεσμού αιμοσφαιρίνης φλεβικού αίματος της τάξης του 69% για τον εγκέφαλο, 37% για την καρδιά, 66% για το ήπαρ, 92% για τους νεφρούς, 71% για τους σκελετικούς μύες και 88% για το δέρμα. Ο οργανισμός έχει πεπερασμένη δυνατότητα να μεταβάλλει την άρδευση και το μεταβολισμό των ιστών ανάλογα με τις ανάγκες του, με συνέπεια σε παθολογικές καταστάσεις η φλεβική οξυγόνωση να μπορεί να συσχετιστεί επαρκώς με την κατάσταση οξυγόνωσης των ιστών και να καθοδηγήσει τις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο κορεσμός οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης μικτού φλεβικού αίματος ( $SvO_2$ ) κυμαίνεται μεταξύ 70-75% και του κεντρικού φλεβικού αίματος της άνω κοίλης φλέβας ( $ScvO_2$ ) μεταξύ 65-70%. Η σταδιακή εγκατάλειψη του PAC έχει εστιάσει το ενδιαφέρον στη μελέτη του  $ScvO_2$  ως παθοφυσιολογική παράμετρο σχετιζόμενη με τη συστηματική οξυγόνωση. Οι σταθερές απόκλισης (standard deviation - SD) στο συσχετισμό  $SvO_2$  και  $ScvO_2$  δεν είναι αμελητέες και σε καταστάσεις σοβαρής ιστικής υποάρδευσης, όπου ο εγκέφαλος αρδεύεται κατά προτεραιότητα σε βάρος των κοιλιακών σπλάχνων, ο  $ScvO_2$  υστερεί σημαντικά έναντι του  $SvO_2$  και δεν εκφράζει ικανοποιητικά τη βαρύτητα της νόσου<sup>8</sup>. Οι Rivers και συν. συμπεριέλαβαν τον  $ScvO_2$  μεταξύ των παραμέτρων-στόχου σε μία προσπάθεια συστηματικής προσέγγισης του σηπτικού ασθενή και διαπίστωσαν ότι η ομαλοποίησή του οδηγεί σε σημαντική μείωση της θνητότητας από σήψη στη ΜΕΘ<sup>9</sup>. Υπήρξαν βέβαια και μελέτες που δεν διαπίστωσαν κάποιο όφελος από την υιοθέτηση της συγκεκριμένης στρατηγικής και φαίνεται να επικρατεί η άποψη ότι η έγκαιρη αναζωογόνηση με κρυσταλλοειδή και η γρήγορη χορήγηση αντιβιοτικών είναι που κάνουν τη διαφορά, ενώ τα επίπεδα του γαλακτικού πιθανά να αποτελούν πιο ευαίσθητο δείκτη από τον  $ScvO_2$  για την εκτίμηση της απάντησης του ασθενή στη θεραπεία<sup>8,10</sup>. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της σήψης του 2012 συμπεριέλαβαν το



στόχο  $ScvO_2 \geq 70\%$ , κάτι το οποίο δεν ισχύει για την τελευταία επικαιροποίησή τους το 2016<sup>11,12</sup>. Η  $ScvO_2$  εκφράζει συνήθως ικανοποιητικά τη σχέση  $VO_2/DO_2$  και ίσως μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά μαζί με τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, ως επιπρόσθετος δείκτης στη λήψη απόφασης μετάγγισης αίματος<sup>13</sup>. Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι οι μεταβολές του  $ScvO_2$  συνεπεία θεραπευτικών παρεμβάσεων χάνουν τη διαγνωστική τους ευαισθησία, όταν η συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα δεν διατηρείται σταθερή<sup>14</sup>, ενώ τιμές  $ScvO_2$  ανώτερες του φυσιολογικού παρατηρούνται συχνά σε καταστάσεις σοβαρής ιστικής υποξίας με μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και εκφράζουν την αδυναμία των κυττάρων να προσλάβουν οξυγόνο από τη συστηματική κυκλοφορία, με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας (Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MODS)<sup>8</sup>.

Πέραν της φλεβικής οξυμετρίας και των εφαρμογών της, αρκετές μελέτες στις ΜΕΘ έχουν ασχοληθεί με τη σύγκριση μεταξύ φλεβικών και αρτηριακών δειγμάτων και ως προς τις υπόλοιπες παραμέτρους της ανάλυσης αερίων αίματος. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για σύγκριση αρτηριακού με κεντρικό φλεβικό αίμα και φαίνεται ότι υπάρχει άριστη συμφωνία με μικρή απόκλιση σφάλματος για το pH, το γαλακτικό και τα διττανθρακικά. Ασυμφωνία με ικανοποιητική συσχέτιση, αλλά μεγάλο πιθανό σφάλμα απόκλισης παρατηρείται για τις μερικές πιέσεις  $CO_2$  και  $O_2$  και η αξιολόγηση των παραμέτρων αυτών στο φλεβικό αίμα κρίνεται επισφαλής και μη αντιπροσωπευτική των αντίστοιχων τιμών στο αρτηριακό αίμα. Στις περισσότερες μελέτες αναγνωρίζεται το μειονέκτημα της μελέτης ετερογενούς πληθυσμού ασθενών, με το τραύμα να υποεκπροσωπείται και τη συντριπτική πλειοψηφία να αφορά ασθενείς με σήψη και άλλα μη χειρουργικά προβλήματα. Αναγνωρίζεται επίσης από τους ερευνητές ότι οι συσχετίσεις αυτές αφορούν ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί η διαδικασία της αναζωογόνησης και δεν ισχύουν για ασθενείς με σοβαρή κυκλοφορική ανεπάρκεια, όπως για παράδειγμα οι συμμετέχοντες στη μελέτη των Adrogue και συν. Ένα άλλο πρόβλημα στη χρήση κεντρικών φλεβικών αερίων αίματος ως υποκατάστατο των αρτηριακών, έγκειται στο γεγονός ότι δεν έχει καθοριστεί ακόμη ποιο είναι το όριο της κλινικά αποδεκτής απόκλισης των διαφόρων παραμέτρων για τους εντατικολόγους και γενικότερα τους κλινικούς γιατρούς<sup>4,15-19</sup>.

Η μελέτη τριχοειδικών αερίων αίματος στη ΜΕΘ παραμένει σχετικά

ανεξερεύνητη, πιθανότατα λόγω της εύκολης πρόσβασης σε αρτηριακό και κεντρικό φλεβικό αίμα στο συγκεκριμένο χώρο νοσηλείας. Μελέτη των Vaquer και συν. συνέκρινε τριχοειδικά (ωτικό λοβίο) και αρτηριακά δείγματα σε ασθενείς της ΜΕΘ ως προς το pH, την pO<sub>2</sub>, την pCO<sub>2</sub> και τα επίπεδα του γαλακτικού. Η μελέτη περιέλαβε 55 ασθενείς και ανέδειξε καλή συμφωνία και συσχέτιση για το pH και το γαλακτικό, ενώ η συσχέτιση για τις υπόλοιπες παραμέτρους κρίθηκε ικανοποιητική με αρκετά μεγάλο εύρος SD. Σημαντικό σημείο της μελέτης υπήρξε το μεγάλο ποσοστό αποτυχίας στη διαδικασία της λήψης των τριχοειδικών δειγμάτων, το οποίο παρουσίασε θετική συσχέτιση με την προχωρημένη ηλικία (>65 ετών), την υψηλή δόση αγγειοσυσπαστικών και την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη στους συμμετέχοντες. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η ανάλυση τριχοειδικών αερίων αίματος ίσως αποτελεί μία καλή εναλλακτική για το τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) και για καταστάσεις όπου δεν υπάρχει ο χρόνος ή η πολυτέλεια λήψης αρτηριακού δείγματος και αναγνωρίζουν την ανάγκη διενέργειας περαιτέρω έρευνας στο συγκεκριμένο πεδίο<sup>20</sup>.

#### 4. Αέρια αίματος στο ΤΕΠ

Η συμφωνία αερίων αίματος μεταξύ των διαφόρων δειγμάτων έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία έτη στο πεδίο της επείγουσας ιατρικής. Ιδιαίτερη, κατά τον γράφοντα, κρίνεται η αξία των δημοσιεύσεων που καθόρισαν με σαφήνεια την κοινή παθολογία των υπό μελέτη συμμετεχόντων, δεδομένου ότι το ΤΕΠ αποτελεί τον κατεξοχήν αντιπροσωπευτικό χώρο για όλη τη γκάμα της ιατρικής παθοφυσιολογίας. Η ομοιογένεια του υπό μελέτη δείγματος δίνει τη δυνατότητα εξαγωγής συμπερασμάτων, όχι απλώς για συμφωνία ή ασυμφωνία μεταξύ των δειγμάτων, αλλά προσδίδει στην έρευνα αξία κλινικής εφαρμογής και πιθανά αλλαγής του κανόνα του προτιμητέου δείγματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η μελέτη των Contenti και συν. οι οποίοι συνέκριναν αρτηριακά, περιφερικά φλεβικά και τριχοειδικά δείγματα ασθενών του ΤΕΠ που διαγνώστηκαν με σήψη και διαπίστωσαν, αφενός υψηλό βαθμό συμφωνίας μεταξύ και των τριών δειγμάτων ως προς την συγκέντρωση γαλακτικού και αφετέρου ότι η φλεβική συγκέντρωση γαλακτικού αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη ανίχνευσης του σηπτικού ασθενή, συγκριτικά με τα υπόλοιπα δείγματα. Τιμές φλεβικού γαλακτικού >1,6 mmol/l σχετίστηκαν με 81% ευαισθησία και 80% ειδικότητα στη διάγνωση

της σήψης, ενώ τιμές αρτηριακού γαλακτικού  $>1$  mmol/l σχετίστηκαν με παρόμοια ευαισθησία και χαμηλή ειδικότητα της τάξης του 42%<sup>21</sup>. Μελέτη των Eizadi-Mood και συν. συνέκρινε τριχοειδικά και αρτηριακά δείγματα σε 45 κωματώδεις ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση, χωρίς συνοδό αποσταθεροποίηση ζωτικών σημείων και διαπίστωσε ικανοποιητική συμφωνία για το pH, όχι όμως για τα διπτανθρακικά, την  $pO_2$  και την  $pCO_2$ . Ειδικότερα σχετικά με την υπερκαπνία, που αποτελεί μείζον ζήτημα στην οξεία δηλητηρίαση που συνοδεύεται από κώμα, διαπίστωσαν ότι μία τιμή τριχοειδικής  $pCO_2 > 51,7$  mmHg επιβάλλει τη λήψη αρτηριακού δείγματος, καθότι υποδεικνύει σοβαρό πρόβλημα στην ανταλλαγή των αερίων στους πνεύμονες<sup>22</sup>. Η  $pCO_2$  σε τριχοειδικό αίμα ασθενών που επισκέπτονται το ΤΕΠ λόγω παρόξυνσης Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) φάνηκε να συμφωνεί ικανοποιητικά με την αντίστοιχη τιμή αρτηριακού δείγματος με 95% όρια συμφωνίας 0,827 έως -0,653 kPa (1 kPa ~ 7,5 mmHg). Στην ίδια μελέτη από τους Murphry και συν. εξαιρετική ήταν η συμφωνία για pH και διπτανθρακικά, ενώ ως αναμένονταν η  $pCO_2$  παρουσίασε σημαντικές διαφορές στα δύο δείγματα. Πιθανά τα τριχοειδικά αέρια αίματος να αποτελούν ικανοποιητικό υποκατάσταστο των αρτηριακών σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, υπό την προϋπόθεση ότι υπάρχει διαθέσιμη και αξιόπιστη συνεχής παλμική οξυμετρία στο ΤΕΠ<sup>23</sup>. Σε μελέτη των Brandenburg και Dire συγκρίθηκαν αρτηριακά και περιφερικά φλεβικά δείγματα 38 ασθενών με ένα σύνολο 44 επεισοδίων διαβητικής κετοξέωσης και διαπιστώθηκε εντυπωσιακή συμφωνία των δειγμάτων ως προς το pH και τη συγκέντρωση των διπτανθρακικών<sup>24</sup>.

Ομοιογενές δείγμα διέθεταν και ορισμένες έρευνες σε τραυματίες, οι οποίες παρά την άρτια εκτέλεσή τους, οδηγήθηκαν σε αυθαίρετα και πιθανά λανθασμένα συμπεράσματα<sup>25,26</sup>, όπως για παράδειγμα ότι τα φλεβικά αέρια αίματος δε μπορούν να υποκαταστήσουν τα αρτηριακά, διότι παρουσιάζουν μεγάλη απόκλιση ως προς την «περίσσεια βάσης» (base excess - BE) και ως προς τις τιμές του pH, σύμφωνα με τα «αυθαίρετα» όρια που θέσπισε μία επιτροπή ειδικών για τους σκοπούς της μελέτης. Στη συγκεκριμένη μελέτη των Rudkin και συν. η επιτρεπόμενη χρονική διαφορά λήψης φλεβικού και αρτηριακού δείγματος είχε οριστεί στα 60 λεπτά, χρόνος ανεπίτρεπτος για μία ταχέως εξελισσόμενη παθοφυσιολογία, όπως αυτή που διέπει τον τραυματία με ενεργό αιμορραγία. Επιπλέον η χρήση του BE αρτηριακού αίματος, ενώ βρίσκει εδώ και χρόνια εφαρμογή στην κλινική πρά-

ξη, δεν γίνεται να υιοθετείται στην ερμηνεία των φλεβικών αερίων αίματος, καθώς πρόκειται για μία εξίσωση που έχει δημιουργηθεί και δοκιμαστεί σε αρτηριακά αέρια αίματος και στην οποία συμμετέχουν μεταβλητές όπως η  $pCO_2$  που ως γνωστόν παρουσιάζει μεγάλα όρια φυσιολογικής απόκλισης μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών δειγμάτων<sup>27</sup>.

Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, οι περισσότερες μελέτες στο ΤΕΠ συνέκριναν περιφερικά φλεβικά, τριχοειδικά και αρτηριακά δείγματα, χωρίς να έχει προηγηθεί διαχωρισμός συμμετεχόντων με βάση κλινικά ή εργαστηριακά κριτήρια, εκτός από την προϋπόθεση απουσίας σοβαρής κυκλοφορικής ανεπάρκειας. Ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ των δειγμάτων παρατηρείται για το pH και τη συγκέντρωση διττανθρακικών και πιθανότατα η λήψη φλεβικών αερίων είναι σε θέση να υποκαταστήσει το αρτηριακό αίμα για τις συγκεκριμένες παραμέτρους. Η πιθανότητα συμφωνίας των τιμών αυξάνεται, όσο το αποτέλεσμα στο φλεβικό ή τριχοειδικό αίμα προσεγγίζει τα φυσιολογικά όρια που έχουν καθοριστεί για αρτηριακά δείγματα. Η αρτηριοφλεβική συμφωνία για τη  $pCO_2$  είναι πτωχή, αλλά μία περιφερική φλεβική  $pCO_2(PvCO_2) < 45$  mmHg έχει 100% αρνητική προγνωστική αξία για την πιθανότητα αρτηριακής  $pCO_2(PaCO_2) > 50$  mmHg, με αποτέλεσμα μία φυσιολογική  $PvCO_2$  να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο διάλογής για τον αποκλεισμό υπερκαπνικής αναπνευστικής νόσου. Παρόμοια είναι και η χρησιμότητα των επιπέδων του γαλακτικού στο φλεβικό αίμα, με φυσιολογικές τιμές να αποκλείουν την ύπαρξη υψηλών επιπέδων στο αρτηριακό αίμα. Όπως κατέδειξαν οι Contenti και συν., ίσως στο μέλλον η συγκέντρωση του γαλακτικού στο φλεβικό αίμα αποδειχτεί χρησιμότερο διαγνωστικό κριτήριο, ασχέτως της συμφωνίας της με την αντίστοιχη αρτηριακή τιμή<sup>21</sup>. Πρέπει βέβαια να επισημανθεί ότι οι παραπάνω συσχετισμοί δεν ισχύουν σε ασθενείς με shock<sup>4</sup> και δεν έχουν μελετηθεί καθόλου σε περιπτώσεις μικτών οξεοβασικών διαταραχών. Μεγάλη αλλαγή στην αντιμετώπιση των επειγόντων περιστατικών και στη συγκριτική αξιολόγηση των διαφόρων δειγμάτων αερίων αίματος αναμένεται να προκύψει με την πολυαναμενόμενη ευρεία εφαρμογή της διαδερμικής παρακολούθησης των επιπέδων  $CO_2$ <sup>28,29</sup>.

## 5. Αέρια αίματος σε άλλες καταστάσεις

Ευρεία παραμένει η χρήση των τριχοειδικών και φλεβικών αερίων αίμα-

τος στα νεογνά, εξαιτίας της δύσκολης αρτηριακής προσπέλασης, ειδικά μετά την απόπτωση του ομφάλιου λώρου και τη συνεπαγόμενη αδυναμία απευθείας καθετηριασμού της ομφαλικής αρτηρίας. Η λήψη του τριχοειδικού αίματος διενεργείται συνήθως μέσω πτερνικής παρακέντησης, κατόπιν «αρτηριοποίησης» της περιοχής με ζεστό νερό. Οι συσχετισμοί και η συμφωνία των αποτελεσμάτων με το αρτηριακό αίμα δεν διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με αντίστοιχες μελέτες σε ενήλικες, με το pH, τα διπτανθρακικά και το γαλακτικό να παρουσιάζουν τους υψηλότερους δείκτες συμφωνίας. Οι περιορισμοί που ισχύουν στους ενήλικες απηχούν και στις μικρότερες ηλικίες, με αποτέλεσμα να χρειάζεται μεγάλη προσοχή στην ερμηνεία τριχοειδικών και φλεβικών αερίων αίματος σε βαριά πάσχοντες ασθενείς της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας. Στην καθημερινή κλινική πρακτική κρίνεται σκόπιμη η λήψη αρτηριακού δείγματος όταν τα αποτελέσματα αποκλίνουν σημαντικά από τα φυσιολογικά όρια, καθότι η λήψη κλινικών αποφάσεων με γνώμονα το φλεβικό ή τριχοειδικό αίμα ενέχει μεγάλο κίνδυνο σφάλματος και συνεπαγόμενης ιατρογενούς βλάβης<sup>30,31</sup>.

Μία ενδιαφέρουσα μελέτη πραγματοποιήθηκε μεταξύ 52 μελών ορειβατικής αποστολής στο Έβερεστ, σε υψόμετρο 5.300 μέτρα και συνέκρινε τριχοειδικά και αρτηριακά δείγματα. Οι διαφορές (αρτηριακό μείον τριχοειδικό) αποδείχτηκαν μη στατιστικά σημαντικές για τις παραμέτρους  $pO_2$  (0,215 kPa, 95% όρια απόκλισης -0,8 έως 1,35 kPa),  $pCO_2$  (-0,59 kPa, 95% όρια απόκλισης -1,63 έως 0,16 kPa) και pH (-0,0065, 95% όρια απόκλισης -0,08 έως 0,0055), ενώ τα διπτανθρακικά τριχοειδικού αίματος ήταν υψηλότερα σε σχέση με το αρτηριακό (-2,5 mmol/l, 95% όρια απόκλισης -4,31 έως -0,84 mmol/l). Η φαινομενικά παράδοξη συμφωνία των τιμών  $pO_2$  παρατηρείται γενικότερα σε καταστάσεις υποξίας, λόγω μετακίνησης της καμπύλης της αιμοσφαιρίνης προς τ' αριστερά (δυσκολότερη αποδέσμευση οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη) και είναι αναμενόμενο εύρημα σε ακραία υψόμετρα, όπου η βαρομετρική πίεση είναι χαμηλή (και άρα και η  $PAO_2$ , από την οποία εξαρτάται η  $pO_2$ )<sup>32</sup>. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Vaquer και συν. από τη σύγκριση τριχοειδικού και αρτηριακού αίματος στη ΜΕΘ, όπου η συμφωνία της  $pO_2$  αυξανόταν, όσο χαμηλότερος ήταν ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε  $O_2$ <sup>20</sup>.

Ο  $ScvO_2$  χρησιμοποιήθηκε από τους Zhang και συν. ως δείκτης για τη μελέτη της καρδιαγγειακής λειτουργίας αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Καταγράφηκαν 6.042 συνεδρίες αιμοκάθαρ-

σης σε 232 ασθενείς και παρατηρήθηκε πτώση του ScvO<sub>2</sub> στο 62,4% των συνεδριών. Στο 80% των ασθενών παρατηρήθηκε αντίστροφος συσχετισμός μεταξύ του όγκου υπερδιήθησης, διορθωμένου ως προς το σωματικό βάρος των ασθενών (ml/kg) και της μεταβολής του ScvO<sub>2</sub>. Είναι λοιπόν αρκετά πιθανό οι μεταβολές του ScvO<sub>2</sub> να εκφράζουν την αιμοδυναμική επιβάρυνση συνεπεία της αφυδάτωσης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η οποία αντικατοπτρίζεται κλινικά με αυξημένη επίπτωση υποτασικών επεισοδίων, stunning μυοκαρδίου και μακροπρόθεσμα με ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η υπόθεση αυτή χρειάζεται προφανώς επιβεβαίωση με απευθείας μετρήσεις αιμοδυναμικών παραμέτρων, ώστε να καταστήσει την παρακολούθηση του ScvO<sub>2</sub> χρήσιμη στην εξατομίκευση του ρυθμού υπερδιήθησης και στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών<sup>33</sup>.

## 6. Συμπεράσματα

Το αρτηριακό αίμα υποχρεωτικά προκρίνεται για την ώρα ως το σωστό δείγμα για ανάλυση αερίων, καθώς είναι αυτό με την ευρύτερα μελετημένη κλινική εφαρμογή ως διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο. Ωστόσο η εξελισσόμενη έρευνα βρίθει ενδείξεων που καθιστούν πολύ πιθανή την αντικατάστασή του από φλεβικό αίμα για την αρχική αντιμετώπιση στο ΤΕΠ. Στους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς φαίνεται ότι τα φλεβικά αέρια αίματος θα αποτελέσουν σύντομα αναπόσπαστο τμήμα της αρχικής διαλογής, εξαλείφοντας την ανάγκη της περίπλοκης και χρονοβόρας αρτηριακής παρακέντησης, ενώ στους αιμοδυναμικά ασταθείς, βαριά πάσχοντες, θα πρέπει να συμπληρώνεται το εργαστηριακό πάνελ μαζί με τη λήψη αρτηριακού δείγματος. Η ανάλυση αερίων τριχοειδικού αίματος πιθανότατα δεν υστερεί σε σχέση με το φλεβικό δείγμα και αποτελεί μία καλή εναλλακτική για καταστάσεις όπου κρίνεται δύσκολη η φλεβική ή αρτηριακή προσπέλαση, όπως για παράδειγμα στα νεογνά. Στη Διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει ένδεια μελετών σχετικά με την ανάλυση φλεβικών ή τριχοειδικών δειγμάτων σε μικτές οξεοβασικές διαταραχές και ως εκ τούτου το αρτηριακό αίμα αποτελεί υποχρεωτική επιλογή για τη σωστή ερμηνεία τους. Οι παραδοχές που οδηγούν στην απλοποίηση της εξίσωσης των Henderson-Hasselbach ( $\text{pH} = 6,1 + \log[\text{HCO}_3^- / 0,03 \times \text{pCO}_2]$ ) δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση των αερίων φλεβικού και τριχοειδικού αίματος και χρειάζεται μία

εναλλακτική προσέγγιση στο ζήτημα. Ίσως η μέθοδος Stewart, όντας βασισμένη σε μία απλούστερη φυσικοχημική θεώρηση, αποδειχτεί χρήσιμη στην ερμηνεία των φλεβικών και τριχοειδικών δειγμάτων.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Severinghaus JW. First electrodes for blood PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> determination. *J Appl Physiol* (1985). 2004; 97(5): 1599-1600.
2. Mortensen JD. Clinical sequelae from arterial needle puncture, cannulation, and incision. *Circulation* 1967; 35(6): 1118-1123.
3. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315(3): 153-156.
4. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med* 1989; 320(20): 1312-1316.
5. European Resuscitation Council. Advanced Life Support. ERC guidelines 2015 edition, p.p. 81-100.
6. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283(9): 447-451.
7. Paul L Marino. *The ICU Book - 4<sup>th</sup> edition* 2014, p.p. 135-151.
8. Walton RAL, Hansen BD. Venous oxygen saturation in critical illness. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2018; 28(5): 387-397.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377.
10. Hartog C, Bloos F. Venous oxygen saturation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014; 28(4): 419-428.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304-377.
13. Kocsi S, Demeter G, Fogas J, Erces D, Kaszaki J, Molnár Z. Cen-

tral venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56(3): 291-297.

14. Legrand M, Vallée F, Mateo J, Payen D. Influence of arterial dissolved oxygen level on venous oxygen saturation: don't forget the PaO<sub>2</sub>! *Shock* 2014; 41(6): 510-513.

15. Treger R, Pirouz S, Kamangar N, Corry D. Agreement between central venous and arterial blood gas measurements in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(3): 390-394.

16. Valizad Hassanloei M, Mahoori A, Karami N, Sina V. The relationship between arterial and central venous blood gases values in patients undergoing mechanical ventilation after cardiac surgery. *Anesth Pain Med* 2018; 8(3): e74243.

17. Martin CM, Priestap F. Agreement between venous and arterial blood gas analysis of acid-base status in critical care and ward patients: a retrospective cohort study. *Can J Anaesth* 2017; 64(11): 1138-1143.

18. Hynes D, Bates S, Loughman A, Klim S, French C, Kelly AM. Arteriovenous blood gas agreement in intensive care patients with varying levels of circulatory compromise: a pilot study. *Crit Care Resusc* 2015; 17(4): 253-256.

19. Middleton P, Kelly AM, Brown J, Robertson M. Agreement between arterial and central venous values for pH, bicarbonate, base excess, and lactate. *Emerg Med J* 2006; 23(8): 622-624.

20. Vaquer S, Masip J, Gili G, et al. Earlobe arterialized capillary blood gas analysis in the intensive care unit: a pilot study. *Ann Intensive Care* 2014; 4: 11.

21. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, Levraut J. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015; 33(2): 167-172.

22. Eizadi-Mood N, Alfred S, Yaraghi A, Huynh C, Moghadam AS. Comparison of arterial and capillary blood gas values in poisoning department assessment. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28(10): 665-670.

23. Murphy R, Thethy S, Raby S, et al. Capillary blood gases in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2006; 100(4): 682-686.

24. Brandenburg MA, Dire DJ. Comparison of arterial and venous blood gas values in the initial emergency department evaluation of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998; 31(4): 459-465.



25. Rudkin SE, Anderson CL, Grogan TR, Elashoff DA, Treger RM. Assessing acid-base status in circulatory failure: Relationship between arterial and peripheral venous blood gas measurements in hypovolemic shock. *J Intensive Care Med* 2018;1:885066618762335.
26. Schmelzer TM, Perron AD, Thomason MH, Sing RF. A comparison of central venous and arterial base deficit as a predictor of survival in acute trauma. *Am J Emerg Med* 2008; 26(2): 119-123.
27. Rudkin SE, Kahn CA, Oman JA, et al. Prospective correlation of arterial vs venous blood gas measurements in trauma patients. *Am J Emerg Med* 2012; 30(8): 1371-1377.
28. Kelly AM. Review article: Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care. *Emerg Med Australas* 2010; 22(6): 493-498.
29. Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2014; 21(2): 81-88.
30. Tan RNGB, Pauws SC, van Loon E, Smits VEJ, Lopriore E, Te Pas AB. Correlation and interchangeability of venous and capillary blood gases in non-critically ill neonates. *Front Pediatr* 2018; 6: 89.
31. Courtney SE, Weber KR, Breakie LA, et al. Capillary blood gases in the neonate. A reassessment and review of the literature. *Am J Dis Child* 1990; 144(2): 168-172.
32. Barry PW, Mason NP, Collier D. Sampling for analysing blood gas pressures. Mount Everest study supports use of capillary samples. *BMJ* 1995; 310(6986): 1072.
33. Zhang H, Chan L, Meyring-Wösten A, et al. Association between intradialytic central venous oxygen saturation and ultrafiltration volume in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(9): 1636-1642.

## Ερωτήσεις

**1. Ασθενής 75 ετών με ιστορικό υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου διακομίστηκε στο ΤΕΠ λόγω εμπύρετου έως 38,5 °C και έχει 80 σφύξεις ανά λεπτό, ΑΠ=112/56 mmHg και 18 αναπνοές ανά λεπτό, με SpO<sub>2</sub> 97%. Παρακεντήθηκε η μηριαία φλέβα προς ανάλυση αερίων και βρέθηκε SO<sub>2</sub>=53%. Ποια θεραπευτική παρέμβαση αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του φλεβικού αίματος εντός της επόμενης μιας ώρας;**

- α) Χορήγηση κρυσταλλοειδούς διαλύματος;*
- β) Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων;*
- γ) Χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος;*
- δ) Χορήγηση οξυγόνου με εφαρμογή μάσκας;*

**2. Ασθενής 55 ετών υπέστη καρδιοαναπνευστική ανακοπή μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ενώ εξετάζονταν στο ΤΕΠ. Ο ρυθμός στο ΗΚΓ/μα ήταν κοιλιακή ταχυκαρδία. Άρχισε η διαδικασία της ΚΑΡΠΑ και λήφθηκαν αέρια αίματος όπου διαπιστώθηκε pH=7,09, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=7 mEq/l, pO<sub>2</sub>=76 mmHg, pCO<sub>2</sub>=22 mmHg. Ποια από τις παρακάτω παρεμβάσεις θα ήταν λάθος;**

- α) Χορήγηση οξυγόνου;*
- β) Ενδοτραχειακή διασωλήνωση;*
- γ) Απινίδωση;*
- δ) Χορήγηση διττανθρακικών;*

**3. Ασθενής 62 ετών με ΧΑΠ επισκέφτηκε το ΤΕΠ λόγω δύσπνοιας στην κόπωση. Τα ζωτικά του σημεία ήταν θ=36,9° C, σφύξεις=74/min, ΑΠ=143/76 mmHg, αναπνοές=16/min. Ο κορεσμός οξυγόνου με παλμικό οξύμετρο ήταν 91%. Λαμβάνονται αέρια αίματος από περιφερική φλέβα διαπιστώθηκε pO<sub>2</sub>=34 mmHg, pCO<sub>2</sub>=42 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=22 mEq/L. Ποια από τις παρακάτω ενέργειες θα ήταν η ενδεδειγμένη;**

- α) Χορήγηση οξυγόνου;*
- β) Λήψη αρτηριακών αερίων αίματος;*
- γ) ΗΚΓ/μα;*
- δ) Όλα τα παραπάνω;*

**4. Ασθενής με ΧΝΝ σταδίου IV προσήλθε περιπατητικός στο ΤΕΠ αναφέροντας 5 εμέτους και κοιλιακό άλγος. Ποιο δείγμα θα ήταν το καταλληλότερο για ανάλυση αερίων αίματος;**

- α) Αρτηριακό αίμα;
- β) Φλεβικό αίμα;
- γ) Τριχοειδικό αίμα;
- δ) Οποιοδήποτε από τα παραπάνω;
- ε) Τα α και β;

**5. Νεογνό 17 ημερών νοσηλεύονταν λόγω πνευμονίας υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Λήφθηκαν αέρια τριχοειδικού αίματος και διαπιστώθηκε  $pH=7,38$ ,  $pO_2=62$  mmHg,  $pCO_2=37$  mmHg,  $HCO_3^-=24$  mEq/l,  $Lac=0,6$  mmol/l. Ποια θα ήταν η ενδεδειγμένη ενέργεια;**

- α) Αύξηση του ρυθμού αναπνοών;
- β) Αύξηση της  $FiO_2$ ;
- γ) Αύξηση της PEEP;
- δ) Λήψη αρτηριακών αερίων αίματος;
- ε) Αύξηση του εισπνεόμενου όγκου αέρα;

#### **Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. δ
- 3. α
- 4. α
- 5. δ

**Πώς διαβάζεται το αποτέλεσμα των αερίων  
αίματος και ποια η σημασία της κάθε  
παραμέτρου που περιέχει;**

***Κώστας Μαυροματίδης***

*Συντ. Δ/ντής Νεφρολογικού Τμήματος*

*ΓΝ Κομοτηνής*

(για το κείμενο δεξ το φροντιστήριο)

# Δίαιτα και οξεοβασική ισορροπία. Επίπτωση της παρεντερικής διατροφής

**Νικόλαος Κ. Καπλάνης**  
Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα  
ΓΝ Πατρών «Άγιος Ανδρέας»

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ενδείξεις παρεντερικής διατροφής
3. Διαλύματα παρεντερικής διατροφής
4. Παρεντερική διατροφή και διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας
5. Μεταβολική οξέωση
  - 5.1. Παρεντερικά διαλύματα
    - 5.1.1. Αμινοξέα
    - 5.1.2. Πρόσθετα οξέα
    - 5.1.3. D-φρουκτόζη
  - 5.2. Υπερθρεψία
  - 5.3. Έλλειψη θειαμίνης
  - 5.4. Υποφωσφαταιμία
  - 5.5. Συννοσηρότητα
  - 5.6. Φάρμακα
  - 5.7. Μεταβολική οστική νόσος
  - 5.8. Πρόωρα νεογνά
  - 5.9. Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο
  - 5.10. Αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης που προκαλείται από την παρεντερική διατροφή
6. Μεταβολική αλκάλωση
7. Αναπνευστική οξέωση
8. Αναπνευστική αλκάλωση
9. Συμπεράσματα
10. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η πρόσληψη των απαραίτητων στοιχείων για τη δομή και λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού ονομάζεται θρέψη
- Η συνήθης οδός πρόσληψης θρεπτικών συστατικών είναι διάμεσου του γαστρεντερικού συστήματος
- Σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών, όπως σε βαριά πάσχοντες σε μονάδες εντατικής θεραπείας και οι ασθενείς με σοβαρά νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, η σίτιση διαμέσου του γαστρεντερικού σωλήνα αντενδείκνυται ή δεν επαρκεί για

την κάλυψη των θρεπτικών και ενεργειακών αναγκών

- Οι παραπάνω ανάγκες μπορούν να καλυφθούν με χορήγηση εμπλουτισμένων σε θρεπτικά συστατικά διαλυμάτων διαμέσου περιφερικών ή κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται παρεντερική διατροφή

- Στην ολική παρεντερική διατροφή οι ανάγκες του ανθρώπινου οργανισμού καλύπτονται αποκλειστικά από την ενδοφλέβια χορήγηση των διαλυμάτων αυτών

- Τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής περιέχουν υδατάνθρακες, λιπίδια, πρωτεΐνες, ηλεκτρολύτες, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες σε ποικίλες συγκεντρώσεις

- Η χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων μπορεί να προκαλέσει στους ασθενείς διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, με σημαντικά συχνότερη τη μεταβολική οξέωση

- Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας από παρεντερική διατροφή εμφανίζονται οξέως, με έντονη κλινική σημειολογία ή χρονίως με ήπια κλινική εικόνα

- Η μεταβολική οξέωση από διαλύματα παρεντερικής διατροφής μπορεί να οφείλεται στη σύστασή τους *per se*, στα συνυπάρχοντα παθολογικά προβλήματα των ασθενών και στη συγχορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή

- Τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής περιέχουν για λόγους χημικής σταθερότητας οξινοποιητικούς παράγοντες, όπως το υδροχλωρικό ή το οξικό οξύ

- Συνήθως τα ανόργανα οξέα στην παρεντερική διατροφή σχετίζονται συχνότερα με ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης συγκριτικά με τα οργανικά οξέα

- Μεταβολική οξέωση μπορεί να προκαλέσει η υπερδοσολογία της παρεντερικής σίτισης ή η έλλειψη θειαμίνης

- Κατηγορίες ασθενών επιρρεπείς σε ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης από παρεντερική σίτιση είναι τα πρόωρα νεογνά και οι ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

- Η αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης στηρίζεται στη στενή παρακολούθηση των ασθενών και σε επαναπροσδιορισμό των ενεργειακών και θρεπτικών αναγκών, όταν χρειάζεται και την εφαρμογή εντερικής σίτισης, όταν αυτό είναι δυνατό

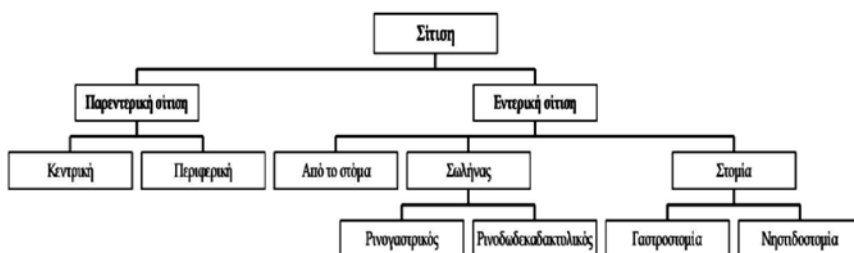
- Οι υπόλοιπες διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας είναι αρκετά σπανιότερες

## 1. Εισαγωγή

Η θρέψη, δηλαδή η πρόσληψη των απαραίτητων συστατικών για τη δομή και λειτουργία των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού, αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα για τη διατήρηση της υγείας. Διάφορες παθολογικές καταστάσεις, οξείες ή χρόνιες, σχετίζονται, είτε με μειωμένη πρόσληψη τροφής, είτε με αυξημένο καταβολισμό του οργανισμού και οδηγούν σε συνθήκες δυσθρεψίας. Η δυσθρεψία, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκυρα και έγκαιρα, θα προκαλέσει αυξημένη νοσηρότητα, αλλά και θνητότητα των ασθενών.<sup>1</sup>

Οδηγίες σχετικά με την κατανάλωση τροφής μπορούν, ενδεχομένως, να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα της δυσθρεψίας, αλλά αυτό σπάνια αποδίδει σε βαριά πάσχοντες. Η λύση για τους ασθενείς αυτούς είναι η υποστήριξη

της θρέψης διαμέσου της χορήγησης τεχνητής διατροφής, εντερικής ή παρεντερικής, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 1, ώστε να εξασφαλιστεί πλήρως η κάλυψη των αναγκών του οργανισμού σε ενέργεια και σε θρεπτικά συστατικά. Η παρεντερική σίτιση είναι η χορήγηση θρεπτικών συστατικών ενδοφλεβίως διαμέσου κεντρικού ή περιφερικού φλεβικού καθετήρα.



**Εικόνα 1:** Οδοί υποστήριξης της θρέψης<sup>2</sup>

Η εντερική σίτιση είναι γενικά προτιμητέα και ασφαλέστερη για τους ασθενείς έναντι της παρεντερικής, αλλά σε ορισμένες καταστάσεις, όπως σε νοσηλεύομενους σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), είτε θεωρείται ανεπαρκής, είτε αντενδείκνυται, με συνέπεια η σίτιση των ασθενών να εξαρτάται μερικώς ή αποκλειστικά από την παρεντερική διατροφή (μερική ή ολική).

Ως φαρμακευτικά σκευάσματα, τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής εμφανίζουν, εκτός από το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα και ανεπιθύμητες δράσεις, οι οποίες εξαρτώνται αφενός από το περιεχόμενό τους και αφετέρου από τη γενική κατάσταση και τη συννοσηρότητα των ασθενών που τα λαμβάνουν. Μεταξύ των ανεπιθύμητων δράσεων της παρεντερικής διατροφής περιλαμβάνονται και οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Σε επιστημονικά περιοδικά που ειδικεύονται σε θέματα τεχνητής διατροφής, συνεχώς αυξάνουν οι αναφορές για οξεοβασικές διαταραχές που προκαλούνται από την παρεντερική σίτιση και αυτό δείχνει την έκταση και τη σημασία του φαινομένου στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>3</sup>

Στα κεφάλαια που θα ακολουθήσουν θα αναλυθούν οι ενδείξεις χορήγησης της παρεντερικής διατροφής, το περιεχόμενο των διαλυμάτων, οι διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλούν τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής, η παθογένεια των διαταραχών αυτών και πως αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν.

## 2. Ενδείξεις παρεντερικής διατροφής

Οι βαριά πάσχοντες ασθενείς, ιδιαίτερα σε περιβάλλον ΜΕΘ βρίσκονται σε συνθήκες έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης και παρατεταμένου κλινοστατισμού. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες και το οξειδωτικό στρες προκαλούν αύξηση των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού. Για την κάλυψη των αναγκών αυτών ο μεταβολισμός στρέφεται σε ενδογενείς πηγές ενέργειας και προκαλεί αύξηση της λιπόλυσης και της πρωτεόλυσης, δηλαδή της διάσπασης λιπών και πρωτεϊνών, αντίστοιχα, προκειμένου να παραχθεί γλυκόζη διαμέσου του μηχανισμού της γλυκονεογένεσης. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρωτεϊνοσύνθεση, προκαλούν υπερκαταβολισμό και μείωση της μάζας σώματος. Το τελικό αποτέλεσμα είναι να αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης υποθρεψίας ή να επιδεινωθεί προϋπάρχουσα υποθρεπτική κατάσταση. Ιδιαίτερα η μείωση της μυικής μάζας, τόσο των σκελετικών, όσο και των αναπνευστικών μυών, σχετίζεται με καθυστερημένη ανάρρωση των ασθενών, με ανάπτυξη λοιμώξεων, με καθυστερημένο απογαλακτισμό από τον μηχανικό αερισμό, αλλά και επηρεασμένη μετέπειτα ποιότητα ζωής, αν ο ασθενής ξεπεράσει τη βαριά κλινική κατάσταση.<sup>4</sup> Αντίστοιχα προβλήματα αντιμετωπίζουν και ασθενείς εκτός συνθηκών ΜΕΘ, όπως εκείνοι με ογκολογικά προβλήματα.<sup>5</sup>

Η τεχνητή διατροφή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη βελτίωση, αλλά και στην πρόληψη τέτοιων καταστάσεων. Αν και η σίτιση από το γαστρεντερικό σύστημα γενικά προτιμάται έναντι της ενδοφλέβιας σίτισης, υπάρχουν ορισμένες απόλυτες αντενδείξεις της εντερικής διατροφής, όπως η ανατομική ασυνέχεια του γαστρεντερικού σωλήνα ή η σοβαρή σπλαχνική ισχαιμία, καταστάσεις που συναντώνται με πιθανότητα 5-7% στις ΜΕΘ. Στις περιπτώσεις αυτές η χρήση παρεντερικής διατροφής θεωρείται μονόδρομος. Οι ενδείξεις της παρεντερικής διατροφής περιλαμβάνονται στην εικόνα 2.<sup>6</sup>

Ενδείξεις παρεντερικής διατροφής
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Παρατεταμένος ειλεός για &gt;3 ημέρες</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Μηχανική απόφραξη</li> <li>○ Γενικευμένη περιτονίτιδα</li> <li>○ Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση</li> <li>○ Κοιλιακές διαταραχές μετά από εντερική σίτιση</li> </ul> </li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Σύνδρομο βραχέος εντέρου</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ο Απόφραξη μεσεντερίου</li> <li>ο Εκτεταμένη εκτομή λεπτού εντέρου με υπόλειμμα &lt;1,5 m</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Βαριά δυσασπορρόφηση</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ο Μετακινική εντερίτιδα</li> <li>ο Εντεροδερματικό συρίγγιο υψηλής παροχής (νησιδικό&gt;ειλεϊκό)</li> <li>ο Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου σε οξεία φάση</li> <li>ο Σπλαχνική ισχαιμία</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Χρόνος για να επιτευχθεί η εντερική ή από του στόματος σίτιση &gt;5 ημέρες</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ανεπαρκής ενεργειακή κάλυψη</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Υπερέμεση της κύησης</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Υψηλός κίνδυνος για αναρρόφηση</b></li> </ul>

*Εικόνα 2: Ενδείξεις παρεντερικής διατροφής*

Στις ενδείξεις χορήγησης παρεντερικής διατροφής περιλαμβάνονται και τα πρόωρα νεογνά με ηλικία κύησης <35 εβδομάδων, ενώ μερική παρεντερική διατροφή συστήνεται και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, που βρίσκονται σε χρόνια πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και είναι υποθρεπτικοί.

### 3. Διαλύματα παρεντερικής διατροφής

Το περιεχόμενο των διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής περιλαμβάνει μία σειρά απαραίτητων θρεπτικών συστατικών για τον οργανισμό σε ποικίλες συγκεντρώσεις και αναφέρονται στην εικόνα 3.<sup>7</sup>

Τα παρεντερικά διαλύματα χορηγούνται με ασκούς χωρισμένους σε δύο (αμινοξέα-υδατάνθρακες) ή τρία διαμερίσματα (αμινοξέα-υδατάνθρακες-λιπίδια) και η ανάμιξη των συστατικών γίνεται ακριβώς πριν τη χορήγηση στον ασθενή ή μπορεί να εμπεριέχονται σε ένα μονόχωρο ασκό, το περιεχόμενο του οποίου χορηγείται στη φλεβική γραμμή, χωρίς κάποια ιδιαίτερη προετοιμασία.<sup>1</sup>

Τα διαλύματα των αμινοξέων περιέχουν ποικίλες συγκεντρώσεις κρυσταλλικών αμινοξέων και είναι εμπορικά διαθέσιμα, είτε μόνα τους, είτε με εμπλουτισμό με ηλεκτρολύτες. Το διάλυμα γλυκόζης περιλαμβάνει δεξτρόζη διαλυμένη σε ύδωρ για έγχυση σε συγκεντρώσεις από 5-70%, αν και σπάνια χορηγείται συγκέντρωση άνω του 12,5% για αποφυγή της υπεργλυκαιμίας. Το διάλυμα λιπιδίων περιέχει απαραίτητα λιπαρά οξέα, όπως το λινολενικό ή το λινολαιϊκό οξύ, ενώ ως γαλακτοματοποιητής χρησιμοποιείται έλαιο από τον καρπό της σόγιας, το ελαιόλαδο ή το ιχθυέλαιο. Μπορεί

να χορηγηθούν, επίσης, μέσου μεγέθους αλύσεων τριγλυκερίδια, τα οποία προέρχονται από τα έλαια της καρύδας.

Αμινοξέα
Δεξτρόζη
Ενδοφλέβια γαλακτώματα λιπιδίων
Φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Οξικό νάτριο
Φωσφορικό κάλιο
Χλωριούχο κάλιο
Οξικό κάλιο
Θειϊκό μαγνήσιο ή χλωριούχο μαγνήσιο
Γλυκονικό ασβέστιο
Πολυβιταμίνες
Ιχνοστοιχεία
Πρόσθετα (λ.χ. κυστεΐνη ή κρυσταλλική ινσουλίνη) όπου είναι κλινικά συμβατό ή απαραίτητο

*Εικόνα 3: Περιεχόμενα παρεντερικής διατροφής*

#### **4. Παρεντερική διατροφή και διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας**

Η παρεντερική διατροφή έχει συσχετιστεί από 10ετιών με διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.<sup>8</sup> Κάτι τέτοιο είναι αναμενόμενο σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αναπνευστικής ή της νεφρικής λειτουργίας, των βασικότερων δηλαδή συστημάτων για την οξεοβασική ομοιοστασία. Παρ' όλα αυτά δεν είναι λίγες οι μελέτες που καταγράφουν μεταβολή του pH των ασθενών, ακόμη και όταν οι παραπάνω λειτουργίες είναι επαρκείς.

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται παρεντερική διατροφή συνήθως οφείλονται στη συνυπάρχουσα παθολογία των ασθενών, στα χορηγούμενα συστατικά των παρεντερικών διαλυμάτων, στους ιατρικούς χειρισμούς αλλά και στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα.

#### **5. Μεταβολική οξέωση**

Η μεταβολική οξέωση είναι η συχνότερη καταγραφόμενη στη Διεθνή βιβλιογραφία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας, σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική σίτιση. Εμφανίζεται, είτε οξέως με απειλητικό για τη ζωή χαρακτήρα, είτε διαπιστώνεται ως χρόνια διαταραχή στα πλαίσια

τακτικού ελέγχου ασθενών που σιτίζονται παρεντερικά για μεγάλο χρονικό διάστημα.

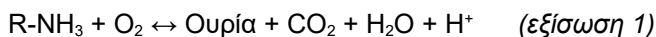
Η επίπτωση της μεταβολικής οξέωσης, δηλαδή της μείωσης του pH αρτηριακού αίματος, με παράλληλη πτώση της συγκέντρωσης των διπτανθρακικών ( $\text{HCO}_3^-$ ) και πτώση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{PaCO}_2$ ) υπολογίζεται σε μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών μεταξύ 5 και 25%<sup>9,10</sup> και θεωρείται μία υποδιαγνωσμένη κατάσταση στην κατηγορία των ασθενών αυτών. Παρακάτω θα αναλυθούν τα αίτια της κατάστασης αυτής.

## 5.1. Παρεντερικά διαλύματα<sup>11</sup>

### 5.1.1. Αμινοξέα

Κατά τα πρώτα χρόνια εφαρμογής της παρεντερικής διατροφής, τα διαλύματα περιείχαν πρωτεΐνες σε αντίθεση με τα μεταγενέστερα διαλύματα που περιέχουν εκτός από αλβουμίνη συνθετικά αμινοξέα (L-αμινοξέα). Τα νεότερα διαλύματα πλεονεκτούν συγκριτικά με τα παλαιότερα, διότι είναι πιο στοχευμένα στις πραγματικές ανάγκες των ασθενών σε αμινοξέα. Τα συνθετικά αμινοξέα διακρίνονται στα κατιονικά, όπως η αργινίνη, η λυσίνη και η ιστιδίνη, σε εκείνα που περιέχουν θειικές ρίζες, όπως η μεθειονίνη, η κυστεΐνη και η κυστίνη και στα ανιονικά αμινοξέα, όπως το γαλακτικό, το οξικό, το ασπαρτικό και το γλουταμινικό. Τα διαλύματα μπορούν να περιέχουν μόνο κατιονικά, μόνο ανιονικά ή συνδυασμό ανιονικών και κατιονικών αμινοξέων.

Τα κατιονικά αμινοξέα, όταν μεταβολίζονται προσφέρουν στον οργανισμό ιόντα υδρογόνου, όπως απεικονίζεται στην *εξίσωση 1*, ενώ αντίθετα τα ανιονικά αμινοξέα μεταβολιζόμενα καταναλώνουν ιόντα υδρογόνου. Σε περίπτωση που η χορήγηση κατιονικών αμινοξέων υπερέχει των ανιονικών προστίθεται στον οργανισμό φορτίο οξέος, το οποίο συνήθως αδυνατεί να εξουδετερώσει, με τελική συνέπεια την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Η διαφορά των κατιονικών και των ανιονικών αμινοξέων αποκαλείται χάσμα κατιόντων.



Τα αμινοξέα που περιέχουν θειικές ομάδες μεταβολίζονται και παράγουν θειικό οξύ, το οποίο προκαλεί αρχικά μεταβολική οξέωση με αυξη-

μένο χάσμα ανιόντων. Εάν η νεφρική λειτουργία είναι ικανοποιητική, συνήθως απεκκρίνεται από το νεφρικό σωληνάριο, με συνοδό κατακράτηση νατρίου και χλωρίου, με τελικό αποτέλεσμα η μεταβολική οξέωση να γίνει υπερχλωραιμική και με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων.

### 5.1.2. Πρόσθετα οξέα

Τα παρεντερικά διαλύματα αποστειρώνονται θερμικά για να είναι ασφαλή από μικροοργανισμούς. Η αυξημένη θερμοκρασία σε συνδυασμό με αλκαλικό pH ενέχει τον κίνδυνο αντίδρασης μεταξύ των υδατανθράκων και των αμινοξέων, η οποία αποκαλείται *αντίδραση Maillard*, ενώ υψηλότερες θερμοκρασίες μπορεί να οδηγήσουν σε καραμελοποίηση του διαλύματος. Για την αποφυγή τέτοιων αντιδράσεων είναι απαραίτητη η προσθήκη οξινοποιητικών παραγόντων στα διαλύματα, ώστε να διατηρείται το pH όξινο σε τιμές μεταξύ 5-5,4.

Ο οξινοποιητικός παράγοντας συνήθως είναι το υδροχλωρικό οξύ (HCl), ενώ εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί το οξικό οξύ. Το υδροχλώριο σε αντίθεση με το οξικό, δεν μεταβολίζεται και δεν δρα ως ρυθμιστικό (buffer). Τα ιόντα υδρογόνου που προστίθενται στον οργανισμό εξουδετερώνονται εν μέρει από ενδογενή ποσότητα διττανθρακικών, αυξάνουν την τιτλοποιήσιμη οξύτητα του διαλύματος και μειώνουν το pH του αίματος. Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο θα υπάρξει ισότιμη επαναρρόφηση νατρίου και χλωρίου, με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης. Αντίθετα, το οξικό, όταν υφίσταται πλήρη οξειδωση, καταναλώνει ιόντα υδρογόνου και θεωρείται ασφαλέστερο για την αποφυγή ανάπτυξης μεταβολικής οξέωσης, όπως αποδεικνύεται, τόσο σε πειραματόζωα,<sup>12</sup> όσο και σε κλινικό επίπεδο.<sup>9</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσθήκη υδροχλωρικού οξέος διαμέσου διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής προκαλεί μείωση της συγκέντρωσης των διττανθρακικών στο αίμα, ακόμη και αν η νεφρική λειτουργία είναι ικανοποιητική.<sup>13</sup>

### 5.1.3. D-φρουκτόζη

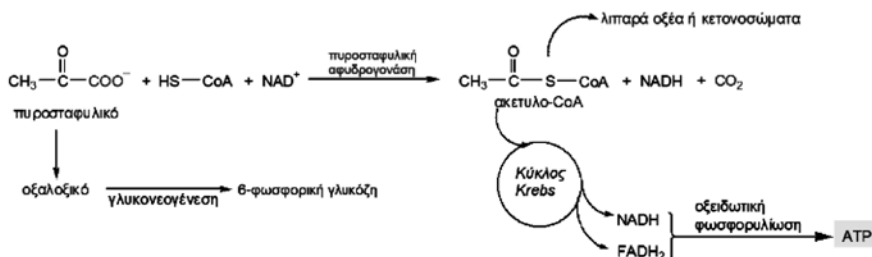
Η D-φρουκτόζη μεταβολίζεται σε γαλακτικό οξύ και η ενδοφλέβια χορήγησή της σε αυξημένη συγκέντρωση ταχέως, μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση.

## 5.2. Υπερθρεψία

Μία σημαντική παράμετρος που πρέπει να λάβει υπόψη ο κλινικός γιατρός που χορηγεί σε ασθενή παρεντερική διατροφή είναι να καλύψει τις ανάγκες σε ενέργεια και θρεπτικά συστατικά, αλλά να αποφύγει την υπερθρεψία. Η υπερθρεψία θεωρείται δυνητικά τόσο επικίνδυνη κατάσταση, όσο και η υποθρεψία, ιδιαίτερα στους πάσχοντες της ΜΕΘ<sup>6</sup> και έχει ενοχοποιηθεί για ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης, ιδιαίτερα μετά από αυξημένη χορήγηση πρωτεΐνης. Οι ασθενείς που είναι επιρρεπείς σ' αυτή την κατάσταση θεωρούνται εκείνοι που έχουν πολύ χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, πολύ υψηλό δείκτη μάζας σώματος, όπως και εκείνοι σε προχωρημένη ηλικία.<sup>14</sup> Ο κίνδυνος για ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης από υπερθρεψία φαίνεται να μειώνεται με τη στενή παρακολούθηση των ασθενών.<sup>15</sup>

## 5.3. Έλλειψη θειαμίνης

Η θειαμίνη (βιταμίνη Β<sub>1</sub>) είναι μία υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη που φυσιολογικά προσλαμβάνεται ως πρόδρομο μόριο με την τροφή, μεταβολίζεται από την εντερική χλωρίδα και απορροφάται στο έντερο. Δρα στο μιτοχόνδριο και αποτελεί συμπαραγόνα για μία σειρά ενζύμων, όπως της τρανσκετολάσης, της α-κετογλουταρικής αφυδρογονάσης, της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης κ.ά. Με την πυροσταφυλική αφυδρογονάση το πυροσταφυλικό οξύ που παράγεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης (γλυκόλυση), μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA και ενεργοποιείται ο κύκλος του κιτρικού οξέος (Krebs). Διαμέσου του κύκλου του κιτρικού οξέος και σε αερόβιες συνθήκες, το κύτταρο παράγει, μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, το μεγαλύτερο τμήμα των ενεργειακών του αναγκών στη μορφή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), όπως εικονίζεται και στην εικόνα 4. Έλλειψη θειαμίνης προκαλεί δυσλειτουργία των παραπάνω ενζύμων, με συνέπεια την αναστολή της αερόβιας παραγωγής ενέργειας και τη μετατροπή του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό οξύ. Τελικό αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων, τόσο σε κυτταρικό, όσο και σε συστηματικό επίπεδο.



**Εικόνα 4:** Παραγωγή ενέργειας σε αερόβιες συνθήκες σε κυτταρικό επίπεδο από το πυροσταφυλικό οξύ

Οι ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή εμφανίζουν πολύ συχνά έλλειψη θειαμίνης, διότι δεν συμπεριλαμβάνεται στα αντίστοιχα διαλύματα και η εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης είναι εντονότερη μετά τη χορήγηση υδατανθράκων.

Η κλινική εικόνα των ασθενών είναι συνήθως βαριά και λαμβάνει τη μορφή εγκεφαλοπάθειας Wernicke, με διαταραχή του νοητικού επιπέδου, οφθαλμοπληγία ή αταξία, ενώ έχουν περιγραφεί και συμπτώματα από το καρδιαγγειακό, όπως το σύνδρομο Beri-beri, με έντονη ταχυκαρδία.<sup>16</sup>

Η αντιμετώπιση της γαλακτικής οξέωσης, αν και μπορεί να περιλαμβάνει υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας,<sup>17</sup> συνήθως επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χορήγηση θειαμίνης, σε δόση περίπου 100-300 mg/24ωρο για τις πρώτες ημέρες εφαρμογής της παρεντερικής διατροφής. Η κλινική και εργαστηριακή βελτίωση είναι ταχεία και εντυπωσιακή και αποδεικνύει τη σημασία της κλινικής υποψίας που πρέπει να έχει ο θεράπων γιατρός για τη σημασία της θειαμίνης.<sup>18,19,20</sup>

### 5.4. Υποφωσφαταιμία<sup>11</sup>

Οι ασθενείς στις ΜΕΘ είναι ορισμένες φορές υποσιτιζόμενοι και υποθρεπτικοί, ανάλογα με τη χρονική διάρκεια και τη βαρύτητα της υφιστάμενης νόσου. Η χωρίς προγραμματισμό χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων ενδέχεται να αναπτύξει *σύνδρομο επανασίτισης*. Στα πλαίσια αυτού του συνδρόμου ο οργανισμός προσπαθεί να αξιοποιήσει τις χορηγούμενες φωσφορούχες ενώσεις για την αναγέννηση και διόρθωση των ιστών, με συνέπεια να μειώνεται η συγκέντρωση του φωσφόρου στο αίμα και στα ούρα. Με τον τρόπο αυτό ο φώσφορος δεν συμμετέχει στο ρυθμιστικό σύ-

στημα απομάκρυνσης ιόντων υδρογόνου δια των ούρων, μειώνεται η πιτ-λοποιήσιμη οξύτητα των ούρων και αναπτύσσονται και διατηρούνται συν-θήκες μεταβολικής οξέωσης.

### **5.5. Συννοσηρότητα**

Η παρεντερική σίτιση, όπως σχολιάστηκε, ενδέχεται να προκαλέσει με-ταβολική οξέωση με κύριο μηχανισμό την εξωγενή προσθήκη οξέος. Σε ασθενείς σε βαριά κλινική κατάσταση και με συνυπάρχοντα νοσήματα, η οξέωση μπορεί να προκληθεί και με άλλους μηχανισμούς όπως, η μειωμέ-νη αποβολή οξέος από τους νεφρούς, η αυξημένη παραγωγή ενδογενών οξέων ή η αυξημένη αποβολή διπτανθρακικών από τους νεφρούς ή τον γαστρεντερικό σωλήνα.<sup>14</sup>

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί το σημαντικότερο και συ-χνότερο αίτιο μεταβολικής οξέωσης σε βαριά πάσχοντες και η λήψη παρε-ντερικών διαλυμάτων, ιδιαίτερα όταν περιέχουν χλωριούχες ενώσεις, ενδέ-χεται να επιτείνει την οξέωση αυτή. Η νεφρική νόσος μπορεί να είναι χρόνια και σταθερή,<sup>13</sup> μπορεί να είναι χρόνια και να εμφανίζει οξεία επιδείνωση<sup>21</sup> ή μπορεί να εμφανίζεται οξέως. Τα δύο τελευταία σενάρια απαντώνται συχνά σε συνθήκες ΜΕΘ και αποδίδονται, είτε σε διαταραχές του ισοζυγίου των υγρών (αρνητικό ισοζύγιο), είτε σε εμφάνιση σήψης.

Αυξημένη απώλεια διπτανθρακικών από το γαστρεντερικό παρατηρείται σε διαρροϊκά σύνδρομα μετά από χρόνια χρήση αντιβιοτικών σχημάτων, αλλά και σε νοσήματα του γαστρεντερικού, που συμπεριλαμβάνονται στην εικόνα 2.

Σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας η παρεντερική χορήγηση υδαταν-θράκων έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Οι υδατάν-θρακες μεταβολίζονται αρχικά σε γαλακτικό οξύ, το οποίο συσσωρεύεται εξαιτίας της διακοπής του περαιτέρω μεταβολισμού του στο ήπαρ (γαλα-κτική οξέωση τύπου Β).

### **5.6. Φάρμακα**

Μία κατηγορία φαρμάκων που μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέω-ση σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου που είναι υπό παρεντερική διατροφή είναι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Στόχος της φαρμα-

κευτικής αγωγής είναι η μείωση του γαστρικού ερεθισμού, μειώνοντας την απέκκριση χλωρίου στο γαστρικό υγρό, με συνέπεια όμως και σε συνδυασμό με τη μειωμένη απορρόφηση διττανθρακικών στον ειλέο την υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Η οξεοβασική ισορροπία φαίνεται να βελτιώνεται με τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>10</sup>

### **5.7. Μεταβολική οστική νόσος**

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διαλύματα παρεντερικής διατροφής σε χρόνια βάση βρέθηκε ότι αναπτύσσουν οστεοπόρωση. Αυτό αποδίδεται σε χρόνια και πολλές φορές, ήπια μεταβολική οξέωση, η οποία δεν συνοδεύεται πάντοτε από σημαντική πτώση του pH ή της συγκέντρωσης των διττανθρακικών στο αίμα. Η οξέωση οφείλεται, είτε στο πρωτοπαθές νόσημα που προκαλεί απώλεια διττανθρακικών, είτε στην εξωγενή προσθήκη οξέος από την παρεντερική διατροφή. Ο μηχανισμός της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των ρυθμιστικών συστημάτων των οστών, ώστε να αντιρροπιστεί η οξέωση και μπορεί να συνοδευτεί από υπερασβεστιουρία<sup>10,22</sup>, ενώ επί νεφρικής βλάβης συνυπάρχει και διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης D.

### **5.8. Πρόωρα νεογνά**

Η παρεντερική διατροφή θεωρείται απολύτως απαραίτητη για την ανάπτυξη πρόωρων νεογνών με πολύ χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η αυξημένη χορήγηση πρωτεϊνών και ενέργειας κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής εξασφαλίζει καλύτερη ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών, μικρό κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικής οξέωσης και γενικά ταχύτερη ανάπτυξη των νεογνών.<sup>23</sup> Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ανοχή στο φορτίο των χορηγούμενων αμινοξέων είναι μικρή και η μεταβολική οξέωση αποτελεί ένα πιο σύνθετο πρόβλημα.<sup>24</sup>

Η μεταβολική οξέωση στα πρόωρα νεογνά αποδίδεται στην ανωριμότητα του νεφρού, με συνέπεια τη μειωμένη επαναρρόφηση διττανθρακικών από το σωληνάριο, τη μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων που παράγουν αμμωνία και την επακόλουθη μειωμένη απέκκριση αμμωνίου, όπως και στη μειωμένη τιτλοποιήσιμη οξύτητα των ούρων. Αξίζει να αναφερθεί ότι η χορήγηση γαλακτωμάτων λιπιδίων μπορεί να προκαλέσει παραγωγή



κετονοσωμάτων, εξαιτίας της ανωριμότητας της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας και θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τις πρώτες ημέρες της ζωής. Συνήθως η κατάσταση διορθώνεται με την εξωγενή χορήγηση διπτανθρακικών.<sup>25</sup>

Μία πρόταση για την αποφυγή της μεταβολικής οξέωσης στα πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή είναι η μείωση της συγκέντρωσης του χλωρίου στα χορηγούμενα διαλύματα. Το φορτίο του χλωρίου αυξάνει ούτως ή άλλως εξαιτίας της χορήγησης φυσιολογικού ορού για τον καθαρισμό των φλεβικών και αρτηριακών γραμμών.<sup>26</sup>

### **5.9. Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο υπό αιμοκάθαρση**

Καταστάσεις δυσθρεψίας, με απώλεια πρωτεϊνών και ενέργειας, παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια πρόγραμμα αιμοκάθαρσης. Η δυσθρεψία αποδίδεται στην ανορεξία που εμφανίζουν συχνά οι ασθενείς αυτοί, λόγω παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-1 και ο TNF-α, στον αυξημένο πρωτεϊνικό καταβολισμό λόγω της προϋπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης στα πλαίσια της νεφρικής νόσου, όπως και στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>27</sup>

Η δυσθρεψία συνοδεύεται από αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, με αυξημένη νοσηρότητα και περισσότερες νοσηλείες, αλλά και από υψηλότερη θνητότητα. Αρκετές φορές η διατροφή και τα από τους στόματος συμπληρώματα διατροφής δεν αρκούν για να διορθωθεί η κατάσταση και τότε υπάρχει θέση στη χορήγηση παρεντερικών διαλυμάτων.

Η παρεντερική σίτιση στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς αφορά χορήγηση διαλυμάτων κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης, τα οποία περιέχουν αποκλειστικά αμινοξέα. Έχει βασικές ενδείξεις την απώλεια βάρους >10% του ιδανικού βάρους σώματος ή >20% του αρχικού βάρους σώματος, την εμφάνιση κλινικών σημείων υποθρεψίας, όπως η μείωση της διαμέτρου του βραχίονα, αλλά και επίπεδα αλβουμίνης ορού <3 gr/dl.<sup>28</sup>

Η αποτελεσματικότητα της παρεντερικής σίτισης στους ασθενείς υπό χρόνια αιμοκάθαρση δεν είναι ξεκάθαρη συγκριτικά με την εντερική σίτιση, αλλά φαίνεται να βοηθά ασθενείς όπου η εντερική σίτιση έχει αποτύχει. Η μεταβολική οξέωση δεν αποδίδεται στην παρεντερική διατροφή, αλλά πρωτίστως στη νεφρική νόσο.<sup>29</sup>

### **5.10. Αντιμετώπιση της μεταβολικής οξέωσης που προκαλείται από την παρεντερική διατροφή**

Όπως περιγράφηκε, η μεταβολική οξέωση είναι η συχνότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλείται σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή και αυτό ισχύει ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα χορήγησης τέτοιων διαλυμάτων, την ηλικία των ασθενών και την υποκείμενη παθολογία τους. Η ασφαλέστερη χρήση της παρεντερικής διατροφής προϋποθέτει στενή παρακολούθηση των ασθενών ως προς τα αέρια αρτηριακού αίματος, το έλλειμμα βάσης, το pH των ούρων, τη νεφρική λειτουργία των ασθενών και τα επίπεδα θειαμίνης.

Ο κλινικός γιατρός μπορεί να παρέμβει μεταβάλλοντας την φαρμακευτική αγωγή, όπου χρειάζεται λ.χ. τη διακοπή των αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου, να προτιμήσει διαλύματα με οργανικά οξέα ως οξινοποιητικούς παράγοντες, να υποστηρίξει τον ασθενή με υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, εάν απαιτείται ή να εμπλουτίσει την παρεντερική διατροφή με βιταμίνες, όπως η θειαμίνη. Αποτελεσματικό μέτρο θεωρείται ακόμη και η βραδεία έγχυση του παρεντερικού διαλύματος.

Μία πρόσφατη μελέτη πρότεινε να προσδιορίζεται εκ των προτέρων το φορτίο οξέος που προστίθεται στους ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή, προσπαθώντας να υπολογίσει τα ιόντα υδρογόνου που παράγονται από τις περιεχόμενες ουσίες των διαλυμάτων, μεταβολιζόμενες και μη μεταβολιζόμενες. Με τον τρόπο αυτό η οξεοβασική ισορροπία του ασθενή δύναται να τροποποιήσει τις επιλογές του κλινικού γιατρού στη σύσταση της παρεντερικής σίτισης.<sup>22</sup>

## **6. Μεταβολική αλκάλωση**

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε παρεντερική διατροφή αναπτύσσουν μεταβολική αλκάλωση σπάνια και όταν συμβαίνει αυτό, συνήθως το αίτιο δεν σχετίζεται με τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής, αλλά με το υποκείμενό τους νόσημα. Στα νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος, ιδιαίτερα εάν υπάρχει ειλεισοστομία, η μεταβολική αλκάλωση προκαλείται από αυξημένες απώλειες καλίου, χωρίς να διαπιστώνεται πάντοτε βαριά υποκαλιαιμία στον ορό του αίματος. Συνήθως οι απώλειες καλίου συνοδεύ-

ονται από απώλειες μαγνησίου και χλωρίου, με επίταση της αλκάλωσης. Η διόρθωση επιτυγχάνεται με υποκατάσταση των ηλεκτρολυτών, που είναι σε ένδεια.

Μία μελέτη, όπου περιγράφεται μεταβολική αλκάλωση από παρεντερική διατροφή περιέλαβε μόλις 5 ασθενείς που βρίσκονταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Έγινε προσπάθεια σ' αυτούς να μειωθεί το θερμιδικό φορτίο υδατανθράκων, με στόχο να μειωθεί η παραγωγή CO<sub>2</sub> και κατά συνέπεια οι αυξημένες απαιτήσεις του αναπνευστήρα, με την εν μέρει αντικατάσταση των υδατανθράκων από γαλακτικά. Το αποτέλεσμα ήταν να αυξηθεί το pH σε επίπεδα αλκαλαιμίας, χωρίς ουσιαστικά να μειωθεί η PaCO<sub>2</sub>.<sup>30</sup>

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης φαίνεται ότι η χορήγηση παρεντερικής διατροφής διορθώνει την οξεοβασική διαταραχή. Μετά την επέμβαση παρατηρείται μεταβολική αλκάλωση εξαιτίας απωλειών γαστρικού υγρού και αυξημένης διούρησης, με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία είναι επαρκής. Η παρεντερική σίτιση προκαλεί διόρθωση του pH μέσω των οξινοποιητικών παραγόντων που περιέχει.<sup>31</sup>

## 7. Αναπνευστική οξέωση

Για την ανάπτυξη αναπνευστικής οξέωσης από παρεντερική διατροφή υπάρχουν 2 αναφορές περιστατικών στη Διεθνή βιβλιογραφία, με κοινό παρονομαστή τη χορήγηση αυξημένου φορτίου υδατανθράκων. Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή CO<sub>2</sub>, κάτι που χαρακτηρίζεται επικίνδυνο σε περίπτωση που ο ασθενής πάσχει, είτε από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, είτε από οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Και τα δύο περιστατικά βελτιώθηκαν με τη μείωση της χορηγούμενης ποσότητας υδατανθράκων.<sup>32,33</sup>

## 8. Αναπνευστική αλκάλωση

Η ανάπτυξη αναπνευστικής αλκάλωσης σε ασθενείς υπό παρεντερική διατροφή δεν είναι εύκολο να εντοπιστεί, αφού πολλοί από αυτούς βρίσκονται σε καθορισμένες συνθήκες μηχανικού αερισμού. Τα διαλύματα που περιέχουν λιπίδια έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση λιπώδους εμβολής

και κατ' επέκταση υπεραερισμού στα παιδιά, όμως πρόκειται για σπανιότατες περιπτώσεις, οι οποίες γίνονται ακόμη πιο σπάνιες με τη νεότερη σύσταση των διαλυμάτων. Συνήθως η σωστή και προσεκτική χορήγηση προφυλάσσει από τέτοιο ενδεχόμενο.<sup>34</sup>

## 9. Συμπεράσματα

Η παρεντερική σίτιση, από τη 10ετία του 1970, όταν και πρωτοχρησιμοποιήθηκε, έδωσε μία σημαντική λύση στη θρέψη και στην επιβίωση ασθενών που δεν μπορούσαν να λάβουν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά διαμέσου της εντερικής οδού. Τέτοιοι ασθενείς ήταν πάσχοντες από νόσους του γαστρεντερικού συστήματος, από νεοπλασματικές παθήσεις ή βαριά πάσχοντες υπό εντατική παρακολούθηση και θεραπεία. Στα έτη που πέρασαν, η πείρα των κλινικών γιατρών στη χορήγηση των διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής έγινε μεγαλύτερη, ενώ με τη βοήθεια της τεχνολογίας βελτιώθηκε αισθητά και η παρασκευή τους, αλλά ένα από τα προβλήματα που εξακολουθεί να υφίσταται είναι η ανάπτυξη διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Η διαταραχή που φαίνεται να κυριαρχεί είναι η μεταβολική οξέωση και μπορεί να αποδοθεί στα ίδια τα διαλύματα παρεντερικής σίτισης και τη σύστασή τους, στη συνυπάρχουσα παθολογία των ασθενών που τα λαμβάνουν, αλλά και σε μία σειρά άλλων παραγόντων, ιατρογενών και μη.

Οι διαταραχές μπορούν να προληφθούν εάν η έναρξη της παρεντερικής σίτισης έχει απόλυτη ένδειξη, εάν αποφευχθεί η υπερθρεψία των ασθενών και εάν η παρεντερική σίτιση διακοπεί, όταν ο ασθενής μπορεί να εξασφαλίσει τη θρέψη διαμέσου της εντερικής σίτισης. Επιπρόσθετα, όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε στενή και τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση η κλινική εικόνα των διαταραχών οξεοβασικής ισορροπίας είναι ηπιότερη, ενώ και η αντιμετώπιση συνήθως γίνεται ευκολότερη.

## 10. Βιβλιογραφία

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr 2017; 36(1): 49-64.
2. Κοντογιάννη Μ, Γιαννακούλια Μ, Καράτζη Κ, Φάππα Ε. Εγχειρίδιο Κλινικής Διατροφής. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδη-

μαϊκών Βιβλιοθηκών, 2015.

3. Ayers P, Dixon C, Mays A. Acid-base disorders: learning the basics. *Nutr Clin Pract* 2015; 30:14-20.
4. Oshima T, Pichard C. Parenteral nutrition: never say never. *Critical Care* 2015; 19: 55.
5. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 445-454.
6. Berger MM, Pichard C. Development and current use of parenteral nutrition in critical care- an opinion care. *Crit Care* 2014; 18: 478.
7. Ayers P, Adams S, Boullata J, et al. Parenteral Nutrition safety consensus recommendations. *J Parenter Enter Nutr* 2014; 38(3): 296-333.
8. Kushner RF. Total parenteral nutrition- associated metabolic acidosis. *J Parenter Enter Nutr* 1986; 10(3): 306-310.
9. Kato K, Sugiura S, Yano K, et al. The latent risk of acidosis in commercially available total parenteral nutrition (TPN) products: a randomized clinical trial in postoperative patients. *J Clin Biochem Nutr* 2009; 45(1): 68-73.
10. Jones BJM, Chopra P, Groning J, Deel-Smith P. Acid-base disturbance during home parenteral nutrition- an observational cohort study. *Eur J Clin Nutr Metab* 2011; 6(1): 31-35.
11. Dounousi E, Zikou X, Koulouras V, Katopodis K. Metabolic acidosis during parenteral nutrition: Pathophysiological mechanisms. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19(5): 270-274.
12. Sugiura S, Inagaki K, Noda Y, Nagai T, Nabeshima T. Acid load during parenteral nutrition: comparison of hydrochloric acid and acetic acid on plasma acid-base balance. *Nutrition* 2000; 16(4): 260-263.
13. Tsai IC, Huang JW, Chu TS, Wu KD, Tsai TJ. Factors associated with metabolic acidosis in patients receiving parenteral nutrition. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(1): 3-7.
14. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE 3<sup>rd</sup>. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(7): 795-806.
15. Solomon DM, Hollands JM, Siemianowski LA, Smith CE, Song RJ, Bingham AL. Do patients with a baseline clinical condition warranting the cautious use of parenteral nutrition develop subsequent metabolic complications? *Nutr Clin Pract* 2017; 23 (2): 400-406.

16. Ramsi M, Mowbray C, Hartman G, Pageler N. Severe lactic acidosis and multiorgan failure due to thiamine deficiency during total parenteral nutrition. *BMJ Case Rep* 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-205264.

17. Pela I, Seracini D, Lavoratti GC, Sarti A. Efficacy of hemodiafiltration in a child with severe lactic acidosis due to thiamine deficiency. *Clin Nephrol* 2000; 53(5): 400-403.

18. Nakasaki H, Ohta M, Soeda J, et al. Clinical and biochemical aspects of thiamine treatment for metabolic acidosis during total parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13(2): 110-117.

19. Da Silva YS, Horvat CM, Dezfulian C. Thiamin deficiency as a cause of persistent hyperlactatemia in a parenteral nutrition-dependent patient. *J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39(5): 604-606.

20. Logan G, Goli SA, McGonagle M, Byrd RP Jr, Roy TM. Thiamine deficiency as a cause of metabolic acidosis. *Tenn Med* 2003; 96(12): 553-555.

21. Innemee G, De Meijer PH, Meinders AE. Metabolic acidosis caused by hyperalimentation; a dangerous complication of parenteral nutrition. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(40): 2006-2009.

22. Iacone R, Scanzano C, D' Isanto A, et al. Prediction of renal acid load in adult patients on parenteral nutrition. *Pharmaceutics* 2018; 43(10).

23. Senterre T, Abu Zahrah I, Pieltain C, De Halleux V, Rigo J. Electrolyte and mineral homeostasis after optimizing early macronutrient intakes in VLBW infants on parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(4): 491-498.

24. Guellec I, Gascoïn G, Beuchee A, et al. Biological impact of recent guidelines on parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(6): 605-609.

25. Bonsante F, Gouyon JB, Robillard PY, Gouyon B, Iacobelli S. Early optimal parenteral nutrition and metabolic acidosis in very preterm infants. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0186936.

26. Groh-Wargo S, Ciaccia A, Moore J. Neonatal metabolic acidosis: effect of chloride from normal saline flushes. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12(2): 159-161.

27. Ikizler TA Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20(2): 181-189.

28. Druml W, Kierdorf HP, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine.

Parenteral nutrition in patients with renal failure- guidelines on parenteral nutrition. 2009; 7, ISSN 1612-3174.

29. Sabatino A, Regolisti G, Antonucci E, Cabassi A, Morabito S, Ficcardori E. Intradialytic parenteral nutrition in end-stage renal disease: practical aspects, indications and limits. J Nephrol 2014; 27(4): 373-383.

30. Chiolero R, Schneiter P, Cayeux C, et al. Metabolic and respiratory effects of sodium lactate during short i.v. nutrition in critically ill patients. J Parenter Enteral Nutr 1996; 20(4): 257-263.

31. Babineau TJ, Bollinger WS, Forse RA, Bistran BR. Nutrition support for patients after cardiopulmonary bypass. Ann Surg 1998; 228(5):701-706.

32. Jih KS, Wang MF, Chow JH, Yen CC. Hypercapnic respiratory acidosis precipitated by hypercaloric carbohydrate infusion in resolving septic acute respiratory distress syndrome: a case report. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1996; 58(5): 359-65.

33. Amene PC, Sladen RN, Feeley TW, Fisher R. Hypercapnia during total parenteral nutrition with hypertonic dextrose. Crit Care Med 1987; 15(2): 171-172.

34. Pichler J, Biassoni L, Easty M, Irastorza I, Hill S. Reduced risk of pulmonary emboli in children treated with long-term parenteral nutrition. Clin Nutr 2016; 35(6): 1406-1413.

## Ερωτήσεις

**1. Ποιο από τα συστατικά παρεντερικής διατροφής έχει ενοχοποιηθεί περισσότερο για την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης;**

- α) Υδατάνθρακες;
- β) Λιπίδια;
- γ) Κατιονικά αμινοξέα;
- δ) Ανιονικά αμινοξέα;

**2. Ποιο συστατικό της παρεντερικής διατροφής προκαλεί επιδείνωση της μεταβολικής οξέωσης σε ασθενείς με έλλειψη θειαμίνης;**

- α) Υδατάνθρακες;
- β) Λιπίδια;
- γ) Κατιονικά αμινοξέα;
- δ) Ανιονικά αμινοξέα;

**3. Σε ποια νόσο του γαστρεντερικού που απαιτείται παρεντερική διατροφή, η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέωση;**

- α) Μηχανική απόφραξη;
- β) Σύνδρομο βραχέος εντέρου λόγω εκτομής;
- γ) Μετακτινική εντερίτιδα;
- δ) Ελκώδης κολίτιδα σε οξεία φάση;

**4. Σε συνθήκες υπερθρεψίας από παρεντερική σίτιση, μεταβολική οξέωση μπορεί να προκληθεί από υπερπροσφορά:**

- α) Πρωτεϊνών;
- β) Υδατανθράκων;
- γ) Λιπιδίων;
- δ) Χλωρίου;
- ε) α + δ;
- στ) β + δ;

#### **Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. α
- 3. β
- 4. ε



**Στρογγυλό τραπέζι II: Οξεοβασικές διαταραχές- I**

**Προεδρείο: I. Στεφανίδης - Β. Λιακόπουλος**

Η σημασία των χασμάτων στην ερμηνεία των αερίων αίματος

**Κ. Αδαμίδης**

Οξεοβασικές διαταραχές σε νόσους του γαστρεντερικού σωλήνα

**Ο. Μπαλάφα**

Μηχανισμοί μεταβολικής οξέωσης σε υπερκαλιαιμία

**Γ. Τουλκερίδης**

Επικίνδυνες για τη ζωή οξεοβασικές διαταραχές.

Ποια είναι η πιο επικίνδυνη;

**Μ. Καλιεντζίδου**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Ε. Μητσόπουλος**

# Η σημασία των χασμάτων στην ερμηνεία των αερίων αίματος

**Κωνσταντίνος Ν. Αδαμίδης,**

Νεφρολόγος,

Επιστ. Υπεύθυνος ΜΧΑ ΒΙΟΝΕΦΡΟΣ, Αθήνα

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή για την ερμηνεία των αερίων
2. Χάσμα ανιόντων ορού
3. Δέλτα χάσμα ή χάσμα διττανθρακικών
4. Χάσμα ανιόντων ούρων
5. Εξαιρέσεις στη χρήση του χάσματος ανιόντων των ούρων και ωσμωτικό χάσμα ούρων
6. Ωσμωτικό χάσμα ορού
7. Συμπέρασμα
8. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Τα αέρια αίματος αποτελούν την εργαστηριακή έκφραση παθολογικών καταστάσεων. Ως εκ τούτου το λεπτομερές ιστορικό και η ενδελεχής κλινική εξέταση αποτελούν βασικές και αναγκαίες προϋποθέσεις για τη σωστή ερμηνεία τους

- Η παρουσία των χασμάτων στους υπολογισμούς και στις μετρήσεις των ηλεκτρολυτών και της ωσμωτικότητας στον ορό και στα ούρα, υπαινίσσονται την ύπαρξη συγκεκριμένων νοσολογικών καταστάσεων και μας βοηθούν στη σωστή ερμηνεία των αερίων αίματος

- Ο υπολογισμός του χάσματος ανιόντων (ΧΑ) είναι απαραίτητος στη διαφορική διάγνωση της φύσης των μεταβολικών οξεώσεων (με αυξημένο ΧΑ από αυτές με φυσιολογικό ΧΑ), ενώ μπορεί να φανεί χρήσιμος και στη διάγνωση περιπτώσεων συγκαλυμμένης μεταβολικής οξέωσης (ουσιαστικά δηλαδή στις περιπτώσεις μικτών ΟΒ διαταραχών)

- Το Δέλτα Χάσμα (ΔΧ) είναι χρήσιμο στη διάγνωση των μικτών μεταβολικών διαταραχών (μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ μαζί με μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ ή μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ μαζί με μεταβολική αλκάλωση)

- Ο υπολογισμός του Χάσματος Ανιόντων Ούρων (ΧΑΟ) αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στην περίπτωση της μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ και βοηθάει στην αξιολόγηση της ικανότητας των νεφρών στην αποβολή οξέων και στη διαφορική διάγνωση της νεφροσωληναριακής οξέωσης (ΝΣΟ) από αυτή που οφείλεται σε εξωνεφρικά αίτια

- Το Ωσμωτικό Χάσμα Ούρων (ΩΧΟ) μας πληροφορεί για την παρουσία κά-

ποιου μη μετρήσιμου ανιόντος στα ούρα, το οποίο «εξουδετερώνει» ηλεκτρικά και συγκαλύπτει την παρουσία του  $\text{NH}_4^+$ . Αν υπάρχει μεγάλο  $\Omega\text{XO}$  τότε αυτό κατά 50% περίπου αντιπροσωπεύει την ποσότητα του  $\text{NH}_4^+$  (και το υπόλοιπο 50% το μη μετρήσιμο ανιόν)

- Το  $\Omega\text{XO}$  είναι χρήσιμο στον έμμεσο προσδιορισμό της ποσότητας του  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα και στην αξιολόγηση της οξινοποιητικής ικανότητας των νεφρών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις διπτανθρακουρίας ή παρουσίας οργανικών ανιόντων στα ούρα, όπου το  $\text{XAO}$  μπορεί να είναι παραπλανητικό

- Ο υπολογισμός του  $\Omega\text{σμωτικού Χάσματος}$  ( $\Omega\text{X}$ ) μας πληροφορεί για την παρουσία μη μετρήσιμων  $\omega\text{σμωτικά δραστικών ουσιών}$  στον ορό και χρησιμοποιείται συχνά στη διάγνωση της ψευδοϋπονατριαιμίας. Ωστόσο η σημαντικότερη χρησιμότητά του είναι στη διαφορική διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο  $\text{XA}$ , ιδιαίτερα όταν υπάρχει υποψία δηλητηρίασης με αλκοόλες

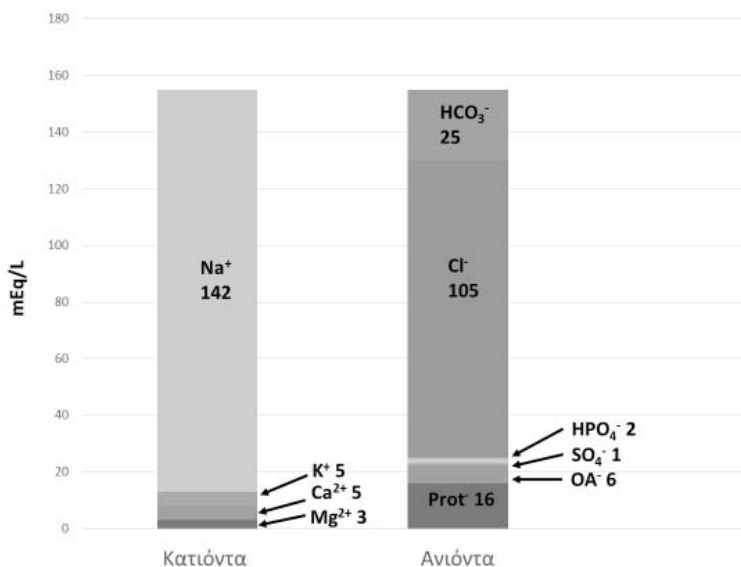
## 1. Εισαγωγή για την ερμηνεία των αερίων

Η ανάλυση και η ερμηνεία των αερίων αίματος αποτελεί το σημαντικότερο βήμα στην αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας καθώς και στη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής (OB) ισορροπίας. Πριν από κάθε ενέργεια για την ερμηνεία των αερίων αίματος και την προσέγγιση της OB κατάστασης του ασθενούς, θα πρέπει να προηγηθεί προσεκτική λήψη ιστορικού και ενδελεχής κλινική εξέταση. Δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι οι OB διαταραχές αποτελούν την εργαστηριακή έκφραση συγκεκριμένων νοσημάτων και ότι πολλές νοσολογικές οντότητες συνοδεύονται από χαρακτηριστικές OB διαταραχές. Έτσι, η γνώση τους καθιστά πολύ πιο ευδιάκριτη μία OB διαταραχή και βοηθά στη διάγνωση. Η προσέγγιση κάθε περίπτωσης θα πρέπει να γίνεται μεθοδικά και θα πρέπει να εξετάζεται ως μία νοσολογική οντότητα και όχι ως μία απλή απόκλιση των αερίων και των ηλεκτρολυτών από τις φυσιολογικές τιμές. Τα διάφορα χάσματα που μπορεί να παρατηρηθούν στους υπολογισμούς και στις μετρήσεις των ηλεκτρολυτών και της  $\omega\text{σμωτικότητας}$  στον ορό και στα ούρα, υπαινίσσονται την ύπαρξη συγκεκριμένων νοσολογικών καταστάσεων και συμβάλλουν στη σωστή ερμηνεία των αερίων αίματος και την ορθή διάγνωση των νοσημάτων που αυτά εκφράζουν.

## 2. Χάσμα ανιόντων ορού

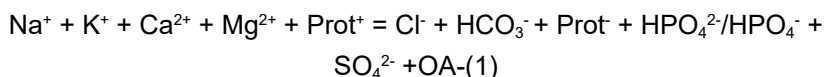
Το χάσμα ανιόντων (XA) αποτελεί μία υπολογιζόμενη οντότητα που χρησιμεύει στη διαγνωστική προσέγγιση πολλών κλινικών καταστάσεων

και των αντίστοιχων ΟΒ διαταραχών που τις συνοδεύουν. Παρόλο που το ΧΑ είναι αδόκιμος όρος, καθώς η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας αποκλείει την ύπαρξη οποιουδήποτε χάσματος στα φορτία<sup>(1)</sup>, η χρήση του έχει επικρατήσει στην κλινική πράξη. Το παρακάτω γράφημα (Εικ. 1) απεικονίζει το ιοντικό περιβάλλον του ορού και περιγράφει ότι το σύνολο των κατιόντων του ορού θα πρέπει να ισούται με το σύνολο των ανιόντων προκειμένου να διατηρείται η ηλεκτρική ισορροπία<sup>(2)</sup>.



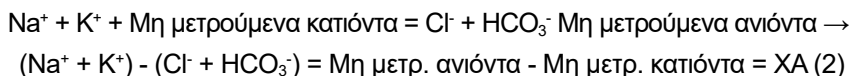
**Εικόνα 1:** Γράφημα του Gamble (Gamblegram). Σε κάθε στιγμή, θα πρέπει το σύνολο των κατιόντων του ορού να ισούται με το σύνολο των ανιόντων. Η ισοδυναμία αυτή αποτελεί και τη βάση της έννοιας του ΧΑ (Gamble J, 1950)

Έτσι, το άθροισμα των κατιόντων του ορού (νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο και θετικά φορτισμένες πρωτεΐνες) θα πρέπει να ισούται με το άθροισμα των ανιόντων (χλώριο, διττανθρακικά, αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες, ανόργανος φωσφόρος, θειικά ανιόντα και οργανικά ανιόντα):



Ωστόσο, στην κλινική πράξη μετρούνται συνήθως το Na<sup>+</sup> και το K<sup>+</sup> (από τα κατιόντα), καθώς και το Cl<sup>-</sup> και τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (από τα ανιόντα). Έτσι τα υπό-

λοιπα κατιόντα και ανιόντα μπορεί να χαρακτηριστούν ως μη μετρούμενα. Έτσι η εξίσωση (1) παίρνει την παρακάτω μορφή:



Επειδή σε φυσιολογικές συνθήκες, τα μη μετρούμενα ανιόντα είναι περισσότερα από τα μη μετρούμενα κατιόντα, το ΧΑ είναι θετικό. Επίσης, επειδή η συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  είναι σχετικά χαμηλή σε σύγκριση με αυτή του  $\text{Na}^+$ , του  $\text{Cl}^-$  και των  $\text{HCO}_3^-$ , στην κλινική πράξη αυτό παραλείπεται στον υπολογισμό του ΧΑ, το οποίο γενικά αποδίδεται από την εξίσωση:

$$\text{ΧΑ} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \quad (3)$$

Έτσι, παρόλο που το ΧΑ αποδίδεται από τη διαφορά μεταξύ των μετρούμενων κατιόντων και ανιόντων, αποδίδει εξίσου και τη διαφορά μεταξύ των μη μετρούμενων ανιόντων και μη μετρούμενων κατιόντων. Στους παλαιότερους αναλυτές που μετρούσαν τη συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  χρωματομετρικά ή φωτομετρικά, ίσχυε<sup>(3)</sup>:

$$\text{ΧΑ} = 10\text{-}12 \text{ mEq/L}$$

Στους αναλυτές της νεότερης γενιάς, οι οποίοι μετρούν τη συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  με ιοντοεπιλεκτικό ηλεκτρόδιο (οπότε οι τιμές της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$  είναι υψηλότερες) το ΧΑ έχει χαμηλότερες τιμές<sup>(4)</sup>:

$$\text{ΧΑ} = 6 \pm 3 \text{ mEq/L}$$

Έχει λοιπόν σημασία για τη σωστή αξιολόγηση της οξεοβασικής κατάστασης του ασθενούς να είναι γνωστές οι φυσιολογικές τιμές του ΧΑ του εργαστηρίου. Ορισμένοι γιατροί συμπεριλαμβάνουν στην εξίσωση (3) και το κάλιο ( $\text{K}^+$ ), οπότε αυτή παίρνει τη μορφή:

$$\text{ΧΑ} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$$

οπότε και η τιμή του ΧΑ αυξάνει κατά 4-5 mEq/L<sup>(5)</sup>. Επίσης, επειδή υπό φυσιολογικές συνθήκες η αλβουμίνη (η οποία είναι αρνητικά φορτισμένη)

είναι υπεύθυνη για ένα μεγάλο μέρος του ΧΑ, σε καταστάσεις υποαλβουμιναιμίας, στην τιμή του υπολογιζόμενου ΧΑ θα πρέπει να προστίθενται 2,5 mEq/L για κάθε gr αλβουμίνης κάτω από τα 4 gr/dl<sup>(6)</sup>.

Είναι προφανές ότι μεταβολές του ΧΑ μπορούν να παρατηρηθούν, είτε στο πλαίσιο εργαστηριακού λάθους, είτε σε οποιαδήποτε μεταβολή των συγκεντρώσεων των μη μετρούμενων κατιόντων ή/και ανιόντων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι διαταραχές που συνοδεύονται από αύξηση του ΧΑ είναι πολύ συχνότερες από εκείνες που συνοδεύονται από ελάττωσή του. Όπως διαπιστώνεται από την εξίσωση (2), ελάττωση του ΧΑ μπορεί να παρατηρηθεί, είτε σε αύξηση της συγκέντρωσης των μη μετρούμενων κατιόντων, είτε σε ελάττωση της συγκέντρωσης των μη μετρούμενων ανιόντων (Εικ. 2).

Αίτια ελαττωμένου χάσματος ανιόντων	
Αίτιο	Παρατηρήσεις
Εργαστηριακό σφάλμα	Το συχνότερο αίτιο ελαττωμένου ΧΑ
Υπολευκωματιναιμία	Το δεύτερο συχνότερο αίτιο ελαττωμένου ΧΑ. Η λευκωματίνη, η οποία είναι αρνητικά φορτισμένη, είναι υπεύθυνη για ένα μεγάλο μέρος του ΧΑ. Η φυσιολογική της ποσότητα αντιστοιχεί περίπου σε 10 mEq/L ανιόντων, γεγονός που σημαίνει ότι η ελάττωση της συγκέντρωσής της 1 gr/dl ελαττώνει τη συγκέντρωση των μη μετρήσιμων ανιόντων κατά 2,5 mEq/L. Δηλαδή σε σοβαρή υπολευκωματιναιμία ελαττώνεται το ΧΑ κατά 2,5 mEq/L για κάθε μείωση της λευκωματίνης κατά 1 gr/dl
Ψευδοϋπονατριαιμία	Υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία
Μονοκλωνική IgG γαμμαπάθεια	Θετικά φορτισμένη παραπρωτεΐνη. Η ελάττωση του ΧΑ εξαρτάται από τη συγκέντρωση της παραπρωτεΐνης
Πολυκλωνική IgG υπεργαμμασφαιριναιμία	Συχνότερο στην κλινική πράξη σε σχέση με την μονοκλωνική γαμμαπάθεια
Βρωμισμός (δηλητηρίαση με βρώμιο)	Η ελάττωση του ΧΑ εξαρτάται από τη συγκέντρωση του βρωμίου στον ορό, το οποίο προσμετράται στο Cl <sup>-</sup> και προκαλεί ψευδώς υψηλότερες τιμές Cl <sup>-</sup> (υπερεκτίμηση του Cl <sup>-</sup> ). Στην πραγματικότητα κάθε mEq βρωμίου (λ.χ. που περιέχεται στη βρωμιούχο πυριδοστιγμίνη που αποτελεί το φάρμακο της μυασθένειας) μετράται ως 2-3 mEq Cl <sup>-</sup>
Λίθιο (τοξικότητα από λίθιο)	Συνήθως στην κλινική πράξη, παρατηρείται σημαντική μείωση του ΧΑ σε επίπεδα λιθίου >4 mEq/L
Υπερασβεστιαμία και υπερμαγνησιαμία	Θεωρητικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν ελάττωση του ΧΑ, ωστόσο στην κλινική πράξη δεν είναι συχνά
Ιώδιο (τοξικότητα)	Σπάνιο αίτιο. Ο μηχανισμός είναι όπως στην περίπτωση του βρωμισμού

**Εικόνα 2:** Αίτια ελαττωμένου ΧΑ (από το 3 τροποποιημένο)

Αντίθετα, αύξηση του ΧΑ μπορεί να παρατηρηθεί σε κάθε περίπτωση αύξησης των μη μετρούμενων ανιόντων ή ελάττωση των μη μετρούμενων

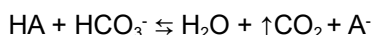
κατιόντων και όπως προαναφέρθηκε είναι πολύ συχνότερο στην κλινική πράξη, ενώ η σημασία του στη διαγνωστική προσέγγιση των ΟΒ διαταραχών είναι καθοριστική (Εικ. 3).

<b>Αίτια αυξημένου χάσματος ανιόντων</b>	
<b>Αίτιο</b>	<b>Παρατηρήσεις</b>
Μεταβολική οξέωση που οφείλεται σε υπερπαραγωγή ή ελαττωμένη απέκκριση οξέος από τον οργανισμό, ιδιαίτερα όταν το ανιόν του οξέος είναι μη μετρούμενο λ.χ. γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση, αλκοολική κετοξέωση, η κετοξέωση της νηστείας, δηλητηρίαση από σαλικυλικά, από μεθυλική αλκοόλη και αιθυλενογλυκόλη κ.ά	Αποτελεί το συχνότερο αίτιο αυξημένου ΧΑ
Εργαστηριακό σφάλμα	
Σοβαρή υπογκαιμία (υπερλευκωματιναιμία)	Η αυξημένη συγκέντρωση της λευκωματίνης (μη μετρούμενο ανιόν) που παρατηρείται σε περιπτώσεις σοβαρής υπογκαιμίας, οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσης του Cl <sup>-</sup> και ως εκ τούτου αύξηση του ΧΑ (μηχανισμός αντίθετος από αυτόν της υπολευκωματιναιμίας)
Μεταβολική αλκάλωση	Η αλκάλωση μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση του ΧΑ κατά 3-10 mEq/L λόγω: α) αυξημένης παραγωγής γαλακτικού, β) πιθανά εξαιτίας της αφυδάτωσης και υπογκαιμίας που συχνά συνυπάρχουν (αυξάνεται η συγκέντρωση της λευκωματίνης) και γ) επειδή η αλκάλωση αυξάνει το αρνητικό φορτίο των λευκωμάτων του ορού
Σοβαρή υπερφωσφαταιμία	Ο φωσφόρος συνυπολογίζεται στα μη μετρούμενα ανιόντα, με αποτέλεσμα την ελάττωση του Cl <sup>-</sup> και άρα αύξηση του ΧΑ
Μονοκλωνικές γαμμαπάθειες με ανιονικές παραπρωτεϊναιμίες	Η IgA συνήθως είναι αρνητικά φορτισμένη (αντίθετα από την IgG), με αποτέλεσμα να προκαλεί την αύξηση των μη μετρούμενων ανιόντων και συνεπώς μείωση του Cl <sup>-</sup> και άρα αύξηση του ΧΑ

**Εικόνα 3:** Αίτια αύξησης του ΧΑ (από το 3 τροποποιημένο).

Όπως προαναφέρθηκε στην εικόνα 3, συχνότερη αιτία αύξησης του ΧΑ είναι η μεταβολική οξέωση, ιδιαίτερα όταν αυτή σχετίζεται με την υπερπαραγωγή οργανικών οξέων ή την ελάττωση της καθαρής απέκκρισης οξέος που διαπιστώνεται στις διάφορες περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (Εικ. 4).

Λ.χ. έστω ότι προστίθεται ένα οξύ HA στον οργανισμό. Αυτό θα εξουδετερωθεί ως εξής:



Είναι προφανές ότι σ' αυτή την αντίδραση εξουδετέρωσης του οξέος HA, τα  $\text{HCO}_3^-$  (που είναι μετρήσιμα ανιόντα) αντικαθίσταται από τα  $\text{A}^-$  τα οποία είναι μη μετρήσιμα. Έτσι και στην εξίσωση (3) του υπολογισμού του ΧΑ, ελαττώνονται τα  $\text{HCO}_3^-$  (εξαιτίας της κατανάλωσής τους στην εξουδετέρωση του οξέος), ενώ παράλληλα αντικαθίστανται από τα μη μετρήσιμα ανιόντα  $\text{A}^-$ , με αποτέλεσμα να αυξάνεται η τιμή του ΧΑ.

Κετοξέωση • Διαβητική • Αλκοολική • Σε παρατεταμένη νηστεία
Γαλακτική οξέωση • L-γαλακτική οξέωση • D-γαλακτική οξέωση
Δηλητηρίαση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

**Εικόνα 4:** Περιπτώσεις οξέωσης με αυξημένο ΧΑ. Η τιμή του ΧΑ εξαρτάται από τη φύση της οξέωσης, από τη διάρκειά της και από την ακεραιότητα της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, επηρεάζεται από την ποσότητα και το είδος των υγρών που χορηγούνται κατά τη θεραπεία (3 τροποποιημένο)

Ο υπολογισμός του ΧΑ (με την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί οι άλλες περιπτώσεις-παγίδες που προαναφέρθηκαν) εκτός από τη διαφορική διάγνωση της φύσης των μεταβολικών οξεώσεων (με αυξημένο ΧΑ από αυτές με φυσιολογικό ΧΑ), παρέχει τη δυνατότητα διάγνωσης ακόμη και περιπτώσεων συγκαλυμμένης μεταβολικής οξέωσης, όπου το pH και τα  $\text{HCO}_3^-$  έχουν φυσιολογικές τιμές (ουσιαστικά δηλαδή περιπτώσεις μικτών ΟΒ διαταραχών)<sup>(5,7,8)</sup>, καθώς η παρουσία αυξημένου ΧΑ > 20 mEq/L υποδηλώνει συνήθως την παρουσία μεταβολικής οξέωσης.

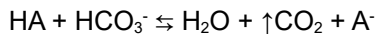
### 3. Δέλτα χάσμα (ΔΧ) ή χάσμα διττανθρακικών<sup>(2,9,10)</sup>

Στην περίπτωση μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ, η σχέση μεταξύ της μεταβολής (αύξησης) του ΧΑ και της ελάττωσης των  $\text{HCO}_3^-$  είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην αποκάλυψη επιπλέον ΟΒ που μπορεί να συνυπάρχουν με τη βασική διαταραχή.

Εκ πρώτης όψεως στην περίπτωση μιας μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ, η προσθήκη στο εξωκυττάριο υγρό μιας ποσότητας οξέος (HA) με μη μετρήσιμο ανιόν ( $\text{A}^-$ ), θα έπρεπε να προκαλέσει ίση ελάττωση στη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  (εξαιτίας της κατανάλωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στην εξου-



δετέρωση των  $H^+$  σε μία στοιχειομετρική αναλογία 1:1):



Δηλαδή η αύξηση του ΧΑ στον ορό (ΔΧΑ) θα έπρεπε να είναι ίση με την ποσότητα του μη μετρούμενου ανιόντος ( $A^-$ ) και ίση με την ελάττωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  ( $\Delta HCO_3^-$ ). Όταν η ελάττωση των  $HCO_3^-$  ( $\Delta HCO_3^-$ ) είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τη μεταβολή του ΧΑ (ΔΧΑ), τότε κάποια επιπλέον διαταραχή αφαιρεί περισσότερα  $HCO_3^-$  από τα αναμενόμενα και πιθανά να συνυπάρχει και κάποια μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ. Αντίθετα, όταν η ελάττωση των  $HCO_3^-$  ( $\Delta HCO_3^-$ ) είναι σημαντικά μικρότερη από τη μεταβολή του ΧΑ (ΔΧΑ), τότε κάποια επιπρόσθετη διαταραχή προσθέτει  $HCO_3^-$  στον οργανισμό, οπότε πιθανά να συνυπάρχει και κάποια μεταβολική αλκάλωση.

Διαπιστώνεται λοιπόν ότι η στοιχειομετρία 1:1 μεταξύ της ελάττωσης των  $HCO_3^-$  ( $\Delta HCO_3^-$ ) και μεταβολής του ΧΑ είναι πολύ σημαντική για την προσέγγιση των μικτών ΟΒ διαταραχών. Ωστόσο, επειδή τελικά η εξουδετέρωση μεγάλης ποσότητας των  $H^+$  γίνεται ενδοκυτάρια και όχι αποκλειστικά από τα  $HCO_3^-$  του ΕΞΚΥ, ενώ τα ανιόντα του οξέος ( $A^-$ ) παραμένουν στο ΕΞΚΥ, η αύξηση του ΧΑ συνήθως είναι μεγαλύτερη από την πτώση των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα<sup>(11)</sup>. Για παράδειγμα, στην απλή γαλακτική οξέωση η αναλογία ΔΧΑ/ $\Delta HCO_3^-$  είναι περίπου 1,6. Δηλαδή η αύξηση του ΧΑ συνήθως είναι λίγο μεγαλύτερη από την κατανάλωση των  $HCO_3^-$ . Επίσης, σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να μετακινείται σε κάποιο βαθμό και το ανιόν του οξέος ( $A^-$ ) προς τον ενδοκυτταρικό χώρο, είτε να αποβάλλεται εν μέρει από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα και πάλι να διαταράσσεται η στοιχειομετρική αναλογία 1:1. Έτσι, στην κλινική πράξη ο λόγος της αύξησης του ΧΑ (ΔΧΑ) προς την ελάττωση των  $HCO_3^-$  ( $\Delta HCO_3^-$ ) μπορεί να παίρνει τιμές μεταξύ 1 και 1,6. Δηλαδή,

$$1 < \Delta XA / \Delta HCO_3^- < 1,6 \quad (4)$$

Οπότε αν:

- $(\Delta XA) / (\Delta HCO_3^-) < 1$  τότε η ελάττωση των  $HCO_3^-$  ( $\Delta HCO_3^-$ ) είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, οπότε κάποια επιπρόσθετη διαταραχή αφαιρεί επιπλέον  $HCO_3^-$  οπότε συνυπάρχει μεταβολική οξέωση

- με αυξημένο ΧΑ και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και
- $(\Delta\text{ΧΑ})/(\Delta\text{HCO}_3^-) > 1,6$  η ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$  ( $\Delta\text{HCO}_3^-$ ) είναι μικρότερη από την αναμενόμενη, οπότε κάποια επιπρόσθετη διαταραχή προσθέτει  $\text{HCO}_3^-$  στον οργανισμό, οπότε πιθανόν να συνυπάρχει και κάποια μεταβολική αλκάλωση

Έτσι γίνεται σαφές ότι στην περίπτωση μιας μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ, ως Δέλτα Χάσμα ( $\Delta\text{X}$ ) ορίζεται η διαφορά μεταξύ της αύξησης του ΧΑ που παρατηρείται ( $\Delta\text{ΧΑ} = \text{ΧΑ} - 12 \text{ mEq/L}$ ) και της ελάττωσης των  $\text{HCO}_3^-$  ( $\Delta\text{HCO}_3^- = 24 - [\text{HCO}_3^-]$ ). Ξεκινώντας από αυτό τον ορισμό, προκύπτει ακόμη μία μαθηματική προσέγγιση του  $\Delta\text{X}$ . Δηλαδή:

$$\Delta\text{X} = \Delta\text{ΧΑ} - \Delta\text{HCO}_3^- = (\text{ΧΑ} - 12) - (24 - [\text{HCO}_3^-]) \text{ και με βάση την εξίσωση (3)}$$

$$\Delta\text{X} = [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-] - 12 - (24 - [\text{HCO}_3^-])$$

$$\Delta\text{X} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - 36 \quad (5)$$

και οι τιμές του σε απλές διαταραχές κυμαίνονται από -6 μέχρι +6.

Όταν όμως:

- $\Delta\text{X} > +6$  τότε κάποια επιπρόσθετη διαταραχή προσθέτει  $\text{HCO}_3^-$  στον οργανισμό, οπότε συνυπάρχει μεταβολική οξέωση με ΧΑ και μεταβολική αλκάλωση, ενώ αν
- $\Delta\text{X} < -6$  τότε η ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, οπότε συνυπάρχει μεταβολική οξέωση με ΧΑ και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση.

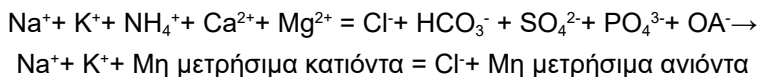
Γίνεται λοιπόν σαφές ότι το  $\Delta\text{X}$  βοηθά στη διάγνωση των μικτών μεταβολικών διαταραχών και πιο συγκεκριμένα στην αποκάλυψη της συνύπαρξης μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ μαζί με μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ ή τη συνύπαρξη μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ μαζί με μεταβολική αλκάλωση.

#### 4. Χάσμα ανιόντων ούρων

Ενώ η διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ είναι συνήθως ξεκάθαρη και προφανής, η διαφορική διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ και ο διαχωρισμός των νεφρικών από τα εξω-νεφρικά αίτια μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες. Η απέκκριση  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα αποτελεί τον σημαντικότερο νεφρικό μηχανισμό αντιμετώπισης της

οξέωσης. Ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες η ημερήσια αποβολή του  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα είναι περίπου 20-40 mmol, σε περιπτώσεις οξέωσης αυτή μπορεί να ξεπεράσει τα 100 mmol/24ωρο. Όμως, παρά το γεγονός ότι το  $\text{NH}_4^+$  που απεκκρίνεται στα ούρα αποτελεί πολύ σημαντικό δείκτη της ικανότητας των νεφρών στην απέκκριση των οξέων, αυτό δυστυχώς δεν μετρίεται στις εξετάσεις ρουτίνας στα περισσότερα εργαστήρια. Στην κλινική πράξη ο υπολογισμός του χάσματος ανιόντων ούρων (ΧΑΟ) αποτελεί το σημαντικότερο εργαλείο στην προσέγγιση και διαφορική διάγνωση της οξέωσης με φυσιολογικό ΧΑ, διότι έχει βρεθεί ότι το ΧΑΟ μπορεί να αποδώσει με έμμεσο τρόπο την ικανότητα των νεφρών να απεκκρίνουν  $\text{NH}_4^{+(12)}$ .

Τα κατιόντα που υπάρχουν στα ούρα υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι τα:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ . Αντίστοιχα τα ανιόντα είναι το  $\text{Cl}^-$ , τα  $\text{HCO}_3^-$ , οι  $\text{SO}_4^{2-}$ , οι  $\text{PO}_4^{3-}$  και ορισμένα ανιόντα οργανικών οξέων ( $\text{OA}^-$ ). Σύμφωνα με την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας ισχύει:



Το χάσμα ανιόντων των ούρων (ΧΑΟ) ισούται με τη διαφορά μεταξύ των συνήθως μετρήσιμων κατιόντων και ανιόντων των ούρων. Δηλαδή:

$$\text{ΧΑΟ} = \text{Μετρήσιμα κατιόντα} - \text{Μετρήσιμα ανιόντα} \rightarrow$$

$$\text{ΧΑΟ} = \text{Μη μετρήσιμα ανιόντα} - \text{Μη μετρήσιμα κατιόντα} \rightarrow$$

$$\text{ΧΑΟ} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - [\text{Cl}^-] \quad (6)$$

Σε φυσιολογικές συνθήκες, όπου το σημαντικότερο μη μετρήσιμο κατιόν στα ούρα είναι το  $\text{NH}_4^+$  (με τιμές μεταξύ 20-40 mmol/L), το ΧΑΟ είναι συνήθως λίγο αρνητικό ή κοντά στο μηδέν<sup>(5)</sup>.

Ωστόσο, σε μία μεταβολική οξέωση η απέκκριση του  $\text{NH}_4^+$  θα πρέπει να αυξηθεί. Η αύξηση αυτή όμως του  $\text{NH}_4^+$  συνοδεύεται και από παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$ , προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα [δεδομένου ότι τα ούρα δεν περιέχουν  $\text{HCO}_3^-$  και ότι σε σταθερή δίαιτα η απέκκριση των άλλων μη μετρήσιμων κατιόντων και ανιόντων (δηλαδή των  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  και  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{OA}^-$ ) στα ούρα είναι σταθερή και δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ΟΒ κατάσταση του οργανισμού]. Έτσι, το ΧΑΟ στην εξίσωση (6) παίρνει πλέον αρνητικές τιμές  $\text{ΧΑΟ} < -20$

(εξαιτίας της παράλληλης αύξησης της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$ , η οποία υπερβαίνει πλέον αυτή των  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ , δηλαδή θα είναι  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) \ll (\text{Cl}^-)$ .

Αντίθετα, σε καταστάσεις με διαταραχή της ικανότητας οξινοποίησης των ούρων, όπου ή συγκέντρωση του  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα παραμένει χαμηλή (άρα και του  $\text{Cl}^-$ ), το ΧΑΟ παραμένει θετικό, δηλαδή θα είναι  $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) > (\text{Cl}^-)$ .

Συμπερασματικά, το ΧΑΟ των ούρων εκφράζει με έμμεσο τρόπο την ποσότητα του  $\text{NH}_4^+$  των ούρων και κατ' επέκταση την ικανότητα αποβολής οξέος. Πράγματι, έχει βρεθεί και μέσα από μετρήσεις ότι σε περιπτώσεις με φυσιολογική δίαιτα η απέκκριση του  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με το ΧΑΟ:

$$\text{NH}_4^+ = - 0,8 (\text{χάσμα ανιόντων ούρων}) + 82$$

Ο υπολογισμός του ΧΑΟ αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στη διαφορική διάγνωση της ΝΣΟ με φυσιολογικό ΧΑ από αυτή που οφείλεται σε εξωνεφρικά αίτια<sup>(5,12)</sup>.

## 5. Εξαιρέσεις στη χρήση του ΧΑΟ και ωσμωτικό χάσμα ούρων (ΩΧΟ)

Υπάρχουν ορισμένες καταστάσεις όπου και η χρήση του ΧΑΟ μπορεί να παρουσιάσει προβλήματα. Τέτοιες είναι:

- οι περιπτώσεις λοίμωξης από μικρόβια που διασπούν την ουρία, με αποτέλεσμα την αλκαλοποίηση των ούρων ( $\text{pH} > 7$ ). Τότε τα ούρα περιέχουν και υψηλές συγκεντρώσεις  $\text{HCO}_3^-$  τα οποία αποτελούν μη μετρήσιμο ανιόν και μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την τιμή του ΧΑΟ,
- η εκσημασμένη αφυδάτωση και υπογκαιμία στην οποία επαναρροφάται μεγάλη ποσότητα  $\text{Na}^+$  στο ΕΕΣ, με αποτέλεσμα  $\text{Na}^+$  ούρων  $< 25 \text{ mEq/L}$ . Η ελαττωμένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στο άπω σωληνάριο οδηγεί σε διαταραχή της οξινοποίησης (καθώς η προσφορά  $\text{Na}^+$  στον άπω νεφρώνα ευνοεί την απέκκριση των  $\text{H}^+$ ), προκαλώντας έτσι μία μορφή αναστρέψιμης ΝΣΟ που υποχωρεί με την ενυδάτωση. Όσο αφορά στο ΧΑΟ, η μεγάλη επαναρρόφηση του  $\text{Cl}^-$  (εξαιτίας της υπογκαιμίας) ελαττώνει τη συγκέντρωσή του στα ούρα με αποτέλεσμα να

παραμένει  $[Na^+ + K^+] > [Cl^-]$ , οπότε και το ΧΑΟ δεν μπορεί να λάβει αρνητικές τιμές και

- σε μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ, όπου η παρουσία στα ούρα κάποιου μη μετρήσιμου ανιόντος (όπως λ.χ. το υδροξυβουτυρικό στην κετοξέωση ή των ανιόντων της πενικιλίνης στη θεραπεία με μεγάλες δόσεις πενικιλίνης), το οποίο αντισταθμίζει ηλεκτρικά την παρουσία του μη μετρήσιμου κατιόντος  $NH_4^+$ , με τελικό αποτέλεσμα να μην προσμετράτε κανένα από τα δύο και έτσι το ΧΑΟ να μην αρνητικοποιείται (να παραμένει δηλαδή  $[Na^+ + K^+] > [Cl^-]$ ). Έτσι συγκαλύπτεται η καλή οξινοποιητική λειτουργία των νεφρών.

Στη διαφορική διάγνωση της τελευταίας περίπτωσης μπορεί να φανεί χρήσιμος ο υπολογισμός του ωσμωτικού χάσματος των ούρων (ΩΧΟ), το οποίο ισούται με τη διαφορά μεταξύ της υπολογιζόμενης ωσμωτικότητας των ούρων μείον την μετρούμενη ωσμωτικότητα. Δηλαδή:

$$\begin{aligned} \Omega\text{ΧΟ} &= \text{υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα} - \text{Μετρούμενη ωσμωτικότητα} = \\ &= \{2 \times [Na^+ + K^+] + (\text{ουρία}/6) + (\text{γλυκόζη}/18)\} - \text{Μετρούμενη ωσμωτικότητα} \end{aligned}$$

Έτσι σε μία περίπτωση μεταβολικής οξέωσης, όπου το ΧΑΟ είναι θετικό και τίθεται η υποψία της παρουσίας κάποιου μη μετρήσιμου ανιόντος, το οποίο «εξουδετερώνει» ηλεκτρικά και συγκαλύπτει την παρουσία του  $NH_4^+$ , τότε ο υπολογισμός του ΩΧΟ μπορεί να δώσει την απάντηση. Αν υπάρχει μεγάλο ΩΧΟ (άρα μεγάλη απόκλιση της μετρούμενης από την υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα), τότε αυτό κατά 50% περίπου αντιπροσωπεύει την ποσότητα του  $NH_4^+$  (και το υπόλοιπο 50% το μη μετρήσιμο ανιόν).

Δηλαδή το ΩΧΟ είναι χρήσιμο στον έμμεσο προσδιορισμό της ποσότητας του  $NH_4^+$  στα ούρα και στην αξιολόγηση της οξινοποιητικής ικανότητας των νεφρών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις διπτανθρακουρίας ή παρουσίας οργανικών ανιόντων στα ούρα, όπου το ΧΑΟ μπορεί να είναι παραπλανητικό<sup>(12,13)</sup>.

## 6. Ωσμωτικό χάσμα ορού (ΩΧ)

Ο υπολογισμός του ΩΧ έχει χρησιμοποιηθεί συχνά στη διάγνωση της ψευδοϋπωνατριαιμίας (λ.χ. σε υπερπρωτεϊναιμία ή υπερτριγλυκεριδαιμία). Ωστόσο η σημαντικότερη χρησιμότητά του είναι στη διαφορική διάγνωση

της μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υποψία δηλητηρίασης με αλκοόλες (λ.χ. μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη).

Ως ΩΧ ορίζεται και πάλι η διαφορά μεταξύ της υπολογιζόμενης και της μετρούμενης ωσμωτικότητας του ορού. Δηλαδή:

$$\Omega X = \text{Υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα} - \text{Μετρούμενη ωσμωτικότητα} = \{2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+] + (\text{ουρία}/6) + (\text{γλυκόζη}/18)\} - \text{Μετρούμενη ωσμωτικότητα}$$

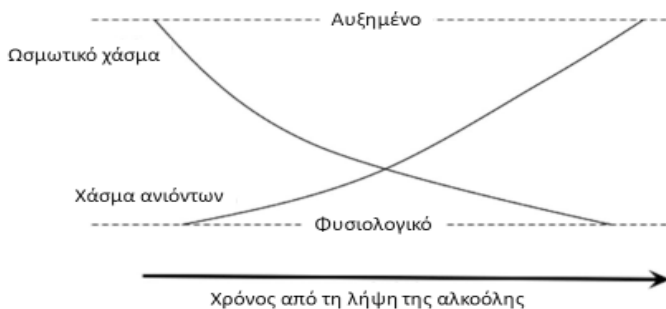
Υπό φυσιολογικές συνθήκες, σε υγιή πληθυσμό μπορεί να παρατηρηθεί  $\Omega X \leq 10 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ . Η αύξηση του ΩΧ υποδηλώνει την παρουσία κάποιας ωσμωτικά δραστικής ουσίας, η οποία δεν ανήκει στις συνήθεις μετρήσιμες ουσίες του αίματος. Σ' αυτές τις περιπτώσεις λοιπόν η μετρούμενη ωσμωτικότητα είναι μεγαλύτερη από την υπολογιζόμενη<sup>(14)</sup>. Αύξηση του ΩΧ μπορεί να παρατηρηθεί σε αρκετές κλινικές καταστάσεις (Εικ. 5)<sup>(15)</sup>.

Αίτια αυξημένου ΩΧ	Σχόλια
Δηλητηρίαση με τοξικές αλκοόλες (μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, διαιθυλενογλυκόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη, αιθανόλη)	Η αιθανόλη και η ισοπροπυλική αλκοόλη ενώ προκαλούν αύξηση του ΩΧ, δεν προκαλούν οξέωση
Αιθανόλη και αλκοολική κετοξέωση	Η κατανάλωση αιθανόλης ενώ προκαλεί αύξηση του ΩΧ δεν προκαλεί οξέωση, εκτός αν συνοδεύεται από αλκοολική κετοξέωση
Διαβητική κετοξέωση	Συνήθως παρατηρείται $\Omega X < 15-20 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$
Σοβαρή γαλακτική οξέωση	Συνήθως παρατηρείται $\Omega X < 15-20 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Η αύξηση του ΩΧ οφείλεται στη συσσωρευση ωσμωτικά δραστικών ουραιμικών τοξινών
Χορήγηση μαννιτόλης	Προκαλεί στην ουσία ψευδοϋπوناتραιμία, ενώ δεν συνοδεύεται από οξέωση
Ψευδοϋπوناتραιμία	Σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαίμιας, υπερπρωτεϊναιμίας

**Εικόνα 5:** Αίτια αυξημένου ωσμωτικού χάσματος (τροποποιημένο από το 15)

Ωστόσο στις περιπτώσεις της κετοξέωσης, της γαλακτικής οξέωσης και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας παρατηρείται συνήθως  $\Omega X < 15-20 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ , ενώ τιμές του  $\Omega X > 25 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$  υποδηλώνουν συνήθως δηλητηρίαση από τοξικές αλκοόλες. Η επίδραση της αλκοόλης στην ωσμωτικότητα του ορού εξαρτάται, τόσο από τη συγκέντρωσή της στον ορό, όσο και από το μοριακό βάρος (MB) της. Οι αλκοόλες με το χαμηλότερο MB προκαλούν μεγαλύτερες αυξήσεις της ωσμωτικότητας<sup>(5,15)</sup>. Επίσης, η ΟΒ εικόνα επηρεάζεται σημαντικά από τον χρόνο που μεσολαβεί από τη

λήψη της αλκοόλης μέχρι την προσέλευση στο γιατρό και τη διεξαγωγή των εξετάσεων. Η αλκοόλη μετά τη λήψη της απορροφάται ταχέως, με αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας του ορού και του ωσμωτικού χάσματος, ενώ το ΧΑ και η ανάπτυξη της οξέωσης καθυστερούν (ανάλογα με την εκάστοτε αλκοόλη και το μεταβολισμό της). Στη συνέχεια, μεταβολίζεται η αλκοόλη αποδίδοντας οργανικό οξύ, με αποτέλεσμα την προοδευτική αύξηση του ΧΑ και την ανάπτυξη οξέωσης αυξημένου ΧΑ, ενώ αντίθετα το ΩΧ παρουσιάζει προοδευτική ελάττωση όσο προχωρά ο μεταβολισμός της αλκοόλης στο αντίστοιχο οξύ (Εικ. 6)<sup>(14,15)</sup>.



**Εικόνα 6:** Θεωρητική εξέλιξη των μεταβολών του ωσμωτικού χάσματος και του ΧΑ σε συνάρτηση με το χρόνο που μεσολαβεί από την λήψη της αλκοόλης

Η συσσώρευση του οργανικού οξέος από το μεταβολισμό της αλκοόλης δεν επηρεάζει σημαντικά το ΩΧ, διότι αυτό γρήγορα δίσταται στα αντίστοιχα ανιόντα και σε  $H^+$ . Στη συνέχεια τα  $H^+$  εξουδετερώνονται από τα  $HCO_3^-$  και τα άλλα ρυθμιστικά συστήματα, ενώ τα ανιόντα του οργανικού οξέος αντιρροπούνται ωσμωτικά από το  $Na^+$ . Έτσι αυξάνεται η συγκέντρωση του  $Na^+$  ανάλογα με τη συγκέντρωση του ανιόντος (προκειμένου να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα), οπότε ο διπλασιασμός του  $Na^+$  για τον υπολογισμό της ωσμωτικότητας, αποδίδει και το αντίστοιχο ανιόν<sup>(14)</sup>.

Το ΩΧ λοιπόν μας πληροφορεί για την παρουσία μη μετρήσιμων ωσμωτικών δραστικών ουσιών στον ορό και αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στη διαφορική διάγνωση της μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο ΧΑ, ιδιαίτερα όταν υπάρχει υποψία δηλητηρίασης με αλκοόλες. Θα πρέπει να τονιστεί και πάλι στο σημείο αυτό ότι το αυξημένο ΩΧ από μόνο του δεν είναι διαγνωστικό για κάποια συγκεκριμένη διαταραχή σ' έναν ασθενή με μεταβολική οξέωση και αυξημένο ΧΑ. Ωστόσο, αν το ιστορικό και ο λοιπός εργαστηριακός

έλεγχος αποκλείουν τη γαλακτική οξέωση ή την κετοξέωση και το ΩΧ είναι αυξημένο (ιδιαίτερα >25 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) είναι πολύ πιθανή η διάγνωση της δηλητηρίασης από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη<sup>(5)</sup>.

## 7. Συμπέρασμα

Συμπεραίνεται λοιπόν από τα παραπάνω ότι τα διάφορα χάσματα, τους ηλεκτρολύτες και τις ωσμωτικότητες που υπολογίζονται στον ορό και στα ούρα, είναι χρήσιμα εργαλεία στην προσέγγιση των κλινικών καταστάσεων που συνοδεύονται από διάφορες ΟΒ διαταραχές. Παρέχουν πληροφορίες για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν τις διαταραχές, ενώ βοηθούν στην αποκάλυψη και διάγνωση συγκαλυμμένων ΟΒ διαταραχών. Τα αντίστοιχα χάσματα στα ούρα βοηθούν στη διαφορική διάγνωση της υπερχλωραιμικής οξέωσης, πληροφορούν για την παρουσία μη μετρήσιμων ουσιών στα ούρα και δίνουν πληροφορίες για την ακεραιότητα της νεφρικής ικανότητας στην απέκκριση των οξέων.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Emmet ME, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977; 56: 38-54.
2. Gamble J. *Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of the Extracellular Fluid*, Cambridge, Harvard University Press, 1950.
3. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-174.
4. Winter SD, Pearson JR, Gabow PA, Schultz AL, Lepoff RB. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 1990; 150:311-313.
5. Rose BD and Post TW. *Metabolic Acidosis*. In: Wonsciewicz M, McCullough K, Davis K, eds. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. USA. McGraw Hill 2001: 578-646.
6. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1807-1810.
7. Μαυροματίδης Κ. Χάσμα ανιόντων ορού. Στο: *Περί χασμάτων*. Κ Μαυροματίδης. University Studio Press, Κομοτηνή 2008; σελ. 13-30.
8. Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, Goodman SI, Gross PA, Schrier RW. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N*



Engl J Med 1980; 303: 854-858.

9. Wrenn K. The Delta ( $\Delta$ ) Gap: An approach to mixed acid-base disorders. Ann Emerg Med 1990; 19: 1310-1313.

10. Μαυροματίδης Κ. Χάσμα  $\text{HCO}_3^-$  ή Δέλτα χάσμα. Στο: Περί χασμάτων. Κ Μαυροματίδης. University Studio Press, Κομοτηνή 2008; σελ. 31-44.

11. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin FA, Vasudevan S, Halperin ML. Anion gap: may the anions restricted to the intravascular space undergo modification in their valence? Nephron 1996; 73: 382-389.

12. Goldstein MB, Bear R, Richardson RM, Marsden PA, Halperin ML. The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion. Am J Med Sci 1986; 292: 198-202.

13. Μαυροματίδης Κ. Ωσμωτικό χάσμα ορού και ούρων. Στο: Περί χασμάτων. Κ Μαυροματίδης. University Studio Press, Κομοτηνή 2008; σελ. 51-60.

14. Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. Am J Kidney Dis 2011; 58: 480-484.

15. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Serum osmolal gap in clinical practice: usefulness and limitations. Postgrad Med 2017; 129: 456-459.

## Ερωτήσεις

**1. Έστω ότι μεταφέρεται ένας ασθενής στο τμήμα επειγόντων με έντονη κακουχία και τα παρακάτω αέρια και ηλεκτρολύτες αίματος:**

**pH 7,4**

**PaO<sub>2</sub> 90 mmHg**

**PaCO<sub>2</sub> 39 mmHg**

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23 mEq/L**

**Na<sup>+</sup> 135 mEq/L**

**Cl<sup>-</sup> 84 mEq/L**

**Η διαταραχή που είχε ήταν:**

*α) Ουδεμία;*

*β) Μεταβολική οξέωση;*

*γ) Μεταβολική αλκάλωση;*

δ) Μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση;

**2. Ένας ηλικιωμένος ασθενής μεταφέρθηκε ληθαργικός στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με παρατεταμένο διαρροϊκό σύνδρομο, ενώ κατά την εξέταση διαπιστώθηκε αρτηριακή πίεση 70/40 mmHg, ταχυκαρδία και τα παρακάτω αέρια και ηλεκτρολύτες αίματος:**

**pH 6,9**

**PaCO<sub>2</sub> 16 mmHg**

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 3 mEq/L**

**Na<sup>+</sup> 137 mEq/L**

**Cl<sup>-</sup> 110 mEq/L**

**Η πιθανότερη διάγνωση θα μπορούσε να ήταν:**

α) Οξεία γαστρεντερίτιδα με διάρροιες και πολλούς εμέτους;

β) Σοβαρή υπογκαιμία σε έδαφος παρατεταμένου διαρροϊκού συνδρόμου;

γ) Οξεία γαστρεντερίτιδα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια;

δ) Σοβαρή υπογκαιμία σε έδαφος παρατεταμένου διαρροϊκού συνδρόμου και λήψη μεφορμίνης;

ε) Το β και το δ;

**3. Προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων ένας ασθενής με γνωστό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Ανέφερε κοιλιακό άλγος, πολλαπλούς εμέτους και κακουχία, ενώ κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε θ=38,5 °C, αρτηριακή πίεση 90/60 mmHg, απόπνοια οξόνης και κετονουρία. Τα πιθανότερα αέρια αίματος και ηλεκτρολύτες ήταν:**

α) pH=7,2, PaCO<sub>2</sub>=25 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=10 mEq/L, Na<sup>+</sup>=132 mEq/L, Cl<sup>-</sup>=96 mEq/L;

β) pH=7,2, PaCO<sub>2</sub>=24 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=10 mEq/L, Na<sup>+</sup>=132 mEq/L, Cl<sup>-</sup>=112 mEq/L;

γ) pH=7,1, PaCO<sub>2</sub>=30 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=10 mEq/L, Na<sup>+</sup>=134 mEq/L, Cl<sup>-</sup>=112 mEq/L;

δ) pH=7,2, PaCO<sub>2</sub>=24 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=10 mEq/L, Na<sup>+</sup>=132 mEq/L, Cl<sup>-</sup>=84 mEq/L;

**4. Προσκομίζεται στο τμήμα επειγόντων ασθενής εξαιτίας κατανάλωσης σημαντικής ποσότητας μεθανόλης προ μιας ώρας περίπου. Το**

ατομικό του αναμνηστικό είναι ελεύθερο και δεν λάμβανε άλλα φάρμακα. Τα πιθανότερα αέρια αίματος και ηλεκτρολύτες κατά την προσέλευση θα είναι:

α)  $pH=7,2$ ,  $PaCO_2=25$  mmHg,  $HCO_3^-=10$  mEq/L,  $Na^+=135$  mEq/L,  $Cl^-=114$  mEq/L,  $\Omega\chi=6$  mOsm/kg  $H_2O$ ;

β)  $pH=7,2$ ,  $PaCO_2=24$  mmHg,  $HCO_3^-=10$  mEq/L,  $Na^+=135$  mEq/L,  $Cl^-=96$  mEq/L,  $\Omega\chi=25$  mOsm/kg  $H_2O$ ;

γ)  $pH=7,36$ ,  $PaCO_2=38$  mmHg,  $HCO_3^-=22$  mEq/L,  $Na^+=132$  mEq/L,  $Cl^-=100$  mEq/L,  $\Omega\chi=40$  mOsm/kg  $H_2O$ ;

**5. Μεταφέρθηκε στο τμήμα επειγόντων ένας ασθενής με τα παρακάτω αέρια αίματος και ηλεκτρολύτες:**

**pH** 7,2

**$PaCO_2$**  20 mmHg

**$HCO_3^-$**  8 mEq/L

**$Na^+$**  133 mEq/L

**$Cl^-$**  114 mEq/L

**$K^+$**  2,1 mEq/L

**Ποια θα ήταν η επόμενη εξέταση που θα ζητούσατε;**

α) Υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας;

β) Ηλεκτρολύτες ούρων;

γ) Λευκώματα και αλβουμίνη ορού;

δ) Ωσμωτικότητα ούρων;

**Απαντήσεις**

1. δ

2. ε

3. δ

4. γ

5. β

# Οξεοβασικές διαταραχές σε νόσους του γαστρεντερικού σωλήνα

**Όλγα Μπαλάφα,**

Επιμελήτρια Α΄

Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

## Περιεχόμενα

### 1. Εισαγωγή

### 2. Αίτια

#### 2.1. Έμετοι

#### 2.2. Διάρροιες

#### 2.3. Ειλεός

#### 2.4. Ουρητηροστομίες

### 3. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας που συνοδεύουν γαστρεντερικά νοσήματα εξαρτώνται από το τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) που πάσχει  
- Φυσιολογικά εκκρίνονται και επαναρροφώνται 7-8 λίτρα υγρών κατά μήκος του ΓΕΣ καθημερινά. Το στομάχι εκκρίνει 0,5-2 λίτρα όξινο υγρό, ενώ πάγκρεας, δωδεκαδάκτυλο και ειλεός εκκρίνουν αλκαλικά υγρά

- Οι έμετοι προκαλούν μεταβολική αλκάλωση με υποκαλιαιμία

- Οι εκκριτικού τύπου διάρροιες προκαλούν υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία

- Οι αναστομώσεις των ουρητήρων με τμήμα του ειλεού ή του ορθοσιγμοειδούς προκαλούν υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία

## 1. Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια μιας ημέρας, 7-8 λίτρα υγρών εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ) και σχεδόν το σύνολό τους μαζί με τα υγρά που προσλαμβάνονται επαναρροφώνται μέχρι το τελικό κόλο. Τελικά μόνο 100-200 ml ύδατος αποβάλλονται με τα κόπρανα ημερησίως (Εικ. 1). Τα διαφορετικά τμήματα του ΓΕΣ χαρακτηρίζονται από την παρουσία διαφορετικών ηλεκτρολυτικών αντλιών, που ευθύνονται για την απορρόφηση και έκκριση των υγρών. Με εξαίρεση το στομάχι και το πάγκρεας, η έκκριση και επαναρρόφηση γίνεται κύρια στα κύτταρα των επιθηλιακών κρυπτιών, δια-

μέσου της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  (βασικοπλάγια επιφάνεια επιθηλιακών κυττάρων), αλλά και άλλων αντλιών όπως, του  $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ -αντιμεταφορέα (κόλον), του  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -αντιμεταφορέα (ειλεός και νήσιδα), της  $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATPάση}$  (στομάχι και κόλον) και του CTFR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)- $\text{Cl}^-$  καναλιού<sup>(1)</sup>. Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών του ΓΕΣ οφείλονται σε μη φυσιολογική διέγερση ή δυσλειτουργία όλων αυτών των καναλιών ιόντων.

Τμήμα ΓΕΣ	Όγκος υγρών (λίτρα/ημέρα)	pH υγρών	Ηλεκτρολύτες υγρών
Σιελογόνοι αδένες	0,2-1,0	αλκαλικό	$[\text{K}^+]$ 20-30 mmol/L
Στομάχι	0,5-2,0	όξινο	$[\text{K}^+]$ 10 mmol/L
Χοληφόρα	1	αλκαλικό	-
Πάγκρεας	1-2	αλκαλικό	$[\text{K}^+]$ 5-10 mmol/L
Δωδεκαδάκτυλο/ειλεός	1-2	αλκαλικό	$[\text{K}^+]$ 5-10 mmol/L
Παχύ έντερο	<0,15	όξινο	$[\text{K}^+]$ 55-75 mmol/L $[\text{Na}^+]/[\text{Cl}^-]<30$ mmol/L

**Εικόνα 1:** Όγκος και σύσταση των εκκρινόμενων υγρών στα διάφορα τμήματα του ΓΕΣ

## 2. Αίτια

### 2.1. Έμετοι

Το γαστρικό υγρό περιέχει 120-160 mmol/L ιόντα  $\text{Cl}^-$ , τα οποία εξισορροπούνται με  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}^+$ . Όταν η έκκρισή του διεγείρεται για πέψη, η συγκέντρωση των ιόντων  $\text{H}^+$  φτάνει τα 100 mmol/L, ενώ η συγκέντρωση του καλίου παραμένει πάντοτε σταθερή στα 10 mmol/L (Εικ. 1 και 2).

	Όγκος (λίτρα/24ωρο)	$[\text{Na}^+]$ mmol/l	$[\text{K}^+]$ mmol/l	$[\text{Cl}^-]$ mmol/l	$[\text{HCO}_3^-]$ mmol/l
Κόπρανα φυσιολογικά	<0,15	20-30	55-75	15-25	0
Έμετοι	0-3	20-100	10-15	120-160	0
Διάρροια					
Φλεγμονώδης	1-3	50-100	15-20	50-100	10
Εκκριτική	1-20	40-140	15-40	25-105	20-75
Ειλεοστομία					
Νέα	1-1,5	115-140	5-15	95-125	30
Παλαιά	0,5-1,0	40-90	5	20	15-30

**Εικόνα 2:** Όγκος και σύσταση των υγρών σε φυσιολογική και παθολογική λειτουργία του ΓΕΣ

Στους εμετούς χάνεται υγρό με μεγάλη συγκέντρωση χλωρίου και ποικίλη συγκέντρωση  $H^+$ . Απώλεια ιόντων  $H^+$  επάγει αύξηση των  $HCO_3^-$  στο αίμα, ενώ ταυτόχρονα το πάγκρεας διεγείρεται για έκκριση  $HCO_3^-$  στο δωδεκαδάκτυλο. Το αποτέλεσμα είναι η μεταβολική αλκάλωση, η οποία αρχίζει από την απώλεια των  $H^+$ , αλλά συντηρείται από την δυσανάλογη απώλεια ιόντων  $Cl^-$ , γεγονός που οδηγεί σε μεγάλη μείωση συνολικά των αποθηκών ιόντων  $Cl^-$  στον οργανισμό, σε σύγκριση με άλλα ιόντα.

Η απότομη αύξηση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στο αίμα ακολουθείται από απώλεια των  $HCO_3^-$  στους νεφρούς, με αποτέλεσμα αλκαλικό pH ούρων. Αλλά γρήγορα οι νεφροί αναλαμβάνουν και επαναρροφούν το διηθούμενο φορτίο  $HCO_3^-$  και το pH των ούρων μειώνεται. Η αρχική αυξημένη απώλεια  $Na^+$  στα ούρα που συνοδεύει αναγκαστικά την απώλεια των αρνητικά φορτισμένων  $HCO_3^-$ , ακολουθείται από αύξηση της έκκρισης ιόντων  $K^+$  που προκαλεί υποκαλιαιμία. Αυτή η νέα κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μεταβολική αλκάλωση και υποκαλιαιμία παραμένει έτσι μέχρι να σταματήσουν οι απώλειες  $Cl^-$  και να αποκατασταθούν οι διαταραχές.

Η αντιρρόπηση από τους νεφρούς-αποβολή ιόντων  $H^+$ -δεν είναι πλήρως κατανοητή, το πιθανότερο όμως είναι τα ιόντα  $H^+$  να εκκρίνονται από τα αθροιστικά σωληνάκια. Η υπογκαιμία και η υποκαλιαιμία συμβάλλουν και συντηρούν την αλκάλωση, αλλά δεν αποτελούν και αναγκαίες συνθήκες. Η υπογκαιμία με την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγιοτενσίνης αυξάνει την επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$  ενώ προάγει την έκκριση ιόντων  $H^+$  στο άπω σωληνάριο (λόγω αύξησης της αλδοστερόνης). Η υποκαλιαιμία προκαλεί έξοδο  $K^+$  από τα κύτταρα σε ανταλλαγή με ιόντα  $H^+$ , με αποτέλεσμα εκτός από τη διατήρηση της αλκάλωσης, το όξινο ενδοκυττάριο περιβάλλον των σωληναριακών κυττάρων του νεφρού να ευνοεί περαιτέρω την επαναρρόφηση  $HCO_3^-$  και την αποβολή ιόντων  $H^+(2)$ .

Η μεταβολική αλκάλωση μπορεί να είναι πολύ σοβαρή με αύξηση των  $[HCO_3^-]$  έως 80 mmol/L και μειωμένη συγκέντρωση  $[Cl^-]$  στο αίμα. Στην πραγματικότητα συγκέντρωση  $[HCO_3^-]>45$  mmol/L οφείλεται αποκλειστικά σε γαστρικές απώλειες. Επίσης χαρακτηριστικό είναι η μειωμένη συγκέντρωση των ιόντων  $Cl^-$  στα ούρα ( $<10$  mmol/L).

Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση φυσιολογικών ορών για την αποκατάσταση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας και του εξωκυττάρου όγκου υγρών. Η υποκαλιαιμία αποκαθίσταται με χορήγηση  $K^+$ , γεγονός που βοηθά και στην αποκατάσταση της αλκάλωσης.

## 2.2. Διάρροιες

Θα πρέπει οι διαρροϊκές κενώσεις να είναι ογκώδεις για να προκληθούν διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας, γιατί διαφορετικά ο νεφρός αντιρροπεί. Σε αυτοάνοσης αρχής διάρροιες λ.χ. σε ελκώδη κολίτιδα, ο όγκος απωλειών των υγρών είναι μικρός (<3 λίτρα το 24ωρο) και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές σπάνιες. Σε ογκώδεις διάρροιες (εκκριτική) λ.χ. σε χολέρα, η υπογκαιμία και η πτώση του GFR, μειώνει την ικανότητα του νεφρού να εξισορροπήσει τις απώλειες, έτσι προκαλείται υπογκαιμία, οξεία νεφρική βλάβη, υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία (Εικ. 2). Όταν η διάρροια είναι σοβαρή μπορεί να προκύψει και γαλακτική οξέωση λόγω ιστικής υποάρδευσης<sup>(2)</sup>.

**Χολέρα** Οι διάρροιες προκαλούν μαζική απώλεια υγρών που μπορεί να φτάσει τα 8 λίτρα ημερησίως μαζί με απώλειες  $\text{Na}^+$  1.000 mEq και  $\text{K}^+$  ως 130 mEq. Προκαλείται από το δονάκιο της χολέρας, το οποίο παράγει μία τοξίνη που αυξάνει τα επίπεδα της cAMP διαμέσου ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης στα κύτταρα των κρυπών του εντέρου. Προκαλείται σημαντική ενεργοποίηση του καναλιού CFTR- $\text{Cl}^-$  στην κορυφή των κυττάρων και ιόντα  $\text{Cl}^-$  αποβάλλονται στον αυλό του ειλεού και κόλου σε μεγάλες ποσότητες. Η έκκριση των ιόντων  $\text{Cl}^-$  ενεργοποιεί τον αντιμεταφορέα  $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$  στην κορυφή των κυττάρων και αυξάνει την έκκριση και των  $\text{HCO}_3^-$ . Ως επακόλουθο αυξάνεται παρακυτταρικά η αποβολή  $\text{Na}^+$  και ύδατος (ως αντιρρόπηση των ανιόντων  $\text{Cl}^-$  και  $\text{HCO}_3^-$ ) και προκαλείται διάρροια μεγάλου όγκου με αυξημένες συγκεντρώσεις  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ . Κλινικά προκαλείται υπογκαιμία, υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση (φυσιολογικό χάσμα ανιόντων) και υποκαλιαιμία.

Σε περιπτώσεις χολέρας έχει περιγραφεί και μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, πιθανά λόγω υπερπρωτεϊναιμίας (αιμοσυμπύκνωση), συνυπάρχουσας γαλακτικής οξέωσης (λόγω ιστικής ισχαιμίας) και υπερφωσφαταιμίας<sup>(3)</sup>.

**Άλλα μικρόβια και ιοί (λ.χ. E. Coli)** Προκαλούν διάρροια και μεταβολική οξέωση όταν είναι σοβαρού βαθμού, ιδίως σε παιδιά και νεογνά. Εντεροτοξίνες λ.χ. από E. Coli, ενεργοποιούν την γουανυλική κυκλάση, αυξάνονται τα επίπεδα της κυκλικής GMP και εκκρίνονται ιόντα  $\text{Cl}^-$  από τα επιθηλιακά κύτταρα. Πειραματικά μοντέλα επίσης έδειξαν ότι η λοίμωξη αναστέλλει τη λειτουργία της αντλίας  $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$  και  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάσης και αυξάνει την διαπερατότητα των μεμβρανών στο ύδωρ<sup>(2)</sup>.

**Αυτοάνοσα νοσήματα (ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn, κοιλιοκάκη)** Τα

νοσήματα αυτά προκαλούν φλεγμονή όπου εμπλέκονται T-λεμφοκύτταρα. Σε πειραματικά μοντέλα η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων, αυξάνει την διαπερατότητα σε ύδωρ και αναστέλλει την λειτουργία της  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPάσης. Γενικά όμως ο όγκος των απωλειών είναι μικρός και σπάνια υπάρχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή/και μεταβολική αλκάλωση.

### 2.3. Ειλεός

Η μηχανική απόφραξη του εντέρου προκαλεί διακοπή της προώθησης του περιεχομένου του, σημαντική διάταση του τμήματος πριν την απόφραξη, με αναστολή της επανααρροφητικής ικανότητας των τοιχωμάτων. Το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση ως και 5-8 λίτρων υγρών στο διατεταμένο τμήμα, που οδηγεί πολλές φορές σε εμετούς.

Οι κυριότερες διαταραχές είναι η υπογκαιμία, η οξεία νεφρική βλάβη και η υποκαλιαιμία. Όταν η απόφραξη αφορά αρχικό τμήμα του λεπτού εντέρου και η κύρια κλινική συμπτωματολογία είναι οι εμετοί, η βασική διαταραχή είναι η μεταβολική αλκάλωση. Αν η απόφραξη αφορά κατώτερο τμήμα του ΓΕΣ (και συντηρείται η βλάβη επί μακρόν), η κύρια διαταραχή είναι η μεταβολική οξέωση (κύρια λόγω της οξείας νεφρικής βλάβης και της ισχαιμίας).

### 2.4. Ουρητηροστομίες

Υπάρχουν δύο τρόποι παράκαμψης της κύστης:

- η δημιουργία ουρητηροστομίας (όπου τα στόμια εκβάλλουν άμεσα στο δέρμα ή μέσω παρεμβολής ενός μικρού τμήματος του ΓΕΣ, συνήθως ειλεού ή παχέος εντέρου) και
- η δημιουργία «νεοκύστης» χρησιμοποιώντας τμήμα του ΓΕΣ με εμφύτευση των δύο ουρητήρων υπό γωνία και έξοδο της νεοκύστης στο δέρμα.

Χρησιμοποιείται συνήθως τμήμα του στομάχου, του ειλεού, του σιγμοειδούς ή και του ορθού. Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που εμφανίζονται εξαρτώνται από το τμήμα του ΓΕΣ που έχει χρησιμοποιηθεί στη στομία, το μήκος του τμήματος του ΓΕΣ, τον χρόνο επαφής των ούρων με το εντερικό επιθήλιο, τον χρόνο δημιουργίας της στομίας και από τη βασική νεφρική λειτουργία<sup>(4,5)</sup>.

Το δωδεκαδάκτυλο σπάνια πλέον χρησιμοποιείται στις αναστομώσεις λόγω των σοβαρών ηλεκτρολυτικών διαταραχών που προκαλούνται, γνω-



στές ως σύνδρομο «jejunal conduit». Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, υποχλωραιομία, μεταβολική οξέωση και οξεία νεφρική βλάβη. Μπορεί να εμφανιστεί ληθαργικότητα, ναυτία, αφυδάτωση, μυϊκή αδυναμία ακόμη και θάνατος. Οι διαταραχές αρχίζουν από την αποβολή  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  (και ύδατος) στο δωδεκαδάκτυλο και την εμφάνιση υπογκαιμίας. Η τελευταία ενεργοποιεί τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και την παραγωγή αλδοστερόνης, η οποία επαναροφά  $\text{Na}^+$  στο νεφρό, ενώ η υπερκαλιαιμία συντηρεί την οξέωση. Ούρα με χαμηλή συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  και υψηλή  $\text{K}^+$  φτάνουν στη νεοκύστη, εκεί επαναροφάται  $\text{K}^+$  και εκκρίνεται ακόμη περισσότερο  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  και ύδωρ.

Στις *ουρητηροστομίες* (με τμήμα λεπτού ή παχέος εντέρου) διαπιστώνεται υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Η συχνότητα της οξέωσης είναι μικρότερη (0-11,5%) σε σύγκριση με την οξέωση στις νεοκύστες, λόγω του μικρότερου χρόνου επαφής των ούρων με τα τοιχώματα του ΓΕΣ. Τα τμήματα αυτά του ΓΕΣ εκκρίνουν  $\text{Na}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  και επαναροφούν ιόντα  $\text{H}^+$  (με την  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -ΑΤΡάση,  $\text{Cl}^-$  και αμμωνία όταν έρθουν σε επαφή με τα ούρα. Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση οξέωσης, λόγω της απώλειας των  $\text{HCO}_3^-$  και της μετατροπής της επαναροφούμενης αμμωνίας σε  $\text{NH}_3$  και  $\text{H}^+$ . Στην ουρητηρο-σιγμοειδοστομία, η υποκαλιαιμία είναι συχνότερη από την ουρητηρο-ειλεοστομία, επειδή ο ειλεός επαναροφά  $\text{K}^+$  καλύτερα από το παχύ έντερο. Επίσης η εμφάνιση της οξέωσης είναι σπανιότερη σε σύγκριση με την ειλική αναστόμωση. Για το λόγο αυτό σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) προτιμάται το παχύ έντερο ως τμήμα αναστόμωσης για ουρητηροστομία. Η διαταραχή επιδεινώνεται επί ουρολοιμώξεως και XNN. Η διόρθωση αφορά κύρια την οξέωση και χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση  $\text{K}^+$ , διότι η διόρθωση της οξέωσης θα επιδεινώσει την υποκαλιαιμία.

Στη *νεοκύστη*, οι διαταραχές που εμφανίζονται σχετίζονται με το τμήμα ΓΕΣ που χρησιμοποιήθηκε. Εδώ η επαφή των ούρων με τη νεοκύστη είναι παρατεταμένη και οι διαταραχές συχνότερες. Η μεταβολική οξέωση ποικίλλει από 1,5-13% με Kock pouch τεχνική (στομία με τμήμα ειλεού) έως 80% (στομία με ορθοσιγμοειδές). Ακόμη όμως και ασθενείς με φυσιολογικό εργαστηριακό follow-up, έχουν περιοδικά επεισόδια οξέωσης σε ποσοστό 20%. Το μεγάλο εύρος τιμών εμφάνισης της οξέωσης οφείλεται στη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών και στο όριο των  $\text{HCO}_3^-$  που χρησιμοποιείται ως ορισμός της οξέωσης σε κάθε μελέτη.

Όταν γίνεται παράκαμψη με το στομάχι οι διαταραχές είναι σπάνιες, κύρια μεταβολική αλκάλωση, υποκαλιαιμία και υποχλωραιομία, επειδή το γαστρικό επιθήλιο έχει  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ΑΤΡάση, η οποία εκκρίνει ιόντα υδρογόνου

στη νεοκύστη με ανταλλαγή ιόντα καλίου. Η έκκριση  $\text{HCO}_3^-$  στα ούρα μειώνεται και αποβάλλονται ιόντα  $\text{H}^+$ . Η διαταραχή είναι σπάνια σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μπορεί να γίνει όμως σημαντική σε ΧΝΝ ή σοβαρή αφυδάτωση. Η χορήγηση αναστολέα  $\text{H}_2$ -υποδοχέων της ισταμίνης ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, μειώνει την έκκριση ιόντων  $\text{H}^+$  μέσω της  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ άσης και διορθώνει τη διαταραχή.

Συνήθως χρησιμοποιείται στις αναστομώσεις της νεοκύστης τμήμα του ειλεού ή του παχέος εντέρου. Η πιο συχνή διαταραχή που εμφανίζεται είναι η υπερχλωραμική μεταβολική οξέωση. Η χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  διορθώνει την οξέωση, σε άτομα όμως με αυξημένο ενδαγγειακό όγκο υγρών που δεν μπορούν να λάβουν ορούς με  $\text{Na}^+$  (λ.χ. καρδιακή ανεπάρκεια), μπορεί να δοθεί χλωροπρομαζίνη ή νικοτινικό οξύ για περιορισμό της οξέωσης. Τα φάρμακα αυτά εμπλέκονται στη δράση της κυκλικής AMP μειώνοντας την επαναρόφηση  $\text{Cl}^-$ . Δεν διορθώνουν την οξέωση, περιορίζουν όμως τις ανάγκες σε  $\text{HCO}_3^-$ .

### 3. Βιβλιογραφία

1. Charney AN, Donowitz M. Gastrointestinal influences on hydrogen ion balance. In: Acid-base disorders and their treatment. Edit by Genarri FJ, Adroque HJ, Galla JH, Madias NE, Taylor and Francis, 2005, p.p. 209-240.
2. Gennari FJ and Weise W. Acid-base disorders in gastrointestinal disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1861-1868.
3. Wang F, Butler T, Rabbani GH, Jones PK. The acidosis of cholera. Contributions of hyperproteinemia, lactic acidemia, and hyperphosphatemia to an increased serum anion gap. N Engl J Med 1986; 315(25): 1591-1595.
4. Cruz DN and Huot SJ. Metabolic complications of urinary diversions: An overview. Am J Med 1997; 102: 477-484.
5. Tanrikut C, McDougal WS. Acid-base and electrolyte disorders after urinary diversion. World J Urol 2004; 22(3): 168-171.

### Ερωτήσεις

#### 1. Οι έμετοι χαρακτηρίζονται συνήθως από:

- α) Μεταβολική αλκάλωση υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία;
- β) Μεταβολική αλκάλωση, υποκαλιαιμία και υπερχλωραιμία;
- γ) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία;

δ) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και υπερκαλιαιμία;

**2. Οι εκκρηκτικού τύπου διάρροιες με σημαντική απώλεια υγρών προκαλούν:**

α) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων;

β) Μεταβολική αλκάλωση και υποκαλιαιμία;

γ) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και υποκαλιαιμία;

δ) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαιμία;

**3. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και ανάγκη παράκαμψης της κύστης, για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης οξεοβασικών/ηλεκτρολυτικών διαταραχών, προτιμάται η αναστόμωση των ουρητήρων με:**

α) Στομάχι;

β) Ειλεό;

γ) Δωδεκαδάκτυλο;

δ) Σιγμοειδές/ορθό;

**4. Στο πρώτο 24ωρο εμετών, σε δείγμα ούρων θα βρούμε:**

α) Χαμηλή συγκέντρωση νατρίου και χλωρίου;

β) Υψηλή συγκέντρωση νατρίου και χαμηλή χλωρίου;

γ) Υψηλή συγκέντρωση νατρίου και χλωρίου;

δ) Χαμηλή συγκέντρωση νατρίου και υψηλή χλωρίου;

**5. Οι αναστομώσεις των ουρητήρων με τμήμα του ειλεού ή του ορθοσιγμοειδούς προκαλούν:**

α) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με υπερκαλιαιμία;

β) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και υποκαλιαιμία;

γ) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση με υποκαλιαιμία;

δ) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και υπερκαλιαιμία;

**Απαντήσεις**

1. α

2. γ

3. δ

4. β

5. γ

# Μηχανισμοί μεταβολικής οξέωσης σε υπερκαλιαιμία

Γεώργιος Τουλκερίδης,  
Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Πάφου, Κύπρος

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Φυσιολογία της αμμωνίας
3. Υπερκαλιαιμία και αμμωνία
4. Υπερκαλιαιμική μεταβολική οξέωση
  - 4.1. Προκαλούμενα από φάρμακα ελαττώματα στη σωληναριακή έκκριση
  - 4.2. Αναστολείς του αθροιστικού σωληναρίου: Η έκκριση του καλίου
  - 4.3. Επιλεκτική ανεπάρκεια αλδοστερόνης λόγω ηπαρίνης
  - 4.4. Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός
  - 4.5. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1 (αυτοσωματική επικρατούσα μορφή)
  - 4.6. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2 (σ. Gordon)
5. Θεραπεία
6. Επίλογος
7. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η οξείδωση των αμινοξέων των πρωτεϊνών που περιέχουν θείο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή φορτίου  $H^+$
- Οι νεφροί αντικαθιστούν το έλλειμμα  $HCO_3^-$  σχηματίζοντας νέα  $HCO_3^-$  και  $NH_4^+$  σε μία στοιχειομετρία 1:1 και εκκρίνοντας το  $NH_4^+$  στα ούρα
- Η  $NH_3$  μέσα στα υγρά του ανθρώπινου οργανισμού βρίσκεται σε δύο μοριακές μορφές: την  $NH_3$  και το  $NH_4^+$ . Σε  $pH=7,4$  το 98,3% αντιπροσωπεύει το ιόν του  $NH_4^+$  και μόνο το 1,7% βρίσκεται υπό τη μορφή της  $NH_3$
- Η  $NH_3$  παράγεται *in situ* από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και προέρχεται από την απαμίνωση του γλουταμινικού οξέος
- Η  $NH_3$  αποβάλλεται στον αυλό του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και στη συνέχεια επαναρροφάται από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, αθροίζεται στη μυελώδη μοίρα του νεφρού και τελικά απεκκρίνεται από τα εμβόλιμα και τα θεμέλια κύτταρα στο άπω εσπειραμένο και κυρίως στο αθροιστικό σωληνάριο
- Η υπερκαλιαιμία μειώνει την παραγωγή  $NH_3$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο
- Η υπερκαλιαιμία αναστέλλει την επαναρρόφηση  $NH_3$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle
- Λόγω της υπερκαλιαιμίας μειώνεται η συγκέντρωση της  $NH_3$  στο διαμεσοσωλη-

ναριακό χώρο και επομένως η έκκρισή της στο αθροιστικό σωληνάριο

- Η υπερκαλιαιμία μειώνει την έκκριση  $\text{NH}_3$  στο αθροιστικό σωληνάριο, λόγω μειωμένης έκφρασης της  $\text{Rhcg}$  και επηρεασμού της πόλωση της  $\text{H}^+$ -ATPάσης

- Η υπερκαλιαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση είναι μία διαταραχή στην έκκριση  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_3$  ή ιόντων  $\text{H}^+$ , που δεν προκύπτει από τη μείωση της λειτουργικής νεφρικής μάζας

- Στην υπερκαλιαιμική μεταβολική οξέωση η μείωση της απέκκρισης  $\text{K}^+$  και  $\text{NH}_4^+$  είναι συνήθως δυσανάλογη με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας και αντιπροσωπεύει ένα γενικευμένο ελάττωμα στη λειτουργία της φλοιώδους ή μυώδους μοίρας του αθροιστικού σωληναρίου

- Οι αιτίες της υπερκαλιαιμικής υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης περιλαμβάνουν μία μεγάλη ποικιλία διαταραχών και τοξικότητας φαρμάκων

- Παθοφυσιολογικά αίτια υπερκαλιαιμικής υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης αποτελούν: α) η ανεπάρκεια των αλατοκορτικοειδών (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής), β) η αντίσταση στη δράση των αλατοκορτικοειδών και γ) η δυσλειτουργία των νεφρικών σωληναρίων (κληρονομική ή επίκτητη)

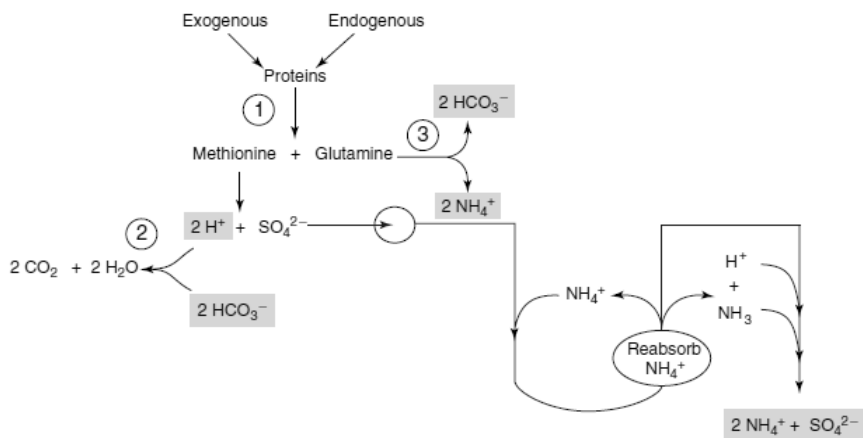
- Η μείωση του  $\text{K}^+$  του ορού συχνά θα βελτιώσει τη μεταβολική οξέωση αυξάνοντας την έκκριση  $\text{NH}_4^+$

## 1. Εισαγωγή

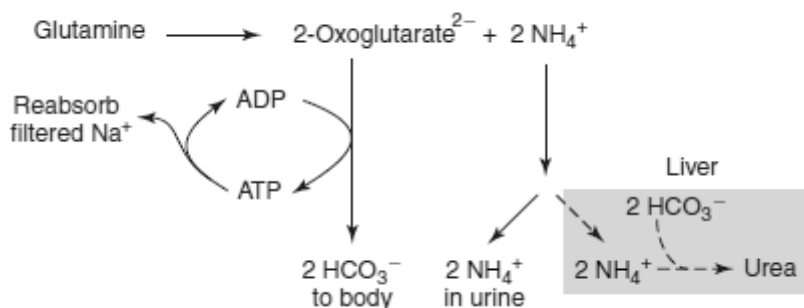
Η διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι κριτικής σημασίας σχεδόν για όλες τις λειτουργίες ενός υγιούς οργανισμού. Η μεταβολική οξέωση και η μεταβολική αλκάλωση σχετίζονται έντονα με αυξημένη θνησιμότητα. Η μεταβολική οξέωση σχετίζεται συγκεκριμένα με κακό έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, αύξηση του κινδύνου οστεοπόρωσης και σκελετικών οστικών νόσων, δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένα, ατροφία σκελετικών μυών, αυξημένο κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών, μείωση της ευαισθησίας στις κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες και αύξηση του κινδύνου προοδευτικής χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), που οδηγεί σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο<sup>1-6</sup>. Η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας εξαρτάται κυρίως από τον έλεγχο της καθαρής έκκρισης οξέος από τους νεφρούς και την αποβολή του  $\text{CO}_2$  από τους πνεύμονες<sup>7</sup>.

Η οξείδωση των αμινοξέων των πρωτεϊνών που περιέχουν θείο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή φορτίου υδρογονοκατιόντων ( $\text{H}^+$ ). Αυτά τα  $\text{H}^+$  εξουδετερώνονται μετά από αντίδραση με το ρυθμιστικό σύστημα των διπτανθρακικών ( $\text{HCO}_3^-$ ). Οι νεφροί πρέπει να αντικαταστήσουν αυτό το έλλειμμα  $\text{HCO}_3^-$  στον οργανισμό σχηματίζοντας νέα  $\text{HCO}_3^-$  και αμμώνιο ( $\text{NH}_4^+$ ) σε μία στοιχειομετρία 1:1 και εκκρίνοντας το  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα για να καταστεί το τελικό προϊόν του μεταβολισμού (Εικ. 1 και 2). Ο συνήθης ρυθ-

μός απέκκρισης του  $\text{NH}_4^+$  είναι 20-40 mmol/24ωρο. Στη χρόνια οξέωση, ο νεφρός μπορεί να εκκρίνει περίπου 3 mmol  $\text{NH}_4^+$ /kgΣΒ/24ωρο σε παιδιά και κοντά στα 200 mmol/24ωρο σε ενήλικες<sup>8</sup>.



**Εικόνα 1:** Τα περιέχοντα θείο αμινοξέα (λ.χ. μεθειονίνη) μετατρέπονται σε  $\text{H}^+$  και θειικές ρίζες-ανιόντα ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) (θέση 1). Ένα έλλειμμα  $\text{HCO}_3^-$  δημιουργείται όταν αυτά τα νέα  $\text{H}^+$  αντιδρούν με  $\text{HCO}_3^-$  (θέση 2). Η γλουταμίνη μετατρέπεται σε  $\text{NH}_4^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  σε κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Το νέο  $\text{HCO}_3^-$  προστίθεται στον οργανισμό για να αντικαταστήσει το έλλειμμα  $\text{HCO}_3^-$  (θέση 3). Το  $\text{NH}_4^+$  μετατρέπεται σε τελικό προϊόν αυτής της μεταβολικής διαδικασίας και εκκρίνεται στα ούρα σε ισοδύναμες ποσότητες με  $\text{SO}_4^{2-}$  ανιόντα<sup>8</sup>



**Εικόνα 2:** Ο μεταβολισμός της γλουταμίνης γίνεται στα μιτοχόνδρια των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Αρχικά, η γλουταμίνη μετατρέπεται σε 2-οξογλουταρικό και  $2\text{NH}_4^+$ . Δύο νέα  $\text{HCO}_3^-$  παράγονται και προστίθενται στον οργανισμό μετά τη μετατροπή του 2-οξογλουταρικού- σε ουδέτερα τελικά προϊόντα. Για να ολοκληρωθεί η διαδικασία του κέρδους  $\text{HCO}_3^-$ , το  $\text{NH}_4^+$  πρέπει να εκκριθεί στα ούρα. Αυτό εμποδίζει τη μετατροπή των  $\text{NH}_4^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  σε ουρία στο ήπαρ (σκιασμένο ορθογώνιο)<sup>8</sup>

## 2. Φυσιολογία της αμμωνίας

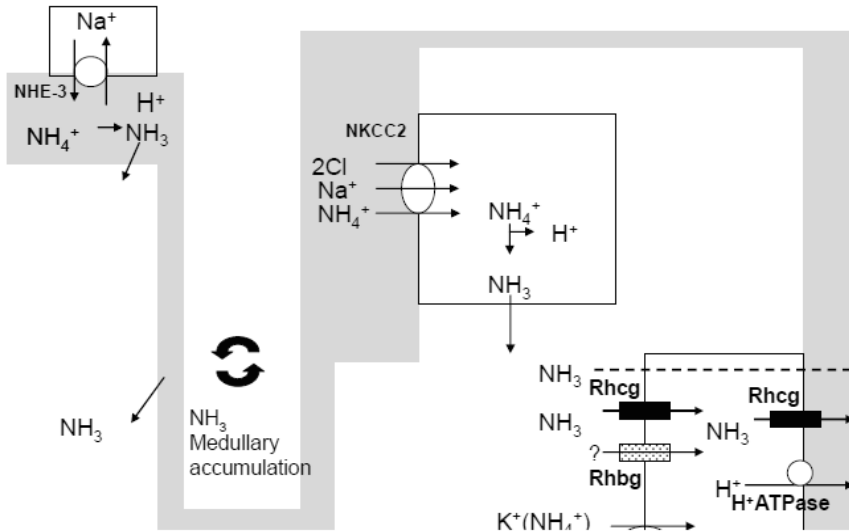
Η αποβολή ιόντων  $H^+$  από τους νεφρούς ρυθμίζεται κυρίως διαμέσου της αποβολής  $NH_3$  και δευτερευόντως διαμέσου της αποβολής φωσφορικών και θειικών ανιόντων. Το άθροισμα των αποβαλλόμενων φωσφορικών και θειικών ανιόντων στα ούρα είναι γνωστό ως τιτλοποιήσιμη οξύτητα (titratable acidity) των ούρων. Επειδή σε φυσιολογικές συνθήκες η αποβολή θειικών ανιόντων στα ούρα είναι πολύ χαμηλή, η τιτλοποιήσιμη οξύτητα αντιπροσωπεύεται κυρίως από το αποβαλλόμενο ποσό των φωσφορικών ανιόντων. Υπολογίζεται από η ποσότητα υδροξειδίου του νατρίου που απαιτείται για να αδρανοποιήσει το pH της 24ωρης ποσότητας ούρων στο επίπεδο του 7,4 (τιτλοποίηση). Η καθαρή απέκκριση οξέος (net acid excretion) από τους νεφρούς, είναι το άθροισμα της τιτλοποιήσιμης οξύτητας και της απέκκρισης ιόντων  $NH_4^+$  μείον την απέκκριση  $HCO_3^-$ . Σε φυσιολογικές συνθήκες επιτυγχάνεται κατά 50-70% διαμέσου της απέκκρισης  $NH_3$ . Σε συνθήκες οξέωσης η απέκκριση  $NH_3$  αντιπροσωπεύει το 80-90% της καθαρής απέκκρισης οξέος<sup>9</sup>. Η  $NH_3$  μέσα στα υγρά του ανθρώπινου οργανισμού βρίσκεται σε δύο μοριακές μορφές, είτε την  $NH_3$ , είτε το  $NH_4^+$ . Οι δύο μορφές εναλλάσσονται συνεχώς και η συγκέντρωση του κάθε μορίου εξαρτάται από το pH ( $NH_3 + H^+ \leftrightarrow NH_4^+$ ). Η αντίδραση δημιουργίας  $NH_4^+$  επιτελείται στιγμιαία. Σε φυσιολογικές συνθήκες η σταθερά διάστασης ( $pK_a$ ) είναι ~9,15. Έτσι σε pH=7,4 το 98,3% αντιπροσωπεύει το  $NH_4^+$  και μόνον το 1,7% βρίσκεται υπό τη μορφή  $NH_3$ <sup>9</sup>.

Η  $NH_3$  που χρησιμοποιεί ο νεφρός παράγεται in situ από τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και προέρχεται από την απαμίνωση του γλουταμινικού οξέος<sup>10</sup>. Η γλουταμίνη είναι το αφθονότερο αμινοξύ στις πρωτεΐνες και μπορεί επίσης να παραχθεί στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες. Ως εκ τούτου, η διαθεσιμότητά του είναι απίθανο να περιορίσει τη νεφρική αμμωνιογένεση, εκτός από σοβαρά υποσιτιζόμενους ασθενείς. Η γλουταμίνη επίσης, είναι ένα σημαντικό καύσιμο για την γαστρεντερική οδό και είναι ακόμη μία πρόδρομος μορφή της μειωμένης γλουταθειόνης, ενός σημαντικού αντιοξειδωτικού παράγοντα για τα μιτοχόνδρια<sup>8</sup>.

Η  $NH_3$  που παράγεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο αποβάλλεται στον αυλό του, στη συνέχεια επαναρροφάται από το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, αθροίζεται στη μυελώδη μοίρα του νεφρού

και τελικά απεκκρίνεται από τα εμβόλιμα και τα θεμέλια κύτταρα στο άπρω εσπειραμένο και κυρίως στο αθροιστικό σωληνάριο<sup>10</sup>. Για πολλά χρόνια θεωρούνταν ότι η μεταφορά  $\text{NH}_3$  διαμέσου των επιθηλίων του νεφρού γίνονταν με παθητική διάχυση. Σήμερα γνωρίζουμε όμως ότι η πολικότητα που χαρακτηρίζει το μόριο της  $\text{NH}_3$  και το θετικό ηλεκτρικό φορτίο του  $\text{NH}_4^+$  δεν επιτρέπουν την παθητική τους διάδοση διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Τελευταίες έρευνες έδειξαν ότι τα δύο μόρια μεταφέρονται διαμέσου διαύλων και εξειδικευμένων μεταφορέων, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού. Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο το  $\text{NH}_4^+$  αποβάλλεται στον αυλό διαμέσου του  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -ανταλλαγή (NHE3), ο οποίος λειτουργεί ως ανταλλάκτης νατρίου-αμμωνίου ( $\text{Na}^+\text{-NH}_4^+$ ). Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle το  $\text{NH}_4^+$  μεταφέρεται στον ενδοκυττάριο χώρο διαμέσου του  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -συμμεταφορέα (NKCC2), υποκαθιστώντας το  $\text{K}^+$ , επειδή το  $\text{NH}_4^+$  στα υδατικά του διαλύματα συμπεριφέρεται σχεδόν πανομοιότυπα με το  $\text{K}^+$  ( $\text{Na}^+\text{-NH}_4^+\text{-2Cl}^-$ ). Άλλοι ανταλλάκτες που έχει αποδειχτεί ότι μεταφέρουν  $\text{NH}_4^+$  στα νεφρικά επιθήλια είναι ο NHE4 στη βασικοπλάγια πλευρά της μεμβράνης και η  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , υποκαθιστώντας το  $\text{K}^+$  με  $\text{NH}_4^+$ . Νεότερα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι στο αθροιστικό νεφρικό σωληνάριο το  $\text{NH}_4^+$  και το μόριο της  $\text{NH}_3$  μεταφέρονται διαμέσου των γλυκοπρωτεϊνών Rhesus και κυρίως της Rhesus B glycoprotein (RhBG) και της Rhesus C glycoprotein (RhCG). Οι εν λόγω γλυκοπρωτεΐνες εκφράζονται στις κυτταρικές μεμβράνες των θεμελίων και των εμβόλιμων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου, με μεγαλύτερη συχνότητα όμως στα εμβόλιμα κύτταρα και με διαφορετική τοπογραφική κατανομή στη βασικοπλάγια και την αυλική επιφάνεια. Συγκεκριμένα οι RhBG βρίσκονται στη βασικοπλάγια μεμβράνη των θεμελίων κυττάρων, των τύπου  $\alpha\text{-ICs}$  καθώς και των non-A non-B εμβόλιμων κυττάρων. Οι RhCG εκφράζονται τόσο στη βασικοπλάγια όσο και στην αυλική επιφάνεια των θεμελίων και των  $\alpha\text{-ICs}$  εμβόλιμων κυττάρων. Φαίνεται ότι μεγαλύτερη σημασία έχουν οι RhCG, επειδή πειραματικά δεδομένα σε ποντικούς στους οποίους έχουν αδρανοποιηθεί οι RhBG γλυκοπρωτεΐνες, έδειξαν ότι είναι σε θέση να αποβάλλουν  $\text{NH}_3$  στα ούρα τους, ενώ εάν αδρανοποιηθούν οι RhCG γλυκοπρωτεΐνες μειώνεται σημαντικά η αποβολή  $\text{NH}_4^+$  στα ούρα (Εικ. 3).





**Εικόνα 3:** Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών μεταφοράς  $\text{NH}_4^+$  στο νεφρό. Το  $\text{NH}_4^+$  εκκρίνεται κυρίως στον αυλό διαμέσου του ανταλλάκτη  $\text{Na}^+-\text{H}^+$ . Το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle επαναρροφά το αυλικό  $\text{NH}_4^+$ , κυρίως με μεταφορά  $\text{NH}_4^+$  από το συμμεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ . Ο μηχανισμός αντίθετων ροών έχει ως αποτέλεσμα τη συγκέντρωση του  $\text{NH}_4^+$  στο διάμεσο χώρο. Τέλος, το αθροιστικό σωληνάριο εκκρίνει το  $\text{NH}_4^+$  από το διάμεσο χώρο στον αυλό. Η  $\text{NH}_3$  μεταφέρεται διαμέσου της βασικοπλάγιας μεμβράνης, κυρίως από  $\text{Rhcg}$ , αλλά επίσης με διάχυση (διακεκομμένη γραμμή) και από  $\text{Rhbg}$ . Η ενδοκυττάρια  $\text{NH}_3$  εκκρίνεται διαμέσου της αυλικής μεμβράνης με  $\text{Rhcg}$ . Στη μυελική μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου, η βασικοπλάγια  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάση}$  μεταφέρει  $\text{NH}_4^+$ . Γίνεται επίσης μεταφορά  $\text{NH}_3$  με διάχυση (διακεκομμένη γραμμή). Η  $\text{H}^+-\text{ATPάση}$  εκκρίνει  $\text{H}^+$ , το οποίο συνδέεται με το αυλικό  $\text{NH}_3$  για να σχηματίσει  $\text{NH}_4^{+(1)}$

### 3. Υπερκαλιαιμία και αμμωνία

Οι Harris και συν. σε άρθρο τους πολύ πρόσφατα απέδειξαν ότι η υπερκαλιαιμία μειώνει την παραγωγή  $\text{NH}_3$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Στην αμμωνιογένεση συμμετέχει ένας αριθμός από πρωτεΐνες, δύο εκ των οποίων έχουν κεντρικό ρόλο: η PDG (Phosphate Dependent Glutaminase) και η PEPCK (Phospho Enol Pyruvate Carboxy Kinase). Η έκφραση και των δύο πρωτεϊνών είναι αυξημένη σε μεταβολική οξέωση, ήταν όμως μειωμένη σε υπερκαλιαιμία. Εκτός από την παραγωγή  $\text{NH}_3$ , στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο επιτελείται μία διεργασία ανακύκλωσης  $\text{NH}_3$  με τη μεσολάβηση της γλουταμινικής συνθετάσης GS (glutamine synthetase), η οποία μειώνει την αμμωνιογένεση. Σε αντίθεση με τη μεταβολική οξέωση,

η οποία μειώνει την έκφραση της GS, αυτή είναι μεγαλύτερη σε υπερκαλιαιμία<sup>12</sup>.

Σε ότι αφορά τη μεταφορά της  $\text{NH}_3$ , φαίνεται ότι η υπερκαλιαιμία δεν επηρεάζει τον  $\text{NH}_3$ . Σε ότι αφορά όμως τον  $\text{NKCC2}$ , το  $\text{K}^+$  του αυλού αναστέλλει την επαναρρόφηση  $\text{NH}_3$  στο παχύ ανιόν σκέλος, επειδή η υπερκαλιαιμία αυξάνει την προσφορά  $\text{K}^+$  σ' αυτό. Έτσι μειώνεται η συγκέντρωση  $\text{NH}_3$  στο διαμεσοσωληνιακό χώρο και επομένως η έκκριση  $\text{NH}_3$  στο αθροιστικό σωληνάριο. Το αθροιστικό σωληνάριο εκκρίνει 60-80% της  $\text{NH}_3$  των ούρων και οι γλυκοπρωτεΐνες Rhesus Rhbg και Rhcg είναι οι κύριες πρωτεΐνες που μεσολαβούν σ' αυτή την έκκριση. Η έκφραση της Rhbg πρωτεΐνης δεν επηρεάζεται από την υπερκαλιαιμία. Ωστόσο, η έκφραση της Rhcg μειώνεται σημαντικά και αυτό φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μειωμένη μεταφορά της  $\text{NH}_3$ , η οποία παρατηρείται κατά την υπερκαλιαιμία. Ακόμη, η έκκριση  $\text{NH}_3$  στο αθροιστικό σωληνάριο περιλαμβάνει παράλληλη έκκριση  $\text{H}^+$  και  $\text{NH}_3$ . Η υπερκαλιαιμία επηρεάζει την πόλωση της  $\text{H}^+$ -ATPάσης στο έξω μυελώδες τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου<sup>12</sup>.

#### 4. Υπερκαλιαιμική μεταβολική οξέωση

Η υπερκαλιαιμική υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση είναι μία διαταραχή στην έκκριση  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  ή ιόντων  $\text{H}^+$ , που δεν προκύπτει από τη μείωση της λειτουργικής νεφρικής μάζας. Η μείωση της απέκκρισης  $\text{K}^+$  και  $\text{NH}_4^+$  είναι συνήθως δυσανάλογη με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας και αντιπροσωπεύει ένα γενικευμένο ελάττωμα στη λειτουργία της φλοιώδους ή μυελικής μοίρας του αθροιστικού σωληναρίου<sup>13</sup>. Οι αιτίες της υπερκαλιαιμικής υπερχλωραιμικής οξέωσης περιλαμβάνουν μία μεγάλη ποικιλία διαταραχών και τοξικότητας φαρμάκων (Εικ. 4)<sup>14</sup>.

<p>Ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών</p> <p>Πρωτοπαθής</p> <p>Γενικευμένη (v. Addison)</p> <p>Αποκλειστική (εκλεκτική) ανεπάρκεια αλδοστερόνης</p> <p>Δευτεροπαθής</p> <p>Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός</p> <p>Εκλεκτική ανεπάρκεια αλδοστερόνης λόγω ηπαρίνης</p>
<p>Αντίσταση αλατοκορτικοειδών</p> <p>Αυτοσωματικός επικρατής ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1</p>

<p>Δυσλειτουργία νεφρικών σωληναρίων</p> <p>Ελαττώματα πολικότητας που μειώνουν την έκκριση καλίου και υδρογόνου</p> <p>Κληρονομικά</p> <p>Αυτοσωματικός υπολειπόμενος ψευδούποαλδοστερονισμός τύπου 1</p> <p>Αυτοσωματικός επικρατής ψευδούποαλδοστερονισμός τύπου 2 (σ. Gordon)</p> <p>Επίκτητα</p> <p>Δευτεροπαθή σε φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργία της αντλίας νατρίου</p> <p>Αμιλορίδη</p> <p>Τριαμερένη</p> <p>Πενταμιδίνη</p> <p>Δευτεροπαθή σε διαμεσοσωληναριακή νόσο που επηρεάζει τα κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου (ψευδούποαλδοστερονισμός τύπου 3)</p> <p>Αποφρακτική ουροπάθεια</p> <p>Νεφρίτιδα του λύκου</p> <p>Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια</p> <p>Αναλγητική νεφροπάθεια</p> <p>Μυελωματικός νεφρός</p>
--

**Εικόνα 4:** Παθοφυσιολογική ταξινόμηση της υπερκαλιαιμικής υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης

Ενώ οι κληρονομικές και οι επίκτητες διαταραχές συνδέονται, είτε με άμεση, είτε με έμμεση διαταραχή στη μεταφορά  $\text{Na}^+$  στο φλοιικό αθροιστικό σωληνάριο, οι δευτεροπαθείς διαταραχές συνδέονται συχνότερα με τη νεφρική ανεπάρκεια και την πρόοδο της νεφρικής νόσου. Η παρεμπόδιση της παραγωγής και της απέκκρισης του νεφρικού  $\text{NH}_4^+$  είναι μία σημαντική συνέπεια της υπερκαλιαιμίας, ιδιαίτερα στη νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση στην καθαρή απέκκριση οξέων, η οποία αυξάνει περαιτέρω τη βαρύτητα της οξέωσης.

#### **4.1. Προκαλούμενα από φάρμακα ελαττώματα στη σωληναριακή έκκριση**

Φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την παραγωγή και το μεταβολισμό της ρενίνης ή της αλδοστερόνης και να προκαλέσουν αντίσταση στα αλατοκορτικοειδή. Οι αναστολείς της κυκλοζυγενάσης (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) αναστέλλουν την απελευθέρωση ρενίνης και μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση. Οι αδρενεργικοί ανταγωνιστές προκαλούν υπερκαλιαιμία μειώνοντας την είσοδο του  $\text{K}^+$  στα κύτταρα και μειώνοντας την έκκριση ρενίνης/αλδοστερόνης. Η ηπαρίνη είναι τοξική για τη σπειροειδή ζώνη των επινεφριδίων και παρεμποδίζει τη σύνθεση της αλδοστερόνης. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης-II

μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία και οξέωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια ή με διαβητική νεφροπάθεια<sup>13</sup>.

#### **4.2. Αναστολείς του αθροιστικού σωληναρίου: Η έκκριση του καλίου**

Η σπιρονολακτόνη, ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της αλδοστερόνης, η αμιλορίδη και η τριαμερένη μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά αποκλείουν το εκλεκτικό κανάλι  $\text{Na}^+$  στα θεμέλια κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου και μεταβάλλουν την κινητήρια δύναμη για την έκκριση  $\text{K}^+$ . Η τριμεθοπρίμη (TMP) και η πενταμιδίνη σχετίζονται δομικά με την αμιλορίδη και την τριαμερένη. Επίσης, είναι ετεροκυκλικές αδύναμες βάσεις, που υπάρχουν σε όξινα ούρα, κυρίως στην κατιοντική μορφή και αναστέλλουν τον υψηλής ειδικότητας διάυλο  $\text{Na}^+$  στα Α6 άπω νεφρικά κύτταρα. Τόσο η TMP, όσο και η πενταμιδίνη μειώνουν την ηλεκτροχημική κινητήρια δύναμη για την έκκριση  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$  στο φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο (CCT). Η μεταβολική οξέωση συνοδεύει συχνά την υπερκαλιαιμία που προκαλείται, ακόμη και επί απουσίας σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας, ανεπάρκειας των επινεφριδίων, διαμεσσωληναριακής νόσου ή υποαλδοστερονισμού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει μεταβολική οξέωση διαμέσου μείωσης της παραγωγής  $\text{NH}_4^+$  και της απέκκρισής του. Η κυκλοσπορίνη-Α μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαιμία μειώνοντας τη νεφρική ροή αίματος και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και με αναστολή δράσης της καλσινευρίνης και της βασικοπλάγινας  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ άσης, μειώνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $\text{K}^+$  και το διεπιθηλιακό δυναμικό<sup>13</sup>.

#### **4.3. Επιλεκτική ανεπάρκεια αλδοστερόνης λόγω ηπαρίνης**

Επιλεκτική ανεπάρκεια αλδοστερόνης μπορεί να παρουσιαστεί συχνά σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση που λαμβάνουν ηπαρίνη. Ενώ η υποξαιμία, η κολπική νατριουρητική ορμόνη και οι διάφορες κυτοκίνες θα μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ανεπάρκειας της αλδοστερόνης σ' αυτούς τους ασθενείς, η ηπαρίνη είναι αυτή που αναστέλλει τη συνθετάση της αλδοστερόνης. Κλινικές εκδηλώσεις, ενδεικτικές του υποαλδοστερονισμού, περιλαμβάνουν την υπερκαλιαιμία, τη μεταβο-

λική οξέωση και την έλλειψη απάντησης στην έγχυση ACTH. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στη διακοπή της θεραπείας με ηπαρίνη.

#### **4.4. Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός**

Η διαταραχή αυτή παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: διαβητική νεφροπάθεια, νεφροσκλήρυνση, αποφρακτική ουροπάθεια, νεφρίτιδα του λύκου, δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια και νεφροπάθεια του HIV. Σε ποσοστό 80-85% σ' αυτούς τους ασθενείς υπάρχει μείωση της δραστηριότητας ρενίνης, που δεν μπορεί να διεγερθεί από τους συνήθεις φυσιολογικούς μηχανισμούς. Η παθοφυσιολογία της διαταραχής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι πολύπλοκη, αλλά μπορεί να είναι εκδήλωση διήθησης ή εξάλειψης της παρασπειραματικής συσκευής, καθώς και δευτερογενής καταστολή της παραγωγής ρενίνης σε απάντηση στην αύξηση του όγκου. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είναι υπέρτασικοί και έχουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Στη νεφρίτιδα του λύκου, μέσω ανοσοεναποθέσεων στο φλοιώδες και μυελικό αθροιστικό σωληνάριο, παρεμποδίζεται η μεταφορά  $\text{Na}^+$  και δευτερευόντως η έκκριση  $\text{K}^+$  με αποτέλεσμα την υπερκαλιαιμία. Δεδομένου ότι η αντλία  $\text{H}^+$  έχει αποδειχτεί ότι είναι παρούσα σε επαρκή ποσότητα στην επιθηλιακή μεμβράνη των εμβόλιμων κυττάρων που εκκρίνουν  $\text{H}^+$ , φαίνεται πολύ πιθανό ότι η μείωση της καθαρής έκκρισης οξέος είναι το αποτέλεσμα, τόσο μείωσης της έκκρισης  $\text{H}^+$  που προκαλείται από τη διαταραχή της πολικότητας, όσο και από μείωση της παραγωγής και της έκκρισης του  $\text{NH}_4^+$  λόγω της υπερκαλιαιμίας<sup>13-15</sup>

#### **4.5. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 1 (αυτοσωματική επικρατούσα μορφή)**

Η αυτοσωμική επικρατούσα μορφή της διαταραχής αυτής, σε αντίθεση με την υπολειπόμενη, δεν εκφράζεται σε άλλα όργανα και γίνεται λιγότερο σοβαρή με την πρόοδο της ηλικίας. Έχουν αναφερθεί τέσσερις διαφορετικές μεταλλάξεις του υποδοχέα αλατοκορτικοειδών. Η καρβενoxολόνη, ένας αναστολέας της 11-υδροξυστεροειδούς δεϋδρογενάσης τύπου 2, αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση της κορτιζόλης, υπερνικά το λειτουργικό ελάττωμα στον μεταλλαγμένο υποδοχέα και διορθώνει μερικώς την αντίσταση των αλατοκορτικοειδών σ' αυτούς τους ασθενείς<sup>13-15</sup>.

#### 4.6. Ψευδοϋποαλδοστερονισμός τύπου 2 (σ. Gordon)

Ο μοριακός μηχανισμός αυτής της αυτοσωματικής κυρίαρχης διαταραχής είναι άγνωστος. Αρχικά υποτέθηκε ότι εξαιτίας της καθολικής ανταπόκρισης των ασθενών στα θειαζιδικά διουρητικά, το σύνδρομο αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε λειτουργική μετάλλαξη του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι ασθενείς με σ. Gordon είναι υπερτασικοί, υπερογκαιμικοί και παρουσιάζουν υπερκαλιαιμική μεταβολική οξέωση. Ως αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου, τα επίπεδα της ρενίνης και της αλδοστερόνης είναι χαμηλά. Η νεφρική ανεπάρκεια δεν συνοδεύει υποχρεωτικά αυτό το σύνδρομο<sup>13-15</sup>.

#### 5. Θεραπεία

Η μείωση του  $\text{K}^+$  του ορού συχνά θα βελτιώσει τη μεταβολική οξέωση αυξάνοντας την έκκριση  $\text{NH}_4^+$ . Οι ασθενείς με υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό ενδέχεται να ανταποκριθούν σε ρητίνη ανταλλαγής κατιόντων (σουλφονικό πολυστυρολικό νάτριο), θεραπεία με αλκάλεια ή θεραπεία με διουρητικό της αγκύλης για την επίτευξη έκκρισης  $\text{K}^+$  και άλατος από το νεφρό.

Οι μεγάλες δόσεις των αλατοκορτικοειδών μπορεί να είναι απαραίτητες, αλλά πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με ένα διουρητικό της αγκύλης για να αποφεύγεται η υπερογκαιμία ή η επιδείνωση της υπέρτασης και να αυξάνεται η απέκκριση του  $\text{K}^+$ . Ασθενείς με ψευδοϋποαλδοστερονισμό τύπου II θα πρέπει να λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά μαζί με αυστηρό περιορισμό του διαιτητικού άλατος<sup>13</sup>.

#### 6. Επίλογος

Η χρόνια υπερκαλιαιμία μειώνει την παραγωγή  $\text{NH}_4^+$  στο εγγύς σωληνάριο και σ' ολόκληρο το νεφρό, αναστέλλει την επαναρρόφηση του  $\text{NH}_4^+$  στο mTALH, μειώνει τις διαμεσοσωληναριακές συγκεντρώσεις των  $\text{NH}_4^+$  και  $\text{NH}_3$  και μειώνει την είσοδο  $\text{NH}_4^+$  και  $\text{NH}_3$  στο μυελικό αθροιστικό σωληνάριο. Η νεφρική ανεπάρκεια, η μειωμένη λειτουργική νεφρική μάζα, η ανεπάρκεια αλδοστερόνης ή η αντίσταση στη δράση της, όταν συνοδεύεται

από υπερκαλιαιμία, αυξάνουν τις πιθανότητες υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης. Αυτό εξηγεί μερικά την υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση και τη μείωση της καθαρής έκκρισης οξέων, τα οποία είναι χαρακτηριστικά αρκετών πειραματικών μοντέλων και κλινικών καταστάσεων υπερκαλιαιμικής υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης, συμπεριλαμβανομένης της αποφρακτικής νεφροπάθειας (η αντλία πρωτονίων είναι επηρεασμένη σε ετερόπλευρη απόφραξη του ουρητήρα), της ανεπάρκειας αλδοστερόνης και της χρόνιας χορήγησης αμιλοριδης<sup>13</sup>.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232-1237.
2. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395-2402.
3. Raphael KL, Murphy RA, Shlipak MG, et al. Health ABC Study: Bicarbonate concentration, acid-base status, and mortality in the health, aging, and body composition study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 308-316.
4. Mitch WE. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): S70-S75.
5. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2014; 86: 1031-1038.
6. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-2084.
7. Kim HY. Renal handling of ammonium and acid base regulation. *Electrolytes & Blood Pressure* 2009; 7: 9-13.
8. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology, a problem-based approach, 4<sup>th</sup> edition: 20-23.
9. Weiner ID, Verlander JW. Role of NH<sub>3</sub> and NH<sub>4</sub><sup>+</sup> transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F11-F23.
10. Κουλουριδης Ε, Κουλουριδης Ι. Βασικές αρχές της παθοφυσιολο-

γίας του νεφρικού σωληναρίου σε μοριακό επίπεδο. Ελληνική Νεφρολογία 2014; 26(3):195-222.

11. Kim HY, Verlander JW, Bishop JM, et al. Basolateral expression of the ammonia transporter family member Rh C glycoprotein in the mouse kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296: F543-555.

12. Harris AN, Grimm PR, Lee HW, et al. Mechanism of hyperkalemia-Induced metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 2018; 29(5): 1411-1425.

13. DuBose TD. Hyperkalemic metabolic acidosis. Am J Kidney Dis 1999; 33(5): pp xlv-xlvi.

14. DuBose TD. Molecular and pathophysiologic mechanisms of hyperkalemic metabolic acidosis. Trans Am Clin Climatol Assoc 2000; 111: 123-134.

15. DuBose TD. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: Pathophysiologic insights. Kidney Int 1997; 51: 591-602.

## Ερωτήσεις

### 1. Η αμμωνία:

α) Παράγεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και αποβάλλεται στον αυλό του;

β) Επαναρροφάται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και αθροίζεται στη μυελώδη μούρα του νεφρού;

γ) Απεκκρίνεται από τα εμβόλιμα και τα θεμέλια κύτταρα στο άπω εσπειραμένο και κυρίως στο αθροιστικό σωληνάριο;

δ) Το 1 και 2 είναι σωστά;

ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

στ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

### 2. Η υπερκαλιαιμία:

α) Επηρεάζει την έκφραση των πρωτεϊνών PDG και PEPCK στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;

β) Επηρεάζει τον ανταλλάκτη NHE3 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;

γ) Επηρεάζει τον αντιμεταφορέα NKCC2 στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle;

δ) Επηρεάζει την έκφραση της πρωτεΐνης Rhcg στο αθροιστικό σωληνάριο;



**3. Η πενταμιδίνη προκαλεί υπερκαλιαιμική μεταβολική οξέωση επειδή:**

- α) Σχετίζεται δομικά με την αμιλορίδη και την τριαμερένη;
- β) Είναι ετεροκυκλική αδύναμη βάση και υπάρχει σε όξινα ούρα κυρίως στην κατιοντική μορφή, αναστέλλοντας τον υψηλής ειδικότητας δίαυλο  $\text{Na}^+$  στα άπω νεφρικά κύτταρα;
- γ) Επηρεάζει την πόλωση της  $\text{H}^+$ -ΑΤΡάσης στο έξω μυελώδες τμήμα του αθροιστικού σωληναρίου;
- δ) Το 1 και 2 είναι σωστά;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;
- στ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

**4. Οι ασθενείς με υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό ενδέχεται να βελτιώσουν την οξέωσή τους με:**

- α) Ρητίνη ανταλλαγής κατιόντων (σουλφονικό πολυστυρολικό νάτριο);
- β) Θεραπεία με αλκάλεια;
- γ) Θεραπεία με διουρητικό αγκύλης;
- δ) Το 1 και 2 είναι σωστά;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;
- στ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

**5. Η γλουταμίνη:**

- α) Μεταβολίζεται στα μιτοχόνδρια των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων;
- β) Με το μεταβολισμό της παράγονται δύο νέα  $\text{HCO}_3^-$ ;
- γ) Υπάρχει μόνο στις ζωικές πρωτεΐνες;
- δ) Το 1 και 2 είναι σωστά;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;
- στ) Όλα τα παραπάνω είναι λάθος;

**Απαντήσεις**

- 1 ε
- 2 β
- 3 δ
- 4 ε
- 5 δ

## **Επικίνδυνες για τη ζωή οξεοβασικές διαταραχές. Ποια είναι η πιο επικίνδυνη.**

**Μαρία Καλιεντζίδου,**  
Νεφρολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,  
Μονάδα Τεχνητού Νεφρού ΓΝΝ Καβάλας

### **Περιεχόμενα**

- 1. Περίληψη**
- 2. Εισαγωγή**
- 3. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ΟΒΙ διαταραχής και έκβασης;**
- 4. Οξέωση έναντι αλκάλωσης. Αναπνευστικές έναντι μεταβολικών διαταραχών**
- 5. Υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες;**
- 6. Κατηγοριοποίηση κινδύνου**
- 7. Ασθενείς των ΜΕΘ**
- 8. Ηλικιωμένοι και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη**
- 9. Ασθενείς με ΧΝΝ**
- 10. Συμπεράσματα**
- 11. Επίλογος**
- 12. Βιβλιογραφία**

### **Κύρια σημεία**

- Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι αλκαλικός από σχεδιασμό του, αλλά οξεωτικός στη λειτουργία του
- Η πιο επικίνδυνη διαταραχή της ΟΒΙ είναι εκείνη που πιο πιθανά μπορεί να συμβεί και με τη μέγιστη μεταβολή, τόσο στο μέτρο, όσο και στη ροπή της
  - Σε ηλικιωμένα υγιή άτομα, τα χαμηλά διπ/κά του ορού σχετίζονται με μεγαλύτερη θνησιμότητα, ανεξάρτητη από το συστηματικό pH και άλλους συν-παράγοντες
  - Η αιτία της οξέωσης περισσότερο, παρά η οξέωση αυτή καθαυτή που καθορίζει τη συσχέτιση με τις κλινικές εκβάσεις
  - Η ΜΟ παραμένει ένας ισχυρός δείκτης φτωχής πρόγνωσης για τους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς
  - Ασθενείς με μικτές ΟΒΙ διαταραχές έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους που έχουν μία από τις πιθανές διαταραχές ξεχωριστά
  - Τόσο η οξυαιμία, όσο και η αλκαλαιμία, σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα σε χειρουργημένους ασθενείς των ΜΕΘ
  - Διαφορές στην έκβαση διαπιστώνονται μεταξύ ΑΟ και ΜΟ στα ίδια επίπεδα pH
  - Παρόλο που η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υποδεικνύει μία δυνατή συσχέτιση μεταξύ του τύπου της οξέωσης και της έκβασης, μερικές μορφές ΜΟ λ.χ. γαλακτική φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση από άλλες

- Η ΧΝΝ σχετίζεται με ένα συνεχές και ολοένα αυξανόμενο καθεστώς θετικής ισορροπίας οξέος
- Υψηλότερα επίπεδα ΧΑ συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας

## 1. Περίληψη

Ο κίνδυνος ενός βλαβερού συμβάντος εκτιμάται ποσοτικά βάσει της πιθανότητας του να συμβεί, που στατιστικά ορίζεται ως επίπτωση ή συχνότητα. Στην ιατρική πράξη η επικινδυνότητα περιλαμβάνει τη δυσμενή κλινική έκβαση ή/και το θάνατο. Η ποσοτική «αριθμητική» εκτίμηση του κινδύνου αλλά και της επικινδυνότητας των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) είναι πρακτικά δύσκολη, εξαιτίας:

Απουσίας κοινής ορολογίας ορισμού των ΟΒΙ διαταραχών,

- διαφορών στους τρόπους προσέγγισης, ερμηνείας και εκτίμησης,
- ανεπαρκούς συλλογής δεδομένων και καταγραφής τους, που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση της συχνότητάς τους και
- αδυναμίας τεκμηρίωσης ισχυρών προγνωστικών δεικτών έκβασης, οπότε καθίσταται δυσχερής έως αδύνατη η ισχυρή τεκμηρίωση της πιθανότητας του τύπου της ΟΒΙ διαταραχής και της κλινικής έκβασης.

Η ποιοτική εκτίμηση (κατηγοριοποίηση) προσφέρει μία εναλλακτική στην εκτίμηση της επικινδυνότητας των ΟΒΙ διαταραχών σε ευπαθείς και ευάλωτες κατηγορίες ασθενών, όπως οι ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ).

## 2. Εισαγωγή

Η σταθερότητα του εσωτερικού περιβάλλοντος (ομοιόσταση) επιτυγχάνεται με την διατήρηση σταθερού pH (ισοϋδρία), σταθερού όγκου (ισογκαιμία) σταθερής τονικότητας (ισοοσμωτικότητα), σταθερής σύνθεσης ιόντων (ισοϊοντία) και αποτελεί μία από τις πιο βασικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού<sup>(1)</sup>. Η ομοιόσταση των οξέων και βάσεων ειδικότερα, επάγει σημαντική επίδραση στην πρωτεϊνική λειτουργία και κατά συνέπεια στη λειτουργία ιστών και οργάνων. Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι αλκαλικός από σχεδιασμού του, αλλά οξεωτικός στη λειτουργία του<sup>(2)</sup>. Οι περισσότε-

ρες από τις φυσιολογικές λειτουργίες απαιτούν ελαφρά αλκαλικό περιβάλλον για καλύτερη δράση τους, παράγοντας όμως περίπου 70.000 mmol πρωτονίων  $H^+$  κάθε ημέρα. Ενώ η χημεία μας χρειάζεται να είναι αλκαλική για να επιβιώσουμε «παράγουμε» πολύ οξύ που δεν συσσωρεύεται, αλλά εξουδετερώνεται από τα ρυθμιστικά συστήματα.

Παρόλο που είναι γενικά αποδεκτό ότι στις περισσότερες περιπτώσεις οι διαταραχές της ΟΒΙ είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες, η παρουσία τους αντανάκλα την ανάπτυξη μιας υποκείμενης παθολογίας που συχνά σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση. Η φύση της υπεύθυνης συνθήκης (υποκείμενου αιτίου) για τη σοβαρή οξυαιμία ή αλκαλαιμία καθορίζει μέγιστα το καθεστώς και την πρόγνωση του ασθενή<sup>(3)</sup>. Η διαταραχή της *ισορροπίας* αφορά δύο μεταβλητές, μία αριθμητική (*ίσος*) που εκφράζει μέτρο και μία δυναμική (*ροπή*) που εκφράζει τάση, κίνηση προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση. *Ακραίες* μεταβολές του pH (σημειώνεται ότι το αριθμητικό εύρος της ΟΒΙ είναι ιδιαίτερα στενό) προς οποιαδήποτε κατεύθυνση, ειδικότερα όταν συμβαίνουν *ταχέως* μπορεί να έχουν σημαντικές πολυοργανικές επιδράσεις. Για παράδειγμα αν μία διαταραχή αφορά μόνο το μέτρο (αύξηση ή μείωση του pH), αλλά χωρίς μεγάλη ροπή, είναι αργή και σταθερή, δίνει στον οργανισμό το χρόνο για αντιστάθμισμα και τότε ο κίνδυνος για τη ζωή είναι μικρότερος, σε αντίθεση με εκείνη όπου υπάρχει συνδυασμός έντονης μεταβολής και των δύο παραμέτρων (μέτρου και ροπής).

Ο *κίνδυνος* ορίζεται ως η πιθανότητα ενός ατόμου να εμφανίσει ένα ανεπιθύμητο συμβάν (έναρξη νοσήματος ή θάνατος) και είναι προϊόν δύο παραμέτρων της *πιθανότητας βλάβης* και του μεγέθους της *σοβαρότητας* της βλάβης. Υπάρχουν πολλά διαφορετικά είδη κινδύνου που ανταποκρίνονται στη βλάβη που μπορεί να συμβεί σ' ένα άτομο μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι φυσιολογικοί κίνδυνοι, όπως τραυματισμός, αναπηρία ή θάνατος<sup>(6)</sup>. Η έννοια του κινδύνου συνδέεται άμεσα με την έννοια της επίπτωσης/ποσοστού. Η επίπτωση/ποσοστό είναι εμπειρικό ή θεωρητικό μέτρο συχνότητας, ενώ ο κίνδυνος είναι θεωρητικό μέτρο και το μέγεθός του δεν υπολογίζεται, αλλά έχει a priori μία συγκεκριμένη, αλλά άγνωστη τιμή. Ο κίνδυνος αναφέρεται σ' ένα συγκεκριμένο άτομο, ενώ αντίθετα η επίπτωση/ποσοστό χαρακτηρίζει πληθυσμούς. Η θνητότητα ενός νοσήματος προσφέρει ουσιαστικά μία εκτίμηση του κινδύνου ενός οποιουδήποτε ασθενή να πεθάνει κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου νοσήματος. Διαφορές στις απόψεις σχετικά με την εκτίμηση του κινδύνου μπορεί να ξεκινούν από

διαφορές στην κρίση γεγονότων/δεδομένων ή διαφορές στην κρίση αξιών. Οι ειδικοί μπορεί να διαφωνούν σχετικά με τη σχέση δεδομένων σε συγκεκριμένο πρόβλημα ή σχετικά με την ερμηνεία τους.

Καταλήγουμε λοιπόν ότι η πιο επικίνδυνη διαταραχή της ΟΒΙ είναι εκείνη που πιο *πιθανά* μπορεί να συμβεί και με τη *μέγιστη μεταβολή*, τόσο στο μέτρο, όσο και στη ροπή της.

Η *επικινδυνότητα* μιας παθολογικής οντότητας αποτελεί αντικείμενο των επιδημιολογικών μελετών και είναι μία συνάρτηση συχνότητας. Η συνάρτηση αυτή μπορεί να είναι αιτιολογική, διαγνωστική και στην περίπτωση εκτίμησης της έκβασης προγνωστική. Όταν η μελετώμενη έκβαση είναι ο θάνατος, τότε η επίπτωση/πυκνότητα θανάτου καλείται θνησιμότητα (mortality). Ο θάνατος και η θνησιμότητα ενδιαφέρουν έμμεσα το γιατρό και μόνο εφόσον αποτελούν συνέπεια της νόσου και της νοσηρότητας<sup>(4)</sup>. Οι επιδημιολογικές μελέτες αναφέρονται στη στατιστική θνησιμότητα που είναι διαφορετική από τη αναγνωρίσιμη θνησιμότητα. Περισσότεροι από τους δημόσιους κινδύνους αφορούν τη στατιστική θνησιμότητα, ενώ οι προσωπικοί κίνδυνοι αναφέρονται στην ατομική, αναγνωρίσιμη θνησιμότητα. Στην πρώτη μπορούμε να υπολογίσουμε τον αριθμό των στατιστικά σωσμένων ζώων, αλλά δεν γνωρίζουμε τίνος η ζωή σώθηκε. Στις περισσότερες μελέτες εκτιμάται η αποδοτέα θνησιμότητα. Σ' αυτή την περίπτωση, οι ζωές αυτών που θα σωθούν ή θα χαθούν δεν είναι γνωστό, όταν λαμβάνεται η απόφαση θεραπευτικών παρεμβάσεων, αλλά γίνεται γνωστό μετά από τις συνέπειες της απόφασης<sup>(5)</sup>. Η έκδοση των κλινικών οδηγιών σχετικά με κινδύνους συχνά εκτιμώνται βάσει των σωζόμενων ζώων και αφορούν τις αποδοτέες θνησιμότητες, δηλαδή αυτές που δεν είναι ανεξάρτητες από τις παρεμβάσεις/θεραπείες των κλινικών που επηρεάζουν την έκβαση της νόσου.

Η έκβαση μιας παθολογικής διαταραχής, όπως η διαταραχή του οξεοβασικού καθεστώτος εξαρτάται από μη τροποποιήσιμους παράγοντες που αφορούν τον ασθενή (ηλικία, φύλο, υποκείμενη νοσηρότητα, χρόνος προσέλευσης) και από τροποποιήσιμους παράγοντες όπως αυτοί που αφορούν κύρια τον κλινικό γιατρό/κέντρο θεραπείας, όπως η γνώση, ο δείκτης υποψίας η εμπειρία και η εγρήγορση του κλινικού γιατρού ή του κέντρου θεραπείας, η προσέγγιση, η ερμηνεία η εκτίμηση της ΟΒΙ διαταραχής, οι τρόποι αντιμετώπισης και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα.

### 3. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ OBI διαταραχής και έκβασης;

Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μέθοδος εκτίμησης συσχέτισης διαταραχής OBI και φτωχής έκβασης. Είναι δύσκολο να μιλήσει κανείς για την επικινδυνότητα και τη θνησιμότητα της κάθε οξεοβασικής διαταραχής, όταν δεν είναι εύκολο αρχικά να εκτιμήσει τη συχνότητα εμφάνισης της κάθε μιας. Σημαντικές αιτίες γι' αυτό αποτελούν οι διαφορετικοί ορισμοί των τύπων των διαταραχών της OBI, καθώς και ο τρόπος προσέγγισης. Η προσέγγιση των διαταραχών της OBI γίνεται με τρεις διακριτές μορφές<sup>(7)</sup>, τη φυσιολογική προσέγγιση, την περίσσεια βάσης προσέγγιση και τη φυσικοχημική (ποσοτική) προσέγγιση. Εκτιμήσεις βασισμένες στις μεταβλητές των δύο πρώτων παρουσιάζουν περιορισμούς σχετιζόμενους με το υψηλό ποσοστό χαμένων δεδομένων, διότι αυτά δεν απαιτούνται και δεν συλλέγονται για όλους τους ασθενείς ή δεν χρειάζονται για την άμεση αντιμετώπιση του ασθενή. Επιπρόσθετα ορισμένες φορές προσφέρουν μικρή πληροφορία για την πηγή της OBI διαταραχής και μπορεί να υπεραπλουστεύσουν σύνθετες μεταβολικές διαταραχές. Στα πρόσφατα χρόνια ποσοτικές προσεγγίσεις (φυσικοχημική μέθοδος του Stewart) των διαταραχών της OBI έχουν αυξημένα χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική, με σκοπό να δώσουν πληροφορίες για τα μη μετρούμενα ανιόντα. Η φυσικοχημική μέθοδος του Stewart έδειξε σε ορισμένες μελέτες ότι η παραδοσιακή ανάλυση αποτυγχάνει να ταυτοποιήσει διαταραχές OBI σε πληθυσμό σοβαρά πασχόντων ασθενών<sup>(8,9,10)</sup> συνηγορώντας στην πρόταση ότι η ταυτοποίηση μη μετρούμενων ανιόντων προσφέρει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τις παραδοσιακές ενδείξεις<sup>(8,9,11)</sup>. Παρόλα αυτά η αξιοπιστία τους δεν έχει ακόμη εδραιωθεί και η δυνατότητα πρόβλεψης της έκβασης με βάση την ποσοτική προσέγγιση παραμένει αμφιλεγόμενη.

Επιπρόσθετα οι περιορισμοί στην ερμηνεία της τρέχουσας βιβλιογραφίας για την εκτίμηση της έκβασης των OBI διαταραχών μπορούν να αποδοθούν στα ποικίλα αποτελέσματα βασισμένα σε διαφορετικές εργαστηριακές μεθόδους (flame photometry, direct/indirect ISE system) και στα επηρεασμένα αποτελέσματα από τη χορήγηση φαρμάκων ή υγρών κατά τη θεραπεία ανάνηψης των ασθενών που επηρεάζουν μεταβλητές εκτίμησης της OBI.

Παρόλα αυτά η ικανότητά μας να περιγράψουμε τις OBI διαταραχές οφείλει να είναι ακριβής. Μικρές διαφορές με τη διόρθωση του χάσματος

των ανιόντων (ΧΑ), διαφορετικοί τύποι αναλυτικών μεθόδων και της βασικής προσέγγισης χρησιμοποιούμενης για διάγνωση της ΟΒΙ διαταραχής, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά διαφορετικές ερμηνείες και θεραπευτικές στρατηγικές για την ίδια διαταραχή. Χωρίς έλεγχο των παραπάνω παραγόντων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η συνολική επίδραση των ΟΒΙ διαταραχών στην έκβαση του ασθενή και συγχρόνως καθιστά τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την έκβαση δύσκολα συγκρίσιμα.

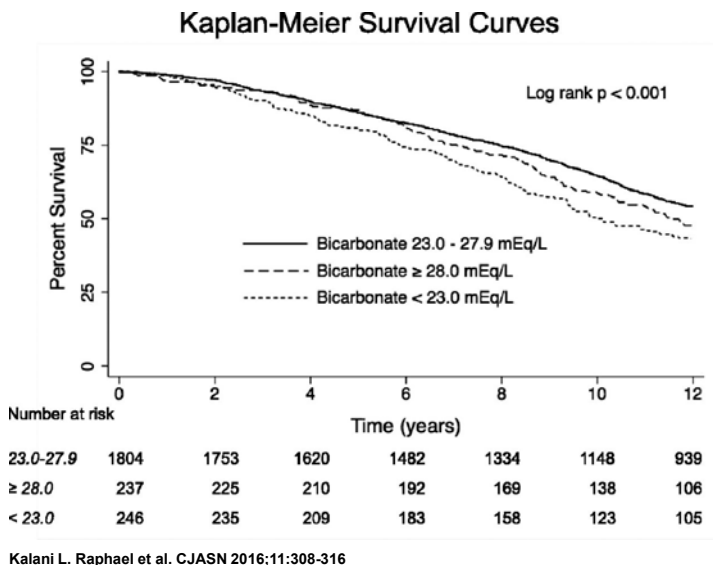
#### **4. Οξέωση έναντι αλκάλωσης. Αναπνευστικές έναντι μεταβολικών διαταραχών**

Αποκλίσεις από τη συστηματική οξύτητα προς οποιαδήποτε κατεύθυνση μπορεί να έχουν οδυνηρές συνέπειες και όταν είναι σοβαρές μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Ανεξάρτητα από τη σοβαρή οξυαιμία ή αλκαλαιμία είναι η φύση της υποκείμενης αιτίας που καθορίζει μέγιστα το καθεστώς και την πρόγνωση του ασθενή<sup>(3)</sup>. Για παράδειγμα ενώ  $pH=7,1$  μπορεί να είναι ήσσονος σημασίας όταν είναι παροδικό ή εύκολα αναστρέψιμο σε περίπτωση μεμονωμένων σπασμών, προδικάζει όμως άσχημη έκβαση εάν είναι αποτέλεσμα δηλητηρίασης από μεθανόλη. Ομοίως  $pH=7,6$  έχει σοβαρές συνέπειες όταν προέρχεται από σύνδρομο άγχους-υπέρπνοιας, αλλά αποτελεί μέγιστο παράγοντα κινδύνου θανάτου σε ασθενή με μυοκαρδιοπάθεια υπό αγωγή με διουρητικά και δακτυλίτιδα.

Προσπάθειες στη Διεθνή βιβλιογραφία για απόδειξη της υπόθεσης ότι η καμπύλη θνησιμότητας είναι U σχήματος με τις ακραίες τιμές του  $pH$  να συνδέονται με φτωχές εκβάσεις έχουν αποτύχει. Από την άλλη μεριά ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες που έχουν δείξει U-σχήματος συσχέτιση μεταξύ διπτανθρακικών (διπ/κών) ορού και θνησιμότητας με τη χαμηλότερη θνησιμότητα να παρατηρείται στις συγκεντρώσεις διπ/κών μεταξύ 26-30 mEq/L. Ειδικότερα στην ABC μελέτη<sup>(12)</sup> μελετήθηκαν 2.287 υγιή ηλικιωμένα άτομα ηλικίας 70-79 ετών, που ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες χαμηλών διπ/κών <23 mEq/L και υψηλών διπ/κών >28 mEq/L. Μετά από μέση παρακολούθηση 10,3 ετών έδειξε ότι η ολική θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη σε συγκέντρωση διπ/κών 26 mEq/L, ενώ σε συγκέντρωση διπ/κών 23 mEq/L κορυφώνεται (Εικ. 1.) Συμπερασματικά σε ηλικιωμένα άτομα υγιή άτομα τα χαμηλά διπ/κά του ορού σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα, ανεξάρτητη από το συστηματικό  $pH$  και άλλους συν-παράγοντες. Η

συσχέτιση φαίνεται να είναι ευκρινής ανεξάρτητα αν η αιτία της μειωμένης συγκέντρωσης διπ/κών είναι η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) ή αναπνευστική αλκάλωση (ΑΑ).

Unadjusted survival in the study population according to bicarbonate category.



CJASN

©2016 by American Society of Nephrology

**Εικόνα 1:** Επιβίωση πληθυσμού μελέτης ABC σε συσχέτιση με την κατηγορία διπ/κών

Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της NHANES III, η οποία έδειξε ότι τα άτομα με ΧΝΝ και χαμηλά διπ/κά (<22 mEq/L) είχαν 2,6 αύξηση του κινδύνου θανάτου<sup>(13)</sup>. Χαμηλή συγκέντρωση διπ/κών μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη μείωση του eGFR και για φτωχή έκβαση<sup>(14,15)</sup>.

Φαίνεται να υπάρχει διαφορά στις εκβάσεις μεταξύ ασθενών με ΑΟ και ΜΟ<sup>(16)</sup> γεγονός που οδηγεί ορισμένους ερευνητές στην υπόθεση ότι είναι η αιτία της οξέωσης περισσότερο, παρά η οξέωση αυτή καθεαυτή που καθορίζει τη συσχέτιση με τις κλινικές εκβάσεις.

Απειλητική για τη ζωή ΑΟ συμβαίνει κάτω από συνθήκες οξείας εγκατάστασης της ή κατά τη διάρκεια αναπνευστικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνία. Πρωτεύουσα απειλή για τη ζωή σε περιπτώσεις



αναπνευστικής οξέωσης αποτελεί υποξυγοναιμία και όχι η οξυαιμία.

Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ οξέωσης και άσχημης κλινικής έκβασης είναι αβέβαιη, η ΜΟ παραμένει ένας ισχυρός δείκτης φτωχής πρόγνωσης για τους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς<sup>(17,18)</sup>. Η τρέχουσα βιβλιογραφία όμως δεν κατάφερε να αποδείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τύπων της ΜΟ και της έκβασης. Όλοι οι τύποι ΜΟ έχουν ένα συμβάλλον ανιόν υπεύθυνο για την οξέωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι ένα μόνο υπεύθυνο ανιόν (λ.χ. γαλακτική οξέωση), ενώ σε άλλες πιο σύνθετες μπορεί να μην υπάρχει μόνο ένα ταυτοποιήσιμο υπεύθυνο ανιόν και μόνο το SIG (Strong ion gap) να αυξάνει. Οι μελέτες συνήθως αποτυγχάνουν να ταυτοποιήσουν τις επιδράσεις αιτιολογικών ανιόντων (γαλακτικό, χλώριο και άλλα) πάνω στο pH και στη SBE (standard base excess-τυποποιημένη περίσσεια βάσης). Σε μία μεγάλη κλινική μελέτη βαριά πασχόντων ασθενών, στην οποία οι κλινικοί υποπτεύθηκαν την παρουσία γαλακτικής οξέωσης<sup>(19)</sup>, διαπιστώθηκε ότι διαφορετικές αιτιολογίες ΜΟ στην πραγματικότητα σχετίζονται με διαφορετικά επίπεδα θνησιμότητας και υπήρξε διαφορετική κατανομή θνησιμότητας μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών ΜΕΘ, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι επιδράσεις της ΜΟ μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα του αιτιολογικού ιόντος. Η παραδοσιακή μέθοδος προσέγγισης και ταξινόμησης των ΟΒΙ διαταραχών παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς, ειδικά για τους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς κατά συνέπεια η μαρτυρία που να υποδεικνύει ότι οι εκβάσεις μπορεί να σχετίζονται με το κυρίαρχο υπεύθυνο για την οξέωση ανιόν εξακολουθεί να παραμένει αμφιλεγόμενη<sup>(20)</sup>.

Είναι κατανοητό ότι ασθενείς με μικτές ΟΒΙ διαταραχές έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους που έχουν μία από τις πιθανές διαταραχές ξεχωριστά, λόγω της πολυπλοκότερης υποκείμενης παθολογίας, αλλά και αυξημένης απαίτησης διαδικασιών αντιρρόπησης ή θεραπευτικής αντιμετώπισης. Συνυπάρχουσα ΑΟ με ΜΟ βρίσκεται σε κλινικές καταστάσεις ιδιαίτερα απειλητικές για τη ζωή, όπως καρδιοαναπνευστική ανακοπή, ΧΑΠ (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) με σήψη και κυκλοφορική κατάρριψη, ΧΑΠ με ΧΝΝ ή δηλητηριάσεις. Μικτές αλκαλώσεις παρατηρούνται σε ασθενείς με πρωτοπαθή υποκαπνία σχετιζόμενη με ηπατική νόσο, στους οποίους η ΜΑ συμβαίνει λόγω εμέτων, ρινογαστρικού καθετήρα, διουρητικών και υποκαλιαιμίας, χορήγησης διτ/κών. Παρατηρούνται επίσης και σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, στους οποίους η πρωτοπαθής υποκαπνία αναπτύσσεται και συνοδεύεται από υπερδιτανθρακαιμία, εξαι-

τίας απουσίας νεφρικής αντιρρόπησης, καθώς επίσης και σε ασθενείς με υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας λόγω φορτίου διπ/κών<sup>(21)</sup>.

Η αναπνευστική αλκάλωση είναι μία από τις πιο συχνές οξεοβασικές διαταραχές, μια που συμβαίνει και στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, αλλά και στο υψηλό υψόμετρο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ΑΑ, ειδικά η χρόνια βάζει σε μικρό κίνδυνο την υγεία του ασθενή και παράγει ορισμένα ή καθόλου συμπτώματα. Η παρουσία όμως ΑΑ μεταξύ των σοβαρά πάσχοντων ασθενών αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη, σύμφωνα με ευρήματα μελετών που υποδεικνύουν ότι η θνησιμότητα αυξάνει σε αναλογία με τη σοβαρότητα της υποκαπνίας<sup>(22)</sup>.

Η ΜΑ αντιστοιχεί στο 50% των περιπτώσεων διαταραχών ΟΒΙ που νοσηλεύονται.

Απειλητική για τη ζωή αλκαλαιμία είναι πολύ σπάνια περίπτωση στις χλωριοανθεκτικές ΜΑ. Η θνησιμότητα σχετιζόμενη με σοβαρή ΜΑ είναι περίπου 45% με  $pH=7,55$  που φτάνει μέχρι 80% όταν το  $pH$  είναι μεγαλύτερο από 7,65<sup>(23,24)</sup>.

## 5. Υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες;

Πολλές προσπάθειες (ιδιαίτερα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ, στους οποίους η συλλογή δεδομένων είναι πιο πλήρης και ενδελεχής) έχουν γίνει στη Διεθνή βιβλιογραφία για την ανεύρεση αξιόπιστων κλινικών ή βιοχημικών δεικτών που να συσχετίζουν διαταραχές οξεοβασικού καθεστώτος με κλινική έκβαση. Γενικότερα η συνισταμένη κινδύνου μιας ΟΒΙ διαταραχής καθορίζεται από τις εξής *κλινικές συνιστώσες*: την υποκείμενη παθολογία, ακατάλληλη θεραπεία (συνεπεία αδόκιμης προσέγγισης ή ερμηνείας), το ρυθμού μεταβολής του μέτρου ή της ροπής της και της πιθανότητάς της να συμβεί.

Οι ποσοτικές προσεγγίσεις των διαταραχών της ΟΒΙ, μας παρέχουν *βιοχημικές συνιστώσες* κινδύνου χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην κλινική πρακτική, με σκοπό να παρέχουν περισσότερες πληροφορίες για τα μη μετρούμενα ανιόντα και νέους βιοχημικούς δείκτες (γαλακτικό, χάσμα ανιόντων, διορθωμένο χάσμα ανιόντων, SID (Strong ion difference), SDe (effective Strong ion difference), SIG (Strong ion gap)\*. Οι φυσικοχημικές προσεγγίσεις έχουν γεμίσει το χώρο με χάσματα και εξισώσεις που φαίνεται να υπερτερούν σε προγνωστική σημασία ιδιαίτερα για τους σο-

βαρά πάσχοντες ασθενείς, τα αμφιλεγόμενα όμως αποτελέσματα των μελετών καθιστούν την υπόθεση αυτή πεδίο έντονης αντιπαράθεσης<sup>(25,26,27)</sup>.

\* *Stron ion difference (SID)=Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>+Ca<sup>2+</sup>+Mg<sup>2+</sup>-Cl<sup>-</sup>-SO<sub>4</sub><sup>-</sup>- anion of organic acids*

*Απλουστευμένη μορφή του SID=Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>*

*Το SIDa (Na<sup>+</sup>+K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>) φυσιολογικές συνθήκες περίπου 40 mEq/L*

*SIDa-SIDe=SIG (κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το SIG είναι μηδενικό*

*SIDe (το σύνολο των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> πλάσματος και των ανιόντων των αλβουμίνης και φωσφορικών)*

Ενδιαφέρουσα είναι η προσπάθεια ενός κέντρου, που μελέτησε 322.046 ασθενείς κατά τη διάρκεια των ετών 2014-2018, να καθορίσει ένα σύστημα βαθμολόγησης κινδύνου και έδειξε ότι διαταραχές ηλεκτρολυτών και OBI σχετίζονται ισχυρά με τη νοσοκομειακή θνησιμότητα<sup>(28)</sup>. Αναλυτικότερα:

- οι ασθενείς με υπερνατριαιμία είχαν τη μεγαλύτερη θνησιμότητα, ακολουθούμενοι από εκείνους με υπερκαλιαιμία και
- διαταραχές OBI είχε το 62,9% των ασθενών. Απλή, διπλή ή τριπλή OBI διαταραχή 42,1, 16,6, 3,7% αντίστοιχα και η θνησιμότητα αυτών 4,2, 6,5, και 10,5 αντίστοιχα, το 87,4% με διαταραχές OBI είχε και ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Υπερνατριαιμία, υπερχλωραιμία, υπερκαλιαιμία και MO σε συνδυασμό με ΑΟ έδειξαν ισχυρή συσχέτιση με τη νοσοκομειακή θνησιμότητα. Σχεδιάστηκε ένα σκορ με μέγιστο το 20,8 βαθμούς. Σοβαρή υπερνατριαιμία>150 mmol/l αυξημένο ΧΑ>22 mmol/l, σοβαρή υπερφωσφαταιμία>1,8 mmol/l σοβαρή υπερμαγνησισαιμία>1,3 mmol/l, pH<7,2, PaCO<sub>2</sub>>60 mmHg, BE<-10 mmol/l βαθμολογούνται με δύο βαθμούς έκαστο. Η αύξηση του σκορ στις ομάδες σχετίζονταν σημαντικά με αύξηση της θνησιμότητας. Η νοσοκομειακή θνησιμότητα ασθενών με σκορ>12 έφτασε το 50%.

Η ίδια η MO φαίνεται να αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη (ιδιαίτερα για τους σοβαρά πάσχοντες) φτωχής πρόγνωσης και ειδικά αυτές με αυξημένο ΧΑ<sup>(21)</sup>.

Μία σημαντική μελέτη, με μεγάλο αριθμό ασθενών ΜΕΘ (6.878), έδειξε ότι πολλοί δείκτες του οξεοβασικού καθεστώτος των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ είναι σημαντικά διαφορετικοί μεταξύ των επιζώντων και μη ασθενών. Από όλους τους οξεοβασικούς δείκτες που εκτιμήθηκαν, η συγκέντρωση γαλακτικού οξέος αρτηριακού αίματος είχε την καλύτερη

διακριτική ισχύ και ήταν καλύτερη από το SIG μεταξύ επιζώντων και μη<sup>(29)</sup>. Το SIG, η εκτίμηση δηλαδή μη αναμενόμενων ανιόντων αλλά και των αταυτοποίητων ακόμη κατιόντων, έχει την ικανότητα να αντανακλά τις οξεοβασικές διαταραχές, ως αποτέλεσμα διαφορετικών παθολογιών, βασίζεται όμως στις παρατηρούμενες θετικές ή αρνητικές αποκλίσεις, που δυνητικά επηρεάζονται τόσο από την υποκείμενη παθολογία, αλλά και τις θεραπευτικές στρατηγικές, γεγονός που εξηγεί και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών. Μικρότερες μελέτες έδειξαν ότι το SIG ή η SIDe είναι καλύτεροι δείκτες από την περίσσεια βάσης ή το ΧΑ ή το γαλακτικό για την πρόγνωση των ασθενών<sup>(30,31,32)</sup>.

## 6. Κατηγοριοποίηση κινδύνου

Στην ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου κάποιος μπορεί να αποπειραθεί να αναθέσει αριθμητικές (νούμερα) αξίες των δύο συστατικών του (πιθανότητες και βλάβες). Ορισμένες φορές δεν είναι δυνατό να αποκτηθούν ακριβείς και αξιόπιστες ποσοτικές (αριθμητικές) μετρήσεις του κινδύνου, λόγω της ανικανότητας εκτίμησης των πιθανοτήτων ή την ανικανότητα ανάθεσης αριθμητικών (ποσοτικών) τιμών στις βλάβες ή και τα δύο. Όταν η ποσοτική εκτίμηση του κινδύνου δεν μπορεί να γίνει, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ποιοτική (ή κατηγοριοποίηση) εκτίμηση του κινδύνου. Μία ποιοτική εκτίμηση ταξινομεί τους κινδύνους σε κατηγορίες, χωρίς να εκτιμά τον κίνδυνο αριθμητικά. Αυτό μπορεί να εφαρμοστεί και για τις διαταραχές της OBI και η περαιτέρω εκτίμηση τους παρουσιάζεται με ποιοτικά κριτήρια ως *αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης απειλητικής για τη ζωή OBI διαταραχής σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως ασθενείς των ΜΕΘ, ηλικιωμένοι, διαβητικοί και ασθενείς με ΧΝΝ*.

## 7. Ασθενείς των ΜΕΘ

Οι OBI διαταραχές είναι συχνές στους βαριά πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ και συνεισφέρουν σημαντικά στη θνησιμότητα και θνητότητά τους<sup>(33)</sup>. Συχνά οι απειλητικές για τη ζωή OBI διαταραχές είναι η μόνη αιτία εισαγωγής τους στη ΜΕΘ και συνήθως αποτελούν συνοδές εκδηλώσεις σε μία μεγάλη ποικιλία κλινικών καταστάσεων, όπως σήψη, οξεία νεφρική βλάβη, αιμορραγία, τραύμα, σοβαρή μεταβολική δυσλειτουργία (διαβητική κετοξέ-

ωση) και διάφοροι τύποι κατάρριψης.

Μελέτες έδειξαν ότι, τόσο η οξυαιμία, όσο και η αλκαλαιμία, σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα σε χειρουργημένους ασθενείς των ΜΕΘ. Το επίπεδο της θνησιμότητας είναι ανεπηρέαστο από το είδος (μεταβολική ή αναπνευστική) της ΟΒΙ διαταραχής και δημοσιευμένες μελέτες το οριοθετούν μεταξύ 16-57%<sup>(34,35,36)</sup>. Γενικά θεωρείται ότι τραυματίες με σοβαρή οξέωση  $pH < 7,0$  έχουν σχεδόν 100% θνησιμότητα με το  $pH$  να αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας<sup>(37)</sup>.

Πρόσφατη μελέτη 2.156 ασθενών ΜΕΘ παρουσιάζει ποσοστά θνησιμότητας 75-90% ασθενών με  $pH < 7,0$ , η οποία αγγίζει το 90% σ' εκείνους που είχαν υποστεί επεισόδιο καρδιακής ανακοπής, υποδεικνύοντας ότι η επιβίωση ακόλουθη μιας ακραίας οξέωσης, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αιτία της οξέωσης<sup>(38)</sup>.

Απειλητική για τη ζωή ΑΟ συμβαίνει κάτω από οξεία εγκατάσταση ΑΟ ή σ' ένα οξύ επεισόδιο περιορισμού σε έδαφος χρόνιας υπερκαπνίας. Η πρωτεύουσα απειλή για τη ζωή σε περιπτώσεις ΑΟ είναι όχι η οξυαιμία, αλλά η υποξυγοναιμία. Η επιθετική προσέγγιση ευνοεί την πρώιμη χρήση αναπνευστήρα και είναι πιο χρήσιμη σε ασθενείς με οξεία ΑΟ, αλλά μία πιο συντηρητική προσέγγιση συστήνεται σ' αυτούς με χρόνια νόσο, εξαιτίας της μεγάλης δυσκολίας απεξάρτησης από τον μηχανικό αερισμό. Στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με οξεία εγκεφαλική βλάβη η υπερκαπνική οξέωση σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νοσοκομειακής θνησιμότητας σύμφωνα με δημοσιευμένη μελέτη<sup>(39)</sup>. Από την άλλη μεριά η υποκαπνία φαίνεται να είναι ιδιαίτερα κακός προγνωστικός παράγοντας για τους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς<sup>(40)</sup>.

Διαφορές στην έκβαση διαπιστώνονται μεταξύ ΑΟ και ΜΟ στα ίδια επίπεδα  $pH$ . Ασθενείς με ΜΟ είναι δύο φορές πιο πιθανό να καταλήξουν, συγκρινόμενοι με ασθενείς χωρίς ΜΟ, όπως έδειξαν τα αποτελέσματα μελέτης του Gunnerson και συν.<sup>(19)</sup> Ασθενείς με ΜΟ εμφάνισαν 45% θνησιμότητα, ενώ η ομάδα ελέγχου 25%. Οι διάφορες μορφές οξέωσης ήταν ισχυροί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας για τους βαριά πάσχοντες ασθενείς. Την μεγαλύτερη θνησιμότητα είχε η γαλακτική οξέωση (56%), η SIG οξέωση (39%) και ακολούθησε η υπερχλωραιμική με 29%. Παρόλο που η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υποδεικνύει μία δυνατή συσχέτιση μεταξύ του τύπου της οξέωσης και της έκβασης μερικές μορφές ΜΟ λ.χ. γαλακτική φαίνεται να έχει χειρότερη πρόγνωση από άλλες. Αυξη-

μένα επίπεδα γαλακτικού οξέος σχετίζονται με φτωχές εκβάσεις στο γενικό πληθυσμό των σοβαρά πασχόντων ασθενών στις ΜΕΘ<sup>(20,41,42)</sup>. «Δεν είναι όλες οι μεταβολικές οξέωσεις το ίδιο» καταλήγουν οι συγγραφείς. Η ΜΟ (τόσο η γαλακτική όσο και η μη) φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα, παράταση νοσηλείας και παραμονής στη ΜΕΘ. Όμως η σχετική συχνότητα εμφάνισης της κάθε μιας είναι άγνωστη.

Η υπερχλωραιμική ΜΟ με κύριο εκπρόσωπο την ιατρογενή μορφή της μετά από χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ισότονου χλωριούχου νατρίου και οι κλινικές της επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία ειδικότερα, αποτελούν θέμα εκτενούς συζήτησης<sup>(43,44)</sup>. Η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων ισότονου χλωριούχου ορού αυξάνει τα επίπεδα  $\text{Cl}^-$  σε σχέση με το  $\text{Na}^+$ , διαταράσσοντας το λόγο  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  και έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της SID, καταλήγοντας σε μείωση της αλκαλικότητας του αίματος και αύξηση της θνησιμότητας<sup>(45)</sup>.

## 8. Ηλικιωμένοι και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Η «φυσιολογική» έκπτωση της ικανότητας προσαρμογής στις συνθήκες ισορροπίας του οξεοβασικού καθεστώτος και η αύξηση της συνοδού νοσηρότητας με την πάροδο της ηλικίας μετατρέπει τα παθοφυσιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ΟΒΙ διαταραχών στους ηλικιωμένους και οδηγεί σε καθυστερημένη ανάνηψη, παράταση της νοσηλείας και δυσμενή επίδραση στην κλινική έκβαση. Επιπρόσθετα, θεραπεία με διάφορα φάρμακα όπως διουρητικά, συχνά επηρεάζει την ΟΒΙ σ' αυτή την κατηγορία ασθενών. Η ρύθμιση του pH εξαρτάται άμεσα από τη λειτουργία των νεφρών και των πνευμόνων, όμως η λειτουργικότητα και των δύο οργάνων ελαττώνεται με το γήρας, με επακόλουθο οι ηλικιωμένοι να είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση νεφρικής νόσου και/ή χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Κατά συνέπεια οι ηλικιωμένοι και οι οξέως πάσχοντες ιδιαίτερα, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη σημαντικών και σοβαρών διαταραχών της συστηματικής οξεοβασικής ομοιόστασης, που σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας<sup>(46,47)</sup>.

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) και η σχετιζόμενη με τη μεταφορμίνη γαλακτική οξέωση είναι δύο τύποι ΜΟ που αφορούν τους διαβητικούς ασθενείς. Η διαβητική κετοξέωση είναι μία οξεία, και δυνητικά απειλητική για τη ζωή διαταραχή του ΣΔ και αφορά κυρίως ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι. Η συνολι-

κή θνησιμότητα της κυμαίνεται μεταξύ 0,2-2%, με τα άτομα στα ανώτερα όρια να κατοικούν στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η χειρότερη πρόγνωση παρατηρείται συνήθως στους μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς με συνυπάρχουσα σοβαρή νοσηρότητα (έμφραγμα μυοκαρδίου, σήψη ή πνευμονία). Αποτελέσματα μελέτης έδειξαν ότι σε ενήλικες ασθενείς με ΔΚΟ η μεγαλύτερη διάρκεια ανάνηψης σχετιζόταν με τα χαμηλότερα επίπεδα pH και τις υψηλότερες συγκεντρώσεις  $K^+$  ορού κατά την εισαγωγή τους<sup>(48)</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι όταν αντιμετωπίζεται κατάλληλα σπάνια αφήνει υπολειμματικές επιπλοκές. Κατά τη διάρκεια των 3 τελευταίων 10ετιών τα επίπεδα θνησιμότητας της ΔΚΟ μειώθηκαν σημαντικά στις ανεπτυγμένες χώρες από 7,96 σε 0,67%<sup>(49)</sup>.

Η ανασκόπηση της Διεθνούς βιβλιογραφίας αναφέρει μείωση της συνολικής θνησιμότητας της σχετιζόμενης με μεταφορμίνη γαλακτικής οξέωσης (MALA) από 50% την περίοδο 1960-2000 στο 25%<sup>(50)</sup>. Μελέτη ανασκόπησης 523 περιπτώσεων MALA ανέφερε ποσοστό αθροιστικής θνησιμότητας 17,2%. Το 87% των ασθενών είχε οξεία νεφρική βλάβη. Τα προ αιμοκάθαρσης επίπεδα γαλακτικού οξέος αποτέλεσαν σημαντικό δείκτη θνησιμότητας για τους MALA ασθενείς που χρειάστηκαν θεραπεία υποκατάστασης με γραμμική συσχέτιση φορτίου/απάντησης<sup>(51)</sup>.

## 9. Ασθενείς με ΧΝΝ

Ο όρος ομοιόσταση που εισήχθη από τον Claude Bernard, υπήρξε για καιρό ο αγαπημένος όρος των φυσιολόγων και κλινικών γιατρών που μελέτησαν το ρόλο των νεφρών στη διατήρηση του σταθερού εσωτερικού περιβάλλοντος του οργανισμού<sup>(52)</sup>. Απόδειξη του γεγονότος ότι τόσο η σταθερότητα του pH αίματος, όσο και η σύνθεση των ρυθμιστικών διαλυμάτων, εξαρτώνται επίσης από την ικανότητα των νεφρών να ισορροπούν ακριβώς τον αριθμό των «μιλιεκουιβελάντς» των μη πτητικών οξέων που προστίθενται στον οργανισμό με μία ίση ποσότητα πρωτονίων ούρων, ήρθαν στο φώς αργότερα, κυρίως λόγω της δυσκολίας του καθορισμού του καθημερινού φορτίου των μη πτητικών οξέων.

Η ΧΝΝ σχετίζεται με ένα συνεχές και ολοένα αυξανόμενο καθεστώς θετικής ισορροπίας οξέος. Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι πιο επιρρεπείς στην οξυαιμία, εξαιτίας του περιορισμού στην αμμωνιογένεση. Το γεγονός ότι η συγκέντρωση των διτ/κών παραμένει σταθερή για μεγάλο

χρονικό διάστημα, υποδηλώνει ότι το πλεονάζον οξύ συνεχώς αντισταθμίζεται από τα ρυθμιστικά διαλύματα, κυρίως των οστών καταλήγοντας σε υπερασβεστιουρία και αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου.

Η κατακράτηση οξέος στη πορεία της ΧΝΝ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της οξύτητας των διάμεσων και των ενδοκυττάρων διαμερισμάτων και της συστηματικής κυκλοφορίας. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους έδειξαν ότι η ανάπτυξη ΧΝΝ σχετίζεται με κατακράτηση πρωτονίων και αύξηση της οξύτητας του διάμεσου νεφρικού ιστού. Η αυξημένη παραγωγή αμμωνίας χαρακτηριστική της ΜΟ, διεγείρει το συμπλήρωμα και συμβάλλει στη νεφρική βλάβη<sup>(53,54)</sup>. Τα χαμηλά επίπεδα διπ/κών σχετίζονται με γρηγορότερη εξέλιξη της ΧΝΝ. Στη μελέτη CRIC<sup>(55)</sup> βρέθηκε ότι τα χαμηλά διπ/κά εκτός από τον GFR, συσχετιζόταν με την ηλικία, το κάπνισμα, το UACR (urine albumin to creatinine ratio), την αναιμία, την υπερκαλιαιμία, τη μη χρήση διουρητικών και την βαρύτερη αλβουμινουρία. Επιπρόσθετα εκτός της συσχέτισης συγκέντρωσης των διπ/κών με τη πρόοδο της ΧΝΝ, μελετήθηκε<sup>(56)</sup> η εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και η θνησιμότητα σε 4.000 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-4. Οι ασθενείς στο κατώτερο τεταρτημόριο συγκέντρωσης των διπ/κών ήταν πιο πιθανό να εκδηλώσουν ελάττωση στον eGFR στο 50%, ενώ υπήρχε 14% υψηλότερος κίνδυνος έκβασης καρδιακής ανεπάρκειας για κάθε 1 mmol/lL αύξησης της συγκέντρωσης των διπ/κών >24mmol/L. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ συγκέντρωσης διπ/κών ορού και θνησιμότητας ή ισχαιμικών συμβαμάτων. Πιθανά η υπερδιπτανθρακαιμία σε συνδυασμό με αλκαλοποίηση των σωματικών υγρών, έχουν βλαβερή επίδραση στην καρδιά διαμέσου της εναπόθεσης ασβεστίου και φωσφόρου ή άλλων μηχανισμών<sup>(57)</sup>. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει U-σχήματος συσχέτιση μεταξύ διπ/κών ορού και θνησιμότητας με τη χαμηλότερη θνησιμότητα στη συγκέντρωση διπ/κών μεταξύ 26-30 mEq/L<sup>(13,58,59)</sup>.

Η εκτίμηση των διαταραχών της ΟΒΙ στη ΧΝΝ είναι ιδιαίτερα σύνθετη εξαιτίας της δυσκολίας καθορισμού αιτίων που την επηρεάζουν σε κάθε άτομο όπως η δίαιτα, η επηρεασμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα, η ικανότητα των νεφρικών σωληναρίων να απεκκρίνουν οξέα ή να επαναροφούν διπ/κά, η φαρμακευτική αγωγή και η νόσος των οστών.

Ο τύπος της ΜΟ στη ΧΝΝ επίσης αμφισβητείται. Ερευνητές αναφέρουν στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ χρησιμοποιώντας το ΧΑ, φυσιολογικού χάσματος ΜΟ, η οποία προοδευτικά εξελίσσεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ σε αυξημένου ΧΑ. Παρόλα αυτά υπάρχει μελέτη που δείχνει φυσιολογικό ΧΑ



σε ασθενείς πριν την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Μελέτες με διορθωμένο ΧΑ (cAG) έδειξαν αυξημένο ΧΑ σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ<sup>(60)</sup>. Σύμφωνα με τη NHANES 1999-2004<sup>(7)</sup> το ΧΑ ήταν υψηλότερο σ' αυτούς με τον χαμηλότερο GFR. Το ΧΑ ήταν σημαντικά αυξημένο μεταξύ αυτών με eGFR=30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> με βάση την Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Υψηλότερα επίπεδα ΧΑ συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας απ' όλα τα αίτια μετά από προσαρμογή για ηλικία, γένος, φυλή/εθνικότητα και eGFR και η συσχέτιση με τη θνησιμότητα ήταν εμφανέστερη όταν επιπρόσθετα στοιχεία ενσωματωνόταν στην εξίσωση.

Η παρουσία της ΜΟ και η συσχέτισή της με τη θνησιμότητα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς υπήρξε αντικείμενο διαφόρων μελετών<sup>(64,65,66,67)</sup>. Το δόκιμο οξεοβασικό καθεστώς για καλύτερη επιβίωση στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς παραμένει αμφιλεγόμενο<sup>(68)</sup>. Μελέτη με μεγάλο αριθμό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (15.132) κατέληξε ότι μόνο το pH $\geq$ 7,40 ήταν η μόνη πριν την αιμοκάθαρση τιμή που σχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα<sup>(66)</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ευρήματα μελετών που έδειξαν ότι, τόσο οι ασθενείς που είχαν πριν την αιμοκάθαρση επίπεδα διπ/κών πολύ χαμηλά (<19 mEq/L), όσο και οι ασθενείς με υψηλά πριν την αιμοκάθαρση επίπεδα διπ/κών (>26 mEq/L), είχαν τον ίδιο αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας<sup>(64,69,70)</sup>. Πιθανή αιτία να αποτελεί η κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης εμφάνιση MA. Η ταχεία μεταβολή της συγκέντρωσης των διπ/κών οδηγεί σε γρηγορότερη ελάττωση του K<sup>+</sup> του ορού και του ιονισμένου ασβεστίου που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή αρρυθμία και παράταση του QT. Επιπρόσθετα η δημιουργία αλκαλικού περιβάλλοντος ευνοεί την προδιάθεση για ασβεστοποίηση των ιστών και αύξηση εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.

## 10. Συμπεράσματα

- Όλες οι διαταραχές ΟΒΙ μπορεί να αποβούν επικίνδυνες και απειλητικές για τη ζωή χωρίς σαφή υπεροχή οξυαιμίας ή αλκαλαιμίας.
- Κλινικές συνιστώσες αύξησης κινδύνου μιας ΟΒΙ διαταραχής αποτελούν:
  - ακραίες μεταβολές στο μέτρο και στη ροπή (ακραίες τιμές pH, οξεία εγκατάσταση),
  - υποκείμενη παθολογία, συνοδός νοσηρότητα και

- ανεπαρκής θεραπευτική αντιμετώπιση.
- Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη συσχέτιση μεταξύ τύπου ΟΒΙ διαταραχής και έκβασης. Οι λόγοι:
  - απουσία κοινής ορολογίας ορισμού των ΟΒΙ διαταραχών,
  - διαφορετικές μέθοδοι προσέγγισης, ερμηνείας, μέτρησης,
  - ανεπαρκής καταγραφή μη δυνατότητα εκτίμησης συχνότητας και
  - μη ισχυρά τεκμηριωμένοι προγνωστικοί δείκτες.
- Ιδιαίτερα ευάλωτες κατηγορίες ασθενών στην εμφάνιση διαταραχών ΟΒΙ και με αυξημένη θνησιμότητα:
  - βαριά πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ,
  - ηλικιωμένοι, ασθενείς με ΣΔ και
  - ασθενείς με ΧΝΝ.

## 11. Επίλογος

Ορισμένοι πιστεύουν μόνο σε επιστημονικές απαντήσεις σε προβλήματα που αφορούν την εκτίμηση του κινδύνου. Άλλοι πιστεύουν ότι η επιστήμη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για εκτίμηση κινδύνου, αλλά μόνο η «αίσθηση». Και τα δύο άκρα είναι ακατάλληλα. Υπεύθυνη εκτίμηση κινδύνου απαιτεί, τόσο άριστη επιστήμη, όσο και άριστη αίσθηση. Για να εντοπιστεί ο κίνδυνος και να ταυτοποιηθούν πιθανές εναλλακτικές, η αίσθηση η βασιζόμενη κύρια στην επιστημονική κατανόηση είναι ουσιαστικής σημασίας. Τα επιστημονικά μοντέλα και δεδομένα είναι χρήσιμα και επιτακτικά στην εκτίμηση κινδύνων, αλλά και των συνεπειών που πιθανά θα προκύψουν από την επιλογή κάθε εναλλακτικής. Καλύτερος χειρισμός κινδύνου σημαίνει λιγότερη ανησυχία και περισσότερη σκέψη, έτσι ώστε να λαμβάνονται καλύτερα πληροφορημένες αποφάσεις σχετικά με αυτόν.

Το φιλοσοφικό μοντέλο του δυϊσμού ταιριάζει απόλυτα στη ΟΒΙ, όπου δύο ξεχωριστές οντότητες συνιστούν μία αδιάσπαστη ενότητα ( $1 \text{ αλκάλωση} + 2 \text{ οξέωση} = 1 \text{ ουδετερότητα}$ ), όπου ο κίνδυνος απευθύνεται εξίσου.

Το εσωτερικό περιβάλλον του ανθρώπου (μικρόκοσμος), αποτελεί μέρος ενός μακρόκοσμου (γήινο περιβάλλον), του οποίου η ΟΒΙ επίσης απειλείται. Το ελαφρά αλκαλικό pH του υδάτινου γήινου κόσμου (βροχή, ωκεανοί) γίνεται όξινο εξαιτίας της υπερβολικής παραγωγής οξέων (νιτρικά, θειούχα) και του CO<sub>2</sub> στην ατμόσφαιρα που θέτει σε άμεσο κίνδυνο τον άνθρωπο. Όμως ο υδάτινος ανθρώπινος μικρόκοσμος βρίσκεται περίπου

σε ίση αναλογία με τον γήινο και το «ύδωρ» ως αμφοτερικό μπορεί να συμπεριφέρεται, είτε ως οξύ είτε ως βάση. Τελικά ο δημιουργός αυτού του κόσμου είναι τόσο «επιστήμονας», όσο και «καλλιτέχνης», αφού εφάρμοσε όλους τους επιστημονικούς και αισθητικούς κανόνες τάξης, ισορροπία, ενότητα, αντίθεση, αρμονία.

## 12. Βιβλιογραφία

1. Fontana J, Lavricova P. Functions of cells and human body. Acid-base balance. Multimedia textbook.
2. Albert Szent-Gyorgyi statement. Nobel laureate scientist for discovery of vitamin C.
3. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 26-34.
4. Γαλάνης Π, Σπάρος Λ. Μέτρα συχνότητας των νοσημάτων. Εφαρμοσμένη ιατρική έρευνα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2005; 22(2):178-191.
5. Ralph L. Keeney. Understanding life threatening risks. *Risk Analysis* 1995; 15(6).
6. Resnik DB. Eliminating the daily life risks standard from the definition of minimal risk. *J Med Ethics* 2005; 31: 35-38.
7. Adrogue HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009; 76(12): 1239-1247.
8. Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Belzberg H. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *J Trauma* 2005; 58(2): 238-243.
9. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27(8): 1577-1581.
10. Kishen R, Honoré PM, Jacobs R, et al. Facing acid-base disorders in the third millennium - the Stewart approach revisited. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 209-217
11. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004; 32(5): 1120-1124.

12. Raphael KL, Murphy RA, Shlipak MG, et al. Bicarbonate concentration, acid-base status, and mortality in the health, aging, and body composition study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 308-316.

13. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(5): 1207-1213.

14. Driver TH, Shlipak MG, Katz R, et al. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4): 534-541.

15. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: A cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270-277.

16. Kellum JA, Song M, Subramanian S. Acidemia: Good, bad or inconsequential? In: editor. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer 2002. p.p. 510-516.

17. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964; 143: 1457.

18. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1568-1578.

19. Gunnerson KJ, Saul M, Kellum JA. Lactic versus non-lactic metabolic acidosis: outcomes in critically ill patients. *Crit Care* 2003; p.p. S8 (abstract).

20. Gunnerson KJ. Clinical review: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I-epidemiology. *Crit Care* 2005; 9(5): 508-516.

21. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338(1): 26-34.

22. Mohammed Al-Jaghbeer and John A. Kellum. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1104-1111.

23. Tripathy S. Extreme metabolic alkalosis in intensive care. *Indian J Crit Care Med* 2009; 13(4): 217-220.

24. Johh H Galla. Metabolic Alkalosis. *JASN* 2000; 11 (2): 369-375.

25. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, et al. The strong ion gap does

not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intens Care Med* 2002; 28: 864-869.

26. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007; 35: 1264-1270.

27. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 2003; 31: 2131-2136.

28. Wang Y, Hu J, Geng X, et al. A novel scoring system for assessing the severity of electrolyte and acid-base disorders and predicting outcomes in hospitalized patients. *J Invest Med* 2019; 67: 750-760.

29. Ho KM, Lan NS, Williams TA, et al. A comparison of prognostic significance of strong ion gap (SIG) with other acid-base markers in the critically ill: a cohort study. *J Intens Care* 2016; 4: 43.

30. Novović MN, Jevdjić J. Prediction of mortality with unmeasured anions in critically ill patients on mechanical ventilation. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71: 936-941.

31. Sen S, Wiktor A, Berndtson A, Greenhalgh D, Palmieri T. Strong ion gap is associated with mortality in pediatric burn injuries. *J Burn Care Res* 2014; 35: 337-341.

32. Kaplan LJ, Kellum JA. Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock* 2008; 29: 662-666.

33. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 2003; 9(6): 468-473.

34. Jung B, Rimmele T, Goff LC, 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* 2011; 15(5): R238.

35. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6): 1861-1868.

36. Weise WJ, Serrano FA, Fought J, Gennari FJ. Acute electrolyte and acid-base disorders in patients with ileostomies: a case series. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 494-500.

37. Ross SW, Thomas BW, Christmas AB, Cunningham KW, Sing RF. Returning from the acidotic abyss: Mortality in trauma patients with a

pH<7.0. *Am J Surg* 2017; 214(6): 1067-1072.

38. Allyn J, Vandroux D, Jabot J, et al. Extreme acidosis and mortality-a retrospective clinical study. *J Crit Care* 2016; 31: 243-248.

39. Tiruvoipati R, Pilcher D, Botha J, et al. Association of hypercapnia and hypercapnic acidosis with clinical outcomes in mechanically ventilated patients with cerebral injury. *JAMA Neurol* doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0123.

40. Gennari FJ, Kassirer JP. Respiratory alkalosis. In: Cohen JJ, Kassirer JP (eds). *Acid-base*. Boston: Little, Brown and Co., 1982; p.p. 349-376.

41. Haas SA, Lange T, Saugel B, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intens Care Med* 2015; 42(2): 202-210.

42. Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(7): 1104-1111.

43. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 821-829.

44. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308: 1566-1572.

45. Atalan HK, Güçyetmez B. The effects of the chloride: sodium ratio on acid-base status and mortality in septic patients. *Turk J Med Sci* 2017; 47(2): 435-442.

46. Nabata T, Morimoto S, Ogihara T. Abnormalities in acid-base balance in the elderly. *Nihon Rinsho* 1992; 50(9): 2249-2253.

47. Tareen N, Zadshir A, Martins D, et al. Alterations in Acid-Base Homeostasis with Aging. *Continuing Medical Education* 2004.

48. Lee MH, Calder GL, Santamaria JD, MacIsaac RJ. Diabetic ketoacidosis in adult patients: An audit of factors influencing time to normalization of metabolic parameters. *Intern Med J* 2018; 48(5): 529-534.

49. Lin SF, Lin JD, Huang YY. Diabetic ketoacidosis: comparisons of patient characteristics, clinical presentations and outcomes today and 20 years ago. *Chang Gung Med J* 2005; 28(1): 24-30.

50. Kajbaf F, Lalau JD. Mortality rate in so-called "metformin-associated lactic acidosis": a review of the data since the 1960s. *Pharmacoepide-*

miol Drug Saf 2014; 23(11): 1123-1127.

51. Yeh HC, Ting IW, Tsai CW, Wu JY, Kuo CC. Serum lactate level and mortality in metformin-associated lactic acidosis requiring renal replacement therapy: a systematic review of case reports and case series. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 229.

52. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. Mineola, Dover Publications, 1985.

53. Kraut JA. Effect of metabolic acidosis on progression of chronic kidney disease. *Am J Physiol* 2011; 300: F828-F829.

54. Goraya N, Wesson DE. Acid-base status and progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 552-556.

55. Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(8): 1302-1311.

56. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 670-678.

57. Kraut JA. Association of serum bicarbonate with clinical outcomes in CKD: Could an increase in serum bicarbonate be a double-edged sword? *AJKD* 2013; 62(4): 647-649.

58. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1232-1237.

59. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(5): 1207-12013.

60. Wei Chen and Matthew K. Abramowitz. Epidemiology of acid-base derangements in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(5): 280-288.

61. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: An update. *AJKD* 2016; 67(2): 307-317.

62. Raphael KL, Zhang Y, Ying J, Greene T. Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. *Nephrology* 2014; 19: 648-654.

63. Vallet M, Metzger M, Haymann JP, et al. Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 137-

145.

64. Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Torlén K, Mehrotra R. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 254-264.

65. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2004; 44: 661-671.

66. Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, et al. Predialysis and postdialysis pH and bicarbonate and risk of all-cause and cardiovascular mortality in long-term hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2015; 66: 469-478.

67. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2013; 62: 738-746.

68. Gennari FJ. Acid-base status and mortality risk in hemodialysis patients. AJKD 2015; 66(3): 383-385.

69. Chang KY, Kim HW, Kim WJ, et al. The impact of high serum bicarbonate levels on mortality in hemodialysis patients. Korean J Intern Med 2017; 32(1): 109-116.

70. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(1):70-78.

## Ερωτήσεις

### 1. Η θνησιμότητα της μεταβολικής οξέωσης συσχετίζεται με:

α) Το είδος της;

β) Το χάσμα ανιόντων και το SIG;

γ) Τα επίπεδα γαλακτικού οξέος;

δ) Δεν υπάρχει τεκμηριωμένη συσχέτιση τύπου MO, προγνωστικών δεικτών και έκβασης;

### 2. Η μελέτη ABC έδειξε ότι:

α) Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ θνησιμότητας και συγκέντρωσης διπ/κών



ορού στους υγιείς ηλικιωμένους;

β) Συγκέντρωση διπ/κών ορού  $<23 \text{ mEq/L}$  συνδεόταν με υψηλότερη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους με ΧΝΝ;

γ) Η ολική θνησιμότητα είναι χαμηλότερη σε συγκέντρωση διπ/κών  $26 \text{ mEq/L}$ , ενώ σε συγκέντρωση διπ/κών ορού  $<23 \text{ mEq/L}$  κορυφώνεται στους υγιείς ηλικιωμένους;

δ) Στα υγιή ηλικιωμένα άτομα τα χαμηλά διπ/κά του ορού σχετίζονται με υψηλότερη θνησιμότητα που εξαρτάται από το συστηματικό pH και άλλους συμπαράγοντες;

### **3. Σύμφωνα με την ανασκόπηση της Διεθνούς βιβλιογραφίας η θνησιμότητα της σχετιζόμενης με τη μεταφορμίνη γαλακτικής οξέωσης (MALA) τα τελευταία χρόνια:**

α) Αυξήθηκε;

β) Μειώθηκε μόνο στις ανεπτυγμένες χώρες;

γ) Παραμένει η ίδια;

δ) Μειώθηκε;

### **4. Στους σοβαρά ασθενείς των ΜΕΘ ισχύει:**

α) Το γαλακτικό οξύ ορού είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας;

β) Τόσο το γαλακτικό όσο και το SIG αποτελούν προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας, αλλά όχι ισχυρά τεκμηριωμένοι, αφού τα αποτελέσματα των μελετών είναι αμφιλεγόμενα;

γ) Το SIG αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας;

δ) Το ΧΑ και ειδικότερα το διορθωμένο ΧΑ (cAG) είναι οι ισχυρότεροι προγνωστικοί δείκτες θνησιμότητας;

### **5. Μελέτες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έδειξαν ότι:**

α) Μόνο τα ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα διπ/κών ( $<19 \text{ mEq/L}$ ) πριν την αιμοκάθαρση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας;

β) Μόνο τα υψηλά επίπεδα διπ/κών ( $>26 \text{ mEq/L}$ ) πριν την αιμοκάθαρση σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας;

γ) Τόσο οι ασθενείς με πριν την αιμοκάθαρση επίπεδα διπ/κών χαμηλά  $<19 \text{ mEq/L}$ , όσο και οι ασθενείς με υψηλά πριν την αιμοκάθαρση επίπεδα διπ/κών ( $>26 \text{ mEq/L}$ ) έχουν τον ίδιο κίνδυνο θνησιμότητας;

δ) Η θνησιμότητα των ασθενών υπό αιμοκάθαρση είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα διπ/κών του ορού πριν την αιμοκάθαρση;

### **Απαντήσεις**

1. Η σωστή απάντηση είναι η δ. Παρόλο που «φαίνεται» ότι η κλινική έκβασή της εξαρτάται από τον τύπο της, ορισμένες μορφές «φαίνεται» να έχουν χειρότερη πρόγνωση τα αποτελέσματα των μελετών στη Διεθνή βιβλιογραφία είναι αμφιλεγόμενα. Αμφιλεγόμενος είναι επίσης και ο προγνωστικός ρόλος δεικτών όπως το ΧΑ, SIG, γαλακτικό οξύ μια που οι κλινικές μελέτες αποτυγχάνουν να τεκμηριώσουν ισχυρά την εδραίωση τους και την υπεροχή του ενός έναντι του άλλου.
2. Η σωστή απάντηση είναι η γ. Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι η ολική θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη σε συγκέντρωση διπ/κών 26 mEq/L, ενώ σε συγκέντρωση διπ/κών ορού <23 mEq/L κορυφώνεται στους υγιείς ηλικιωμένους, η οποία όμως ήταν ανεξάρτητη από το συστηματικό pH και άλλους παράγοντες και ανεξάρτητα από το αν η αιτία της χαμηλής συγκέντρωσης των διπ/κών ορού ήταν η MO ή AA.
3. Η σωστή απάντηση είναι η δ. Η ανασκόπηση της Διεθνούς βιβλιογραφίας αναφέρει μείωση της συνολικής θνησιμότητας της MALA από 50% κατά την περίοδο 1960-2000 στο 25%.
4. Η σωστή απάντηση είναι η β.
5. Η σωστή απάντηση είναι η γ.

Στρογγυλό τραπέζι III: Οξεοβασικές διαταραχές-II

Προεδρείο: Ι. Πνευματικός - Ν. Αφεντάκης

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια  
(οξεοβασικές διαταραχές με και χωρίς αερισμό)

**Δ. Λαγονίδης**

Οξεοβασικές διαταραχές σε ηλικιωμένους

**Δ.Μ. Μείμαρίδου**

Θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης  
(παθοφυσιολογική προσέγγιση)

**Ε. Κασιμάτης**

Παθοφυσιολογία, σημειολογία και αντιμετώπιση  
της αναπνευστικής αλκάλωσης

**Μ. Τσιάτσιου**

Σχόλια - Παραδείγματα: Σ. Παναγούτσος

## Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οξεοβασικές διαταραχές (με ή χωρίς αερισμό)

**Δημήτριος Λαγονίδης,**

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος,

Συντ. Δ/ντής ΜΕΘ Γ. Νοσοκομείου Γαννιτσών

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Υπερκαπνία και αναπνευστική οξέωση
3. Αντισταθμιστικοί μηχανισμοί στην οξεία και χρόνια αναπνευστική οξέωση
4. Επιπτώσεις και κλινικές εκδηλώσεις της αναπνευστικής οξέωσης
5. Μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας
  - 5.1. Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση
  - 5.2. Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση
  - 5.3. Αναπνευστική οξέωση, μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση
  - 5.4. Βοηθητικά μέσα στη διαγνωστική προσέγγιση των μικτών διαταραχών
6. Οξεοβασικές διαταραχές σε ασθενείς με ΧΑΠ υπό μηχανικό αερισμό
7. Οξεοβασικές διαταραχές σε ασθενείς με ΧΑΠ στον ύπνο
8. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Το 2020 η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) θα αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου σε Παγκόσμιο επίπεδο

- Κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την εμφάνιση υπερκαπνίας είναι ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής και η δυναμική υπερδιάταση, η αύξηση της αναπνευστικής ώσης, η νευρομηχανική αποσύζευξη και το μηχανικό μειονέκτημα των αναπνευστικών μυών, η υιοθέτηση ρηχής και συχνής αναπνοής, η αύξηση αερισμού του νεκρού χώρου και η ελάττωση του αναπνεύμενου όγκου

- Η οξεία και η χρόνια αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) είναι οι συχνότερες οξεοβασικές διαταραχές. Ακολουθούν οι μικτές διαταραχές, ΑΟ με μεταβολική αλκάλωση, ΑΟ με μεταβολική οξέωση, καθώς και ΑΟ μαζί με μεταβολική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση

- Η υπερκαπνία μπορεί να προκαλέσει ΑΟ. Μέσα σε λίγα sec κινητοποιούνται τα ρυθμιστικά διαλύματα των πρωτεϊνών (αιμοσφαιρίνη), με σκοπό την περιορισμένη αντιρρόπηση της οξέωσης. Αντίθετα σε 3-5 ημέρες ολοκληρώνεται η αντιρρόπηση με τη συμβολή των νεφρών, κυρίως διαμέσου αποβολής αμμωνίου ( $\text{NH}_4^+$ ) και τιτλοποίησης οξύτητας και δευτερευόντως διαμέσου επαναρρόφησης διπτανθρακικών στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια

- Στη χρόνια ΑΟ η νεφρική αντιρρόπηση προσφέρει μεγαλύτερη προστασία στο pH σε σύγκριση με τη ενδοκυτάρια αντιστάθμιση που συμβαίνει στην οξεία κατά-

σταση

- Η ΑΟ έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην κυτταρική λειτουργία, σ' όλα σχεδόν τα όργανα, καθώς και στη θνησιμότητα και νοσηρότητα των ασθενών με ΧΑΠ

- Σε σημαντικό αριθμό ασθενών με ΧΑΠ παρατηρείται νυκτερινός υποαερισμός, με αποτέλεσμα υπερκαπνία και κατακράτηση διττανθρακικών και περαιτέρω επιδείνωση της ημερήσιας υπερκαπνίας

- Κατά τον μη επεμβατικό (ΜΕΜΑ) και επεμβατικό μηχανικό αερισμό (ΕΜΑ) που εφαρμόζονται σε ασθενείς με οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια (ΑΑ) μπορεί να παρατηρηθούν ενδιαφέρουσες οξεοβασικές διαταραχές (μετα-υπερκαπνική μεταβολική αλκάλωση, επιτρεπόμενη υπερκαπνία και οξέωση

## 1. Εισαγωγή

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αναμένεται το 2020 να αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου και την πέμπτη αιτία αναπηρίας (disability) σε Παγκόσμιο επίπεδο. Είναι επίσης γνωστό ότι το 15% περίπου των ασθενών με ΧΑΠ αναμένεται να νοσηλευτούν σε νοσοκομείο ή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) εξαιτίας παρόξυνσης, με δυσμενείς επιπτώσεις στη νοσηρότητα, στη θνησιμότητα, στη χρήση πόρων, καθώς και στην αύξηση του κόστους. Όχι άδικα η σοβαρή παρόξυνση της ΧΑΠ, που χρειάζεται νοσηλεία στο νοσοκομείο, θεωρείται πλέον το «έμφραγμα» του αναπνευστικού ασθενούς.

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την έκβαση και ένας από τους σημαντικότερους είναι οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Σ' αυτή την ανασκόπηση αναλύονται οι οξεοβασικές διαταραχές στους ασθενείς με ΧΑΠ, σε σταθερή κατάσταση και σε παρόξυνση, καθώς και κατά τη διάρκεια του ύπνου και του μηχανικού αερισμού με έμφαση στην παθοφυσιολογία.

## 2. Υπερκαπνία και αναπνευστική οξέωση

Σύμφωνα με τον αναθεωρημένο ορισμό (2019) της Παγκόσμιας πρωτοβουλίας για τη ΧΑΠ (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), αυτή είναι συχνή νόσος που μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί και που χαρακτηρίζεται από επιμέμοντα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό της ροής του αέρα, τα οποία οφείλονται σε διαταραχές των βρόγχων ή/και των τελικών αεροφόρων οδών, μετά από σημαντική έκθεση σε βλαπτικά αέρια (καπνός τσιγάρου) και μικροσωματίδια (προϊόντα καύ-

σης βιομάζας). Ο χρόνιος αυτός περιορισμός της ροής του αέρα αποτελεί τον κυριότερο παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό της ΧΑΠ και αναφέρεται, τόσο στους μικρούς αεραγωγούς (λ.χ. αποφρακτική βρογχιολίτιδα), όσο και στο παρέγχυμα (εμφύσημα). Η συμβολή του καθένα από τους παραπάνω μηχανισμούς καθορίζει τελικά τον φαινότυπο των ασθενών με ΧΑΠ (χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα, συχνό παροξυστές κ.ά).

Στη ΧΑΠ ο βαθμιαία επιδεινούμενος περιορισμός της εκπνευστικής ροής του αέρα σε συνδυασμό με τη διαφοροποίηση των ελαστικών ιδιοτήτων των πνευμόνων συσχετίζονται με την προοδευτική πνευμονική υπερδιάταση (ΔΥ) και την ελάττωση της εισπνευστικής ικανότητας στην ηρεμία. Η δυναμική ΔΥ αναφέρεται στη διαφορά βαθμού αύξηση του τελο-εκπνευστικού όγκου πάνω από το σημείο ισορροπίας (όγκος χαλάρωσης) του αναπνευστικού συστήματος στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής. Η ΔΥ συμβαίνει στις περιπτώσεις που επιδεινώνεται ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής (βρογχόσπασμος, παρόξυνση) ή που αυξάνεται ο κατά λεπτό αερισμός, ενώ υπάρχει περιορισμός εκπνευστικής ροής.

Κατά την παρόξυνση της ΧΑΠ οι κυριότερες παθοφυσιολογικές επιπτώσεις είναι (Εικ. 1):

- η επιδείνωση του περιορισμού της εκπνευστικής ροής,
- η αύξηση της αναπνευστικής ώσης από το κέντρο της αναπνοής στον προμήκη και
- η υιοθέτηση εκ μέρους του ασθενούς συχνής και ρηχής αναπνοής προς εξοικονόμηση ενέργειας.

Οι παράγοντες αυτοί σε συνδυασμό προσδιορίζουν το βαθμό που θα επιδεινωθεί περαιτέρω η ΔΥ. Επίσης κατά τη διάρκεια της οξείας σ' έδαφος χρόνιας πνευμονικής ΔΥ αυξάνει το φορτίο που δέχονται οι εισπνευστικοί μύες (διάφραγμα), με αποτέλεσμα να λειτουργούν κάτω από συνθήκες μηχανικού μειονεκτήματος, οδηγώντας τους σε μυική αδυναμία και κόπωση. Επίσης δημιουργείται ενδογενής τελο-εκπνευστική πίεση (Intrinsic Positive End Expiratory Pressure, PEEPi) (Εικ. 1) που αυξάνει το ελαστικό φορτίο των εισπνευστικών μυών κατά την έναρξη της επόμενης εισπνοής.

Οι καρδιαγγειακές επιπτώσεις επίσης δεν είναι αμελητέες κατά την παρόξυνση της ΧΑΠ. Η θετικοποίηση της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης, μαζί με την ανάπτυξη της PEEPi, οδηγούν σε ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς και του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας, με ταυτόχρονη αύξηση του μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας, μετατόπιση του μεσοκοιλιακού διαφράγμα-

τος προς τα δεξιά και ελάττωση της συστολικής και διαστολικής απόδοσης της καρδιάς, οδηγώντας τελικά στην ελάττωση της καρδιακής παροχής (Εικ. 1). Τέλος ο συνδυασμός των προηγούμενων αναπνευστικών και καρδιαγγειακών δυσλειτουργιών, οδηγεί μεταξύ των άλλων σε ελάττωση του αναπνεόμενου όγκου, σε αύξηση του νεκρού χώρου και τελικά σε υπερκαπνία, σύμφωνα με την εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού (Εικ. 1).

$$PCO_2 = VCO_2 / f \times V_T \times (1 - V_D/V_T)$$

(όπου  $VCO_2$  η παραγωγή  $CO_2$  στη μονάδα του χρόνου,  $f$  η αναπνευστική συχνότητα,  $V_T$  ο αναπνεόμενος όγκος,  $V_D/V_T$  το πηλίκο νεκρού και αναπνεόμενου όγκου)



**Εικόνα 1:** Αρνητικές επιπτώσεις κατά την παρόξυνση της ΧΑΠ ( $V/Q$ =πηλίκο αερισμού-αιμάτωσης, PEEP=ενδογενής θετική τελο=εκπνευστική πίεση, CL=ευενδοτότητα πνευμόνων, VT=αναπνεόμενος όγκος, VD=όγκος νεκρού χώρου)

Στη ΧΑΠ η υπερκαπνία αποτελεί τη μείζονα διαταραχή ανταλλαγής των αερίων, διότι μπορεί να οδηγήσει σε ΑΟ. Η υποξυγοναιμία που συνυπάρχει οφείλεται κυρίως στις διαταραχές αερισμού/αιμάτωσης ( $V/Q$ ) και διορθώνεται πολύ εύκολα με μικρό κλάσμα εισπνεόμενου  $O_2$  ( $FiO_2$ ).

Ένα ποσοστό ασθενών με σταθερή ΧΑΠ (φαινότυπος της χρόνιας βρογχίτιδας) εμφανίζει υπερκαπνία, η οποία βρέθηκε ότι δε σχετίζεται απόλυτα με τα σπιρομετρικά ευρήματα.

Το  $CO_2$  που κατακρατείται ενώνεται με το ύδωρ και παράγεται ανθρακι-

κό οξύ ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), το οποίο πολύ εύκολα διασπάται σε  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  σύμφωνα με την εξίσωση:



Επομένως η υπερκαπνία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης  $\text{H}^+$  και στην ανάπτυξη αναπνευστικής οξέωσης. Άλλωστε από την εξίσωση των Henderson-Hasselbach (HH):

$$\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times \text{PCO}_2$$

καταδεικνύεται η αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ  $\text{PCO}_2$  και pH.

### 3. Αντισταθμιστικοί μηχανισμοί στην οξεία και χρόνια αναπνευστική οξέωση

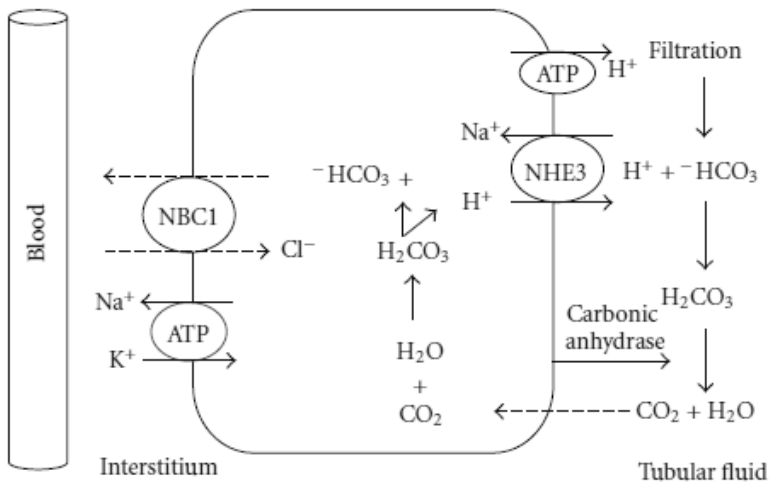
Η ανταπόκριση του οργανισμού είναι διαφορετική στην οξεία και στη χρόνια ΑΟ. Στην οξεία υπερκαπνία, κινητοποιούνται άμεσα (μέσα σε sec) τα ρυθμιστικά διαλύματα, κυρίως οι πρωτεΐνες (αιμοσφαιρίνη) και δευτερευόντως άλλα ενδοκυττάρια (φωσφορικά κ.ά), με σκοπό να αντισταθμίσουν την ελάττωση του pH. Η αντισταθμιστική τους όμως ικανότητα είναι περιορισμένη, διότι βρέθηκε αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  μόνο κατά 1 mEq/L σε κάθε αύξηση της  $\text{PCO}_2$  κατά 10 mmHg.

Σε δεύτερο χρόνο αναλαμβάνουν οι νεφροί, με σκοπό να επιτελέσουν την πιο αποτελεσματική αντιροπιστική τους αποστολή, που ολοκληρώνεται σε 3-5 ημέρες περίπου. Αυτό επιτυγχάνεται από τη μία με την αυξημένη επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  και από την άλλη με την αυξημένη αποβολή τιτλοποιήσιμων οξέων και  $\text{NH}_4^+$ . Οι διεργασίες αυτές λαμβάνουν χώρα κατά κύριο λόγο στα κύτταρα των εγγύς παρά στα κύτταρα των άπω νεφρικών σωληναρίων.

Η αποβολή των  $\text{H}^+$  γίνεται διαμέσου της αυλικής μεμβράνης με τη βοήθεια ενός  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -αντιμεταφορέα ( $\text{NHE}_3$ ) και σε μικρότερο βαθμό με τη βοήθεια μιας αντλίας πρωτονίων (Εικ. 2). Κατόπιν τα εισερχόμενα μέσα στο σωληναριακό υγρό  $\text{H}^+$  ενώνονται με  $\text{HCO}_3^-$  προς σχηματισμό  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , που με τη σειρά του διασπάται σε  $\text{CO}_2$  με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης. Κατόπιν το  $\text{CO}_2$  διαχέεται ενδοκυττάρια, ενώνεται με  $\text{H}_2\text{O}$  σχημα-



τίζοντας πάλι  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , το οποίο διασπάται σε  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ . Τελικά τα  $\text{HCO}_3^-$  περνούν στο διάμεσο χώρο διαμέσου της βασικοπλάγιας μεμβράνης, με τη βοήθεια του  $3\text{HCO}_3^-/\text{Na}^+$ -συμμεταφορέα (NBCe1), ενώ τα  $\text{H}^+$  εκκρίνονται πάλι μέσα στο σωληναριακό υγρό. Έχει βρεθεί ότι ο αντιμεταφορέας  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPάση στη βασικοπλάγια μεμβράνη, ενισχύει τη δράση του  $\text{NHE}_3$ , διατηρώντας χαμηλά επίπεδα του  $\text{Na}^+$  μέσα στο κύτταρο. Συμπερασματικά για την επαναρρόφηση των διττανθρακικών είναι απαραίτητη η καρβονική ανυδράση και η επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ .

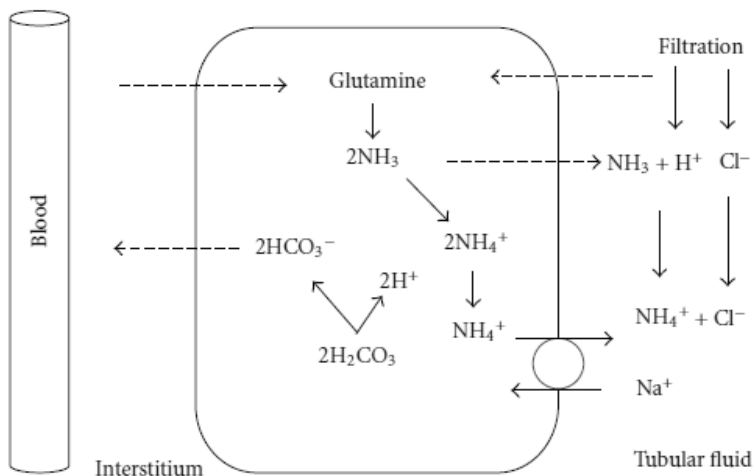


**Εικόνα 2:** Απόκκριση  $\text{H}^+$  και επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων

Παρόλα αυτά ο σπουδαιότερος μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την αύξηση των διττανθρακικών και την αντιρρόπηση της αναπνευστικής οξέωσης είναι η αποβολή τιτλοποιήσιμης οξύτητας και  $\text{NH}_4^+$ .

Στα κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων η αμμωνία ( $\text{NH}_3$ ) σχηματίζεται από μετατροπή της γλουταμίνης σε γλουταμικό οξύ και  $\alpha$ -κετογλουταρικό οξύ (από ένα μόριο γλουταμίνης παράγονται δύο μόρια  $\text{NH}_3$ ) (Εικ. 3). Η  $\text{NH}_3$  ενώνεται με  $\text{H}^+$  και σχηματίζεται  $\text{NH}_4^+$  το οποίο μεταφέρεται στο σωληναριακό υγρό με τον αντιμεταφορέα  $\text{NHE}_3$  (αντικατάσταση  $\text{H}^+$  με  $\text{NH}_4^+$  στον αντιμεταφορέα) και τελικά αποβάλλεται με τα ούρα υπό μορφή  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Σύμφωνα με την εναλλακτική οδό, ορισμένα μόρια  $\text{NH}_3$  μεταφέρονται στο σωληναριακό υγρό, όπου ενώνονται με  $\text{H}^+$  και σχηματίζουν  $\text{NH}_4^+$

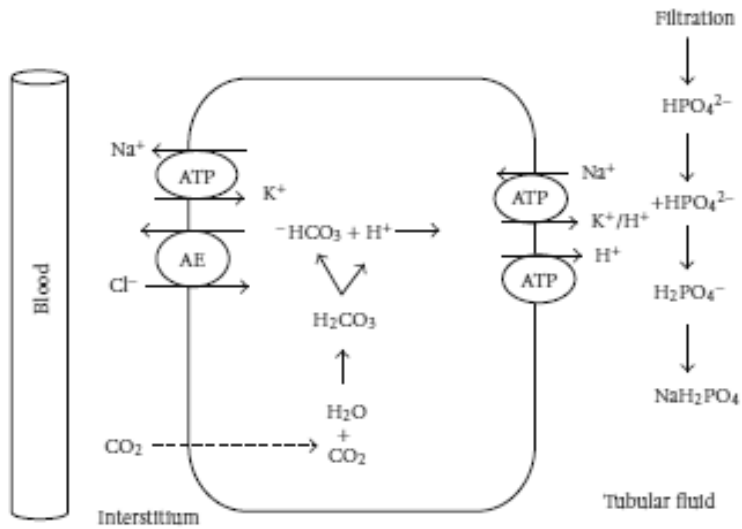
(Εικ. 3). Εν κατακλείδι για κάθε  $H^+$  που εκκρίνεται ως  $NH_4^+$ , ένα «νέο  $HCO_3^-$ » επιστρέφει στο αίμα.



**Εικόνα 3:** Μηχανισμοί για την αμμωνιογένεση και την απέκκριση  $NH_4^+$

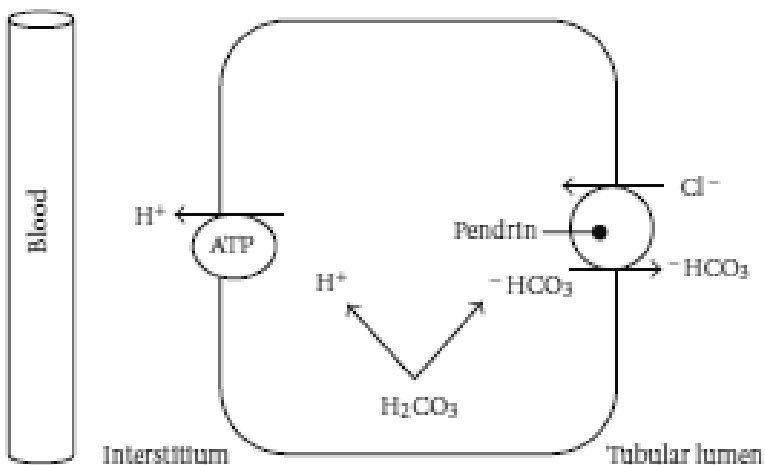
Τα κύτταρα στα αθροιστικά σωληνάκια παίζουν επίσης πολύ σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και στην αποβολή καθαρού οξέος. Σημαντική ποσότητα  $NH_4^+$  επαναρροφάται από το ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Επίσης από το άπω νεφρικό σωληνάριο επαναρροφώνται  $NH_4^+$  διαμέσου ενός  $NH_4^+$  μεταφορέα, που ανήκει στην οικογένεια των Rh γλυκοπρωτεϊνών και βρίσκεται στις μεμβράνες (αυλική και βασικοπλάγια) του αθροιστικού σωληναρίου. Με την απέκκριση αυτή των  $NH_4^+$  στα ούρα, τα επαναρροφηθέντα  $NH_4^+$  δεν μεταβολίζονται στο ήπαρ, με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η παραγωγή  $H^+$ , η οποία θα ακύρωνε την παραγωγή «νέων  $HCO_3^-$ », όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Τα ανόργανα φωσφορικά επίσης παίζουν ρόλο, κυρίως στο άπω σωληνάριο. Τα  $H^+$  που υπάρχουν στο σωληναριακό υγρό και που προέρχονται από τη διάσπαση του  $H_2CO_3$ , ενώνονται με  $HPO_4^{2-}$  ( $H^+ + HPO_4^{2-} \rightarrow H_2PO_4^-$ ), ενώ τα  $HCO_3^-$  περνούν διαμέσου της βασικοπλάγιας μεμβράνης με τη βοήθεια του  $Cl^-HCO_3^-$ -αντιμεταφορέα (AE) ανιόντων (Εικ. 4). Κατόπιν τα φωσφορικά ενώνονται με τα  $H^+$  αντικαθιστώντας με τον τρόπο αυτό τα «αναγεννημένα  $HCO_3^-$ ». Είναι ενδιαφέρον ότι η οξυαιμία και η υπερκαπνία ελαττώνουν τον ουδό επαναρρόφησης των φωσφορικών, επιτυγχάνοντας με τον τρόπο αυτό υψηλές συγκεντρώσεις τους στο άπω σωληνάριο.



**Εικόνα 4:** Τιτλοποίηση των μη πτητικών οξέων

Η πεδρίνη είναι ένας Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ανταλλαγέας, που βρίσκεται στα τύπου A και μη A μη Β κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων (Εικ. 5). Έχει βρεθεί ότι η έκφρασή της ελαττώνεται κατά 50% όταν υπάρχει υπερκαπνία, συμβάλλοντας στα αυξημένα επίπεδα διττανθρακικών και στα χαμηλά επίπεδα χλωριού στη χρόνια αναπνευστική οξέωση.



**Εικόνα 5:** Μηχανισμοί που εμπλέκεται η πεδρίνη

Αξίζει να τονιστεί ότι η αντιστάθμιση της ΑΟ από τους νεφρούς ολοκληρώνεται σε 3-5 ημέρες, οδηγώντας τον οργανισμό σε νέα συνθήκη οξεοβασικής ισορροπίας, κατά την οποία αναμένεται αύξηση των διπτανθρακικών κατά 3,5-4 mEq/L σε κάθε αύξηση της  $PCO_2$  κατά 10 mmHg.

Από τα προηγούμενα συνάγεται το συμπέρασμα ότι στη χρόνια ΑΟ η νεφρική αντιρρόπηση προσφέρει μεγαλύτερη προστασία στο pH, σε σύγκριση με τη ενδοκυττάρια αντιστάθμιση που συμβαίνει στην οξεία κατάσταση. Επομένως η χρόνια ΑΟ είναι λιγότερο σοβαρή και γίνεται καλύτερα ανεκτή έναντι της οξείας ΑΟ.

Για παράδειγμα σε οξεία αύξηση της  $PCO_2$  στα 80 mmHg, αναμένεται αύξηση των  $HCO_3^-$  κατά 4, επομένως η ελάττωση του pH σύμφωνα με την εξίσωση HH είναι:

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-] / 0,03 \times PCO_2$$

$$pH = 6,1 + \log 28 / 0,03 \times 80 = 7,17$$

Αντίθετα σε χρόνια η αύξηση της  $PCO_2$  στα 80 mmHg, αναμένεται αύξηση των  $HCO_3^-$  κατά 16, επομένως η ελάττωση του pH σύμφωνα με την εξίσωση HH είναι:

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^-] / 0,03 \times PCO_2$$

$$pH = 6,1 + \log 38 / 0,03 \times 80 = 7,29$$

#### 4. Επιπτώσεις και κλινικές εκδηλώσεις της αναπνευστικής οξέωσης

Οι επιπτώσεις της οξέωσης στην κυτταρική λειτουργία είναι σημαντικές. Η αύξηση των  $H^+$  αυξάνει τη σύνδεσή τους με το αμινοξύ ιστιδίνη των κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μεταβολή του ηλεκτρικού φορτίου, του σχήματος και της λειτουργίας τους. Έχει αποδειχτεί ότι τελικά προκαλείται ελάττωση της δραστηριότητας διαφόρων ενζύμων, με κυριότερα της φωσφοφρουκτοκινάσης και της φωσφορυλάσης (που καταλύει το μεταβολισμό του γλυκαγόνου).

Η υπερκαπνία και η ΑΟ είναι υπεύθυνες για εκδηλώσεις απ' όλα σχεδόν τα συστήματα. Έχει βρεθεί ότι η ΑΟ προκαλεί αδυναμία των αναπνευστικών μυών, αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, απόπτωση και

καχεξία. Η ΑΟ αυξάνει την αναπνευστική ώση από το κέντρο της αναπνοής, που με τη σειρά της προκαλεί ταχύπνοια, δύσπνοια, αίσθημα πανικού, αύξηση των μεταβολικών αναγκών του οργανισμού και της παραγωγής CO<sub>2</sub> (με αποτέλεσμα επιδείνωση της υπερκαπνίας) και αποσύζευξη της νευρομυϊκής ισορροπίας στους αναπνευστικούς μύες (Εικ. 1).

Οι επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι σημαντικές. Η ΑΟ περιορίζει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, ενώ η επίδρασή της στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις ποικίλλει ανάλογα με το βαθμό της. Σε ήπια-μέτρια υπερκαπνία επικρατεί η αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα την υπερδυναμική κυκλοφορία και τα οίδημα των κάτω άκρων (φλεβοδιαστολή). Στην πνευμονική κυκλοφορία η υπερκαπνία και η ΑΟ προκαλούν αγγειοσύσπαση και αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων. Σε σοβαρή υπερκαπνία με ΑΟ παρατηρούνται συμπαθητικοτονία, καρδιακές αρρυθμίες, ελάτπωση της καρδιακής παροχής, απευαισθητοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων και υπόταση που δεν απαντά στα αγγειοδραστικά φάρμακα.

Αν και τα εγκεφαλικά κύτταρα είναι γενικά προστατευμένα από τις οξεοβασικές διαταραχές, το CO<sub>2</sub> ως αέριο μπορεί εύκολα να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις είναι χαρακτηριστικές στην υπερκαπνία και δημιουργούνται διαμέσου της αγγειοδιαστολής στα εγκεφαλικά αγγεία, νωθρότητα, υπνηλία, πρωινή κεφαλαλγία ή καρηβαρία (κυρίως σε νυχτερινό υποαερισμό και νυχτερινή υπερκαπνία), σύγχυση, διέγερση, πτερυγοειδή τρόμο (σημείο αστήριξης), μυοκλονίες, επιληπτικές κρίσεις, εγκεφαλικό οίδημα και αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Αξίζει να τονιστεί ότι η υπερκαπνία πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά σε ασθενείς που βρίσκονται σε ΕΜΑ εξαιτίας εγκεφαλικής βλάβης, με σκοπό την αποφυγή επιδείνωσης της ενδοκράνιας πίεσης. Επίσης η επιτρεπόμενη υπερκαπνία αντενδείκνυται σ' αυτούς τους ασθενείς. Η ταχεία, και όχι η σταδιακή αύξηση της PCO<sub>2</sub> μπορεί να οδηγήσει στη «νάρκωση» από το CO<sub>2</sub>. Έχει βρεθεί ότι ορισμένοι ασθενείς ανέχονται επίπεδα PCO<sub>2</sub> μέχρι 90-100 mmHg με την προϋπόθεση βέβαια ότι η οξυγόνωση είναι επαρκής και το pH δεν είναι <7,25. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι η ΑΟ προκαλεί βλάβες στα νευρικά κύτταρα του υποθαλάμου, με τελική επίδραση στη θερμορρύθμιση.

Όσο αφορά στις νεφρολογικές επιπτώσεις η ήπια-μέτρια υπερκαπνία προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ η σοβαρή (>70 mmHg) αγγειοσύσπαση.

Επίσης εμφανίζεται διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, καθώς και αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης και αντιδιουρητικής ορμόνης.

Έχει αποδειχτεί ότι οι διαφοροποιήσεις στην οξεοβασική ισορροπία αποτελούν σπουδαίο προγνωστικό δείκτη της έκβασης των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ. Όσο σοβαρότερη είναι η ΑΟ, τόσο μεγαλύτερη είναι η θνησιμότητα. Μία μελέτη του 2019 πάνω σε 1.500 περίπου ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ κατέδειξε ότι η επαρκής νεφρική λειτουργία, όπως αυτή εκφράζεται με τον υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR), σχετίζεται άμεσα με μικρότερο κίνδυνο για τη μετάπτωσή τους σε κατάσταση παρόξυνσης. Επίσης στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η περίσσεια βάσεων σχετίζεται με τον eGFR, τη λειτουργική κατάσταση των πνευμόνων (FEV<sub>1</sub>, ενδοθωρακικός όγκος αέρα και διαχυτική ικανότητα στο CO) και την PCO<sub>2</sub>, παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών αυτών.

## **5. Μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας**

Η ΑΟ δεν είναι η μοναδική διαταραχή που συμβαίνει στη ΧΑΠ. Οι συννοσηρότητες (χρόνια καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, σήψη, αλκοολισμός), η χρήση ποικίλων φαρμάκων, καθώς και ο μηχανικός αερισμός μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση διάφορων μικτών διαταραχών. Αν και υπάρχουν λίγες αναφορές που μελέτησαν τις μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας σε ασθενείς με ΧΑΠ και υπερκαπνία, φαίνεται ότι αυτές διαπιστώνονται στο 1/3 των ασθενών αυτών, με συχνότερη εκείνη της ΑΟ και της μεταβολικής αλκάλωσης.

### **5.1. Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση**

Εκδηλώνεται συνήθως σε ασθενείς με ΧΑΠ στους οποίους συνυπάρχουν παράγοντες που προκαλούν μεταβολική αλκάλωση, όπως είναι η λήψη διουρητικών και κορτικοειδών, αλλά και οι έμετοι και η παροχέτευση μεγάλης ποσότητας γαστρικού υγρού. Η αύξηση της PCO<sub>2</sub> συνοδεύεται από αύξηση των διπτανθρακικών σε βαθμό μεγαλύτερο του αναμενόμενου, ενώ το pH βρίσκεται κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα. Χαρακτηριστικά μπορεί να συνυπάρχει υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία. Η αντιμετώπιση είναι

καταρχήν αιτιολογική με παράλληλη αναστροφή των παραγόντων εκείνων που οδήγησαν στην παρόξυνση της ΧΑΠ και στην υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια (βρογχοδιασταλτικά, κορτιζόνη, ΜΕΜΑ ή ΕΜΑ), καθώς και στη μεταβολική αλκάλωση (προσεκτική αποκατάσταση ενδοαγγειακού όγκου, περιορισμός απώλειας βιολογικών υγρών, διόρθωση υποκαλιαιμίας, υπομαγνησιαιμίας κ.ά). Σε περίπτωση χρόνιας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας προτείνεται η προσεκτική χορήγηση ακεταζολαμίδης, με σκοπό την ελάττωση των διπτανθρακικών.

Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ που βρίσκονται σε ΜΕΜΑ ή ΕΜΑ εξαιτίας οξείας σε έδαφος χρόνιας υπερκαπνικής ΑΑ, μπορεί να δημιουργηθεί μεταβολική αλκάλωση μετά από ταχεία αποβολή του CO<sub>2</sub> (μετα-υπερκαπνική αλκάλωση). Σ' αυτή την περίπτωση οι νεφροί δεν είναι σε θέση να αποβάλλουν γρήγορα τα πλεονάζοντα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> μετά την επάνοδο της PCO<sub>2</sub> στα φυσιολογικά όρια. Βέβαια ορισμένοι ερευνητές σε πολύ παλιές μελέτες διέτυπωσαν την υπόθεση ότι οι μηχανισμοί που αναφέρονται στις κυτταρικές διαδικασίες μεταφοράς ιόντων διατηρούν κάποια «μνήμη» προηγούμενων καταστάσεων και συνεχίζουν να επαναρροφούν διπτανθρακικά στα νεφρικά σωληνάκια.

## **5.2. Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση**

Αποτελεί κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, διότι η οξυαιμία μπορεί να γίνει πολύ σοβαρή. Σ' αυτό συμβάλλει η αδυναμία αντιρρόπησης της αναπνευστικής και της μεταβολικής οξέωσης από τους νεφρούς και τους πνεύμονες, αντίστοιχα. Εμφανίζεται σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία υπερκαπνική ΑΑ μαζί με καταπληξία (υπογκαιμική, σπηπτική, καρδιογενή, αποφρακτική), σακχαρώδη διαβήτη (διαβητική κετοξέωση, χρήση μετφορμίνης, νεφρική ανεπάρκεια), αλκοολισμό (αλκοολική κετοξέωση), δηλητηριάσεις και διαρροϊκά σύνδρομα. Σε ασθενείς με ΧΑΠ και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η νεφρική αντιρρόπηση της χρόνιας ΑΟ δεν είναι αποτελεσματική, με αποτέλεσμα τη σοβαρή οξυαιμία. Κυριαρχεί συνήθως η εικόνα της υποκείμενης κατάστασης που οδηγεί σε μεταβολική οξέωση, παρά η εικόνα της ΧΑΠ, η οποία μπορεί και να μη είναι εξαρχής γνωστή. Σημαντικό βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση αποτελεί η εφαρμογή του αλγόριθμου για τη διάκριση της μεταβολικής οξέωσης, σ' εκείνη με αυξημένο και με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων.

### **5.3. Αναπνευστική οξέωση, μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση**

Παρατηρείται σε οξεία ή σε οξεία σε έδαφος χρόνιας υπερκαπνικής ΑΑ με συνύπαρξη δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Δεν πρέπει να λησμονείται η μεταϋπερκαπνική μεταβολική αλκάλωση σε ασθενείς που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό. Η πολυπλοκότητα των καταστάσεων αυτών επιτάσσει την εξαιρετικά προσεκτική ρύθμιση, όχι μόνο των μεταβολικών παραμέτρων που οδήγησαν στις οξεοβασικές διαταραχές, αλλά και εκείνων που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα. Ορισμένες φορές στην αντιμετώπιση των προηγούμενων διαταραχών πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (επεμβατικής ή μη), με σκοπό την ελάττωση του έργου της αναπνοής (αποφόρτιση των αναπνευστικών μυών) και του μεταβολικού κόστους (ελάττωση παραγωγής  $\text{CO}_2$ ), καθώς και τη βαθμιαία ελάττωση της υπερκαπνίας.

Επίσης μπορεί να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση μαζί με την ΑΟ. Είναι γνωστό ότι η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, συνήθως συνυπάρχουν με τη ΧΑΠ. Ως εκ τούτου η χρήση μεγάλων δόσεων διουρητικών με επιγενόμενη υπογκαϊμία, μπορεί να προκαλέσει μεταβολική αλκάλωση, ενώ η αρχόμενη σήψη και η σοβαρή υποξία μπορεί να επιφέρει μεταβολική οξέωση.

### **5.4. Βοηθητικά μέσα στη διαγνωστική προσέγγιση των μικτών διαταραχών**

Όπως γίνεται αντιληπτό οι μικτές οξεοβασικές διαταραχές προσθέτουν προβλήματα στην παθοφυσιολογική προσέγγιση των ασθενών με ΧΑΠ. Στην καθημερινή πρακτική οι διαταραχές του επιπέδου των διπτανθρακικών από μόνες τους δεν μπορούν να διακρίνουν το μεταβολικό από το αναπνευστικό σκέλος. Η εξίσωση HH έχει το μειονέκτημα ότι στηρίζεται στην εξάρτηση των  $\text{HCO}_3^-$  από την  $\text{PCO}_2$ . Κατά συνέπεια μία μεταβολή της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να οφείλεται σε μεταβολική διαταραχή ή να είναι το αποτέλεσμα της αρχικής αύξησης της  $\text{PCO}_2$ . Με σκοπό τη διερεύνηση των μικτών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας έχουν προταθεί διάφορες προσεγγίσεις από τις οποίες οι συχνότερες είναι:

- η standard base excess (SBE). Είναι η ποσότητα των ισχυρών οξέ-



ων ή των ισχυρών βάσεων που πρέπει να προστεθούν σε 1 L πλήρως οξυγονομένου αίματος, ώστε να αποκατασταθεί το pH στο 7,4 σε θερμοκρασία 37° C,  $PCO_2=40$  mmHg και αιμοσφαιρίνη=5 mg/dL. Η προσέγγιση αυτή παρουσιάζει δύο μειονεκτήματα: i) είναι μία *in vitro* μέθοδος που τα αποτελέσματά της προβάλλονται *in vivo* με όλους τους πιθανούς περιορισμούς και ii) δεν επιλύει το πρόβλημα της αλληλοεξάρτησης μεταξύ  $HCO_3^-$  και  $PCO_2$ ,

- το διορθωμένο χάσμα ανιόντων. Μπορεί να αποκαλύψει την παρουσία μη μετρούμενων ανιόντων στο αίμα και κατά συνέπεια είναι χρήσιμο στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ της υπερχλωραιμικής και της μη υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης και
- η μέθοδος Stewart. Βασίζεται στις αρχές της διατήρησης της μάζας, της ηλεκτρικής ισορροπίας και της σταθεράς διάσπασης (dissociation) των ηλεκτρολυτών. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή εντοπίζονται τρεις ανεξάρτητοι παράγοντες που καθορίζουν τη συγκέντρωση  $H^+$  στα διάφορα διαλύματα, η διαφορά των ισχυρών ιόντων (Strong Ion Difference, SID), η  $PCO_2$  και τα συνολικά ασθενή οξέα. Αν και εκτιμά με ακριβέστερο τρόπο την οξεοβασική ισορροπία, σε σύγκριση με την παραδοσιακή μέθοδο, κυρίως όσο αφορά την ποσοτικοποίηση του μεταβολικού σκέλους, δεν έχει αποδειχτεί η διαγνωστική της ακρίβεια και η χρησιμότητά της στην καθημερινή πρακτική.

Με σκοπό την παράκαμψη των προηγούμενων εμποδίων έχει προταθεί από διάφορους ερευνητές η παρακάτω κλιμακούμενη προσέγγιση στις μικτές οξεοβασικές διαταραχές που πιθανό να εμφανιστούν σε ασθενείς με ΧΑΠ:

- η προς αντίθετη κατεύθυνση απόκλιση των  $HCO_3^-$  και της  $PCO_2$ . Με βάση την εξίσωση HH, η ελάττωση των  $HCO_3^-$  και η αύξηση της  $PCO_2$  ή η αύξηση των  $HCO_3^-$  και η ελάττωση της  $PCO_2$  δηλώνουν μικτή διαταραχή,
- το φυσιολογικό pH μαζί με έντονες μεταβολές  $HCO_3^-$  και  $PCO_2$  δηλώνει μικτές διαταραχές. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που διαθέτει ο οργανισμός του ανθρώπου δεν είναι σε θέση να επαναφέρουν το pH μέσα στα φυσιολογικά όρια. Επομένως η ανεύρεση του pH μέσα στα φυσιολογικά όρια δηλώνει μικτή διαταραχή,
- η αντιρροπιστική απάντηση είναι σημαντικά διαφορετική από την αναμενόμενη. Όταν δεν υφίσταται αναμενόμενη ανταπόκριση, λαμβάνει χώρα επιπρόσθετη διαταραχή, που προκαλεί μεταβολές στα

$\text{HCO}_3^-$  και την  $\text{PCO}_2$  και

- το πηλίκο διαφοράς χάσματος ανιόντων ( $\Delta$  anion gap) και διαφοράς διπτανθρακικών ( $\Delta$  anion gap/ $\Delta\text{HCO}_3^-$ )>2. Θεωρητικά η διαφοροποίηση στο χάσμα ανιόντων πρέπει να είναι ίση με την ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$ , οπότε το πηλίκο μεταξύ των δύο να είναι 1. Στην πραγματικότητα όμως, πολλά οργανικά οξέα αντισταθμίζονται από τα ενδοκυττάρια διαλύματα και όχι από τα  $\text{HCO}_3^-$ , ενώ ταυτόχρονα τα περισσότερα από τα πλεονάζοντα ανιόντα παραμένουν στον εξωκυττάριο χώρο. Επομένως σε μία αμιγή μεταβολική οξέωση, η μεταβολή στη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι μικρότερη σε σύγκριση με εκείνη του χάσματος των ανιόντων, με αποτέλεσμα το πηλίκο να κυμαίνεται φυσιολογικά μεταξύ 1 και 2. Τιμή πηλίκου >2 δηλώνει ότι η ελάττωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι μικρότερη από την αναμενόμενη για την αντίστοιχη ελάττωση του χάσματος ανιόντων.

Παρόλα αυτά η εκτίμηση των αερίων αίματος δεν έχει κανένα νόημα, εάν δεν συνεκτιμάται το ιστορικό (φάρμακα στο σπίτι, διαβήτης, καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια) και η φυσική εξέταση του ασθενούς (παρουσία καταπληξίας, κατάσταση ενδοαγγειακού όγκου). Επίσης έχει πολλή μεγάλη σημασία η αντιμετώπιση του ασθενούς με βάση την παθοφυσιολογική προσέγγισή του.

## 6. Οξεοβασικές διαταραχές σε ασθενείς με ΧΑΠ υπό μηχανικό αερισμό

Ο ΜΕΜΑ αποτελεί αντιμετώπιση πρώτης γραμμής στη σοβαρή οξεία υπερκαπνική ΑΑ μετά από παρόξυνση ΧΑΠ. Με πολύ ισχυρό βαθμό τεκμηρίωσης συστήνεται η διεπίπεδη θετική πίεση (Bilevel Positive Airway Pressure, BPAP) όταν το pH είναι 7,25-7,35, ενώ προτείνεται (με μικρότερο βαθμό τεκμηρίωσης) η εφαρμογή του σε ακόμη σοβαρότερη οξέωση, εκτός εάν η κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται γρήγορα, σε τέτοιο βαθμό που η διασωλήνωση είναι επιτακτική. Πολλές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι ο ΜΕΜΑ ελαττώνει την ανάγκη για διασωλήνωση, την παραμονή στο νοσοκομείο, βελτιώνει την επιβίωση και έχει αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος. Επίσης τα πλεονεκτήματα σε βραχυχρόνιο πλαίσιο είναι η ελάττωση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, της παραμονής στη ΜΕΘ και της επανεισαγωγής στο Νοσοκομείο.

Το pH αποτελεί τον μοναδικό και σπουδαιότερο προγνωστικό δείκτη για την έκβαση των ασθενών αυτών. Εάν μετά από 1 ώρα συμβατικής θεραπείας, με ταυτόχρονη στοχευμένη χορήγηση  $O_2$  (ώστε  $SpO_2$  να είναι 88-92%), η  $PCO_2$  παραμένει  $>45$  mmHg και το  $pH < 7,35$ , ο MEMA πρέπει ν' αρχίζει άμεσα.

Παλαιότερη προοπτική μελέτη διερεύνησε τη σχέση των οξεοβασικών διαταραχών και του MEMA, σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ και οξεία υπερκαπνική ΑΑ. Αυτοί με μικτή αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση, κατά κύριο λόγο και με ΑΟ και μεταβολική οξέωση κατά δεύτερο λόγο, καθώς και εκείνοι με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού παρουσίαζαν μεγαλύτερο κίνδυνο, όχι μόνο για έναρξη του MEMA, αλλά και για μεγαλύτερη διάρκειά του.

Ο ΕΜΑ εφαρμόζεται σε περιπτώσεις αποτυχίας του MEMA ή σε ενδείξεις για χωρίς καθυστέρηση ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Προτείνεται η εφαρμογή πλήρους ελεγχόμενου μοντέλου με υποστήριξη όγκου (με σταθερή εισπνευστική ροή) με κύριους στόχους:

- τον περιορισμό της πνευμονικής υπερδιάτασης με την παροχή κατά λεπτό αερισμού  $<10$  L/min, αλλά και με την ελάττωση του εισπνευστικού και ταυτόχρονη αύξηση του εκπνευστικού χρόνου στη μηχανική αναπνοή,
- την αποφυγή αιμοδυναμικών διαταραχών,
- τη διόρθωση της υποξυγοναιμίας μέσα σε όρια  $SpO_2=88-92\%$  και
- τον περιορισμό της υπερκαπνίας σε επιτρεπόμενα όρια (επιτρεπόμενη υπερκαπνία), διατηρώντας σε ασφαλή επίπεδα ( $pH > 7,20$ ) (επιτρεπόμενη οξέωση).

## 7. Οξεοβασικές διαταραχές σε ασθενείς με ΧΑΠ στον ύπνο

Εξαιρετικό ενδιαφέρον έχουν οι μεταβολές της αναπνοής στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Εκτός από τη νυχτερινή υποξυγοναιμία χαρακτηριστική διαταραχή αποτελεί ο νυχτερινός υποαερισμός. Ορίζεται ως η αύξηση της  $PCO_2$  πάνω από 55 mmHg για  $\geq 10$  min κατά τη διάρκεια του ύπνου ή η αύξηση της  $PCO_2 > 10$  mmHg στον ύπνο σε σύγκριση με την αντίστοιχη τιμή της αμέσως μετά την αφύπνιση. Όπως γίνεται αντιληπτό ο νυχτερινός υποαερισμός προκαλεί διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας που δεν πρέπει να αγνοούνται. Υπάρχουν

λιγοστά βιβλιογραφικά δεδομένα, εξαιτίας των τεχνικών περιορισμών που υφίστανται στην παρακολούθηση του CO<sub>2</sub> στον ύπνο με την καπνογραφία ή τους διαδερμικούς αισθητήρες. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με σταθερή ΧΑΠ (περίπου 43% σε μία μελέτη) παρουσιάζουν νυχτερινό υποαερισμό με επιβαρυντικούς παράγοντες τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, το επίπεδο της υπερκαπνίας στην εγρήγορση και τη διάρκεια του ύπνου REM. Κατά τη μετάβαση από την εγρήγορση στον ύπνο παρατηρείται αύξηση της PCO<sub>2</sub> που οφείλεται στην ελαττωμένη αναπνευστική ώση, στις αυξημένες αντιστάσεις των αεραγωγών και στο μηχανικό μειονέκτημα που βρίσκονται οι αναπνευστικοί μύες λόγω της πνευμονικής υπερδιότασης. Όσο σοβαρότερη είναι η ημερήσια υπερκαπνία στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, τόσο μεγαλύτερη είναι η κατακράτηση CO<sub>2</sub> στον ύπνο. Από την άλλη η επαναλαμβανόμενη νυχτερινή υπερκαπνία οδηγεί σε κατακράτηση HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, με αποτέλεσμα την εντονότερη άμβλυση της απάντησης του αναπνευστικού κέντρου και την επιδείνωση της ημερήσιας υπερκαπνίας. Επίσης η παχυσαρκία αποτελεί σπουδαίο επιβαρυντικό παράγοντα για νυχτερινό υποαερισμό, διότι όχι μόνο αυξάνει τις αντιστάσεις στον ανώτερο αεραγωγό και επομένως το φορτίο των αναπνευστικών μυών, αλλά ελαττώνει και την απάντηση στο υπερκαπνικό ερέθισμα. Η συμπληρωματική χορήγηση O<sub>2</sub> για την αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική ΑΑ, διότι μπορεί να επιδεινώσει το νυχτερινό υποαερισμό και την υπερκαπνία. Σύμφωνα με τις οδηγίες συστήνεται η διατήρηση του SpO<sub>2</sub> μεταξύ 88% και 92% κατά τη διάρκεια της οξυγονοθεραπείας.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Singh D, Augusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53(5).
2. Bruno CM, Valenti M. Acid base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 915150.
3. Madias NE, Adrogué HJ. Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. *Nephron Physiol* 2003; 93(3): 61-66.

4. O' Donnell D, Webb C, Neder A. Lung hyperinflation in COPD: Applying physiology to clinical practice. COPD research and practice 2015; 1: 4.
5. Weiner D, Verlander J. Ammonia transporters and their role in acid-base balance. Physiol Rev 2017; 97: 465-497.
6. Budjiraya R, Siddiqi T, Quan S. Sleep disordered breathing in chronic obstructive pulmonary disease: Etiology, impact and management. J Clin Sleep Med 2015; 11(3): 259-270.
7. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines for acute respiratory failure. Eur Resp J 2017; 50: 1602426.
8. Trudzinski FC, Kahnert K, Vogelmeier CF, et al Combined effects of lung function, blood gases and kidney function on the exacerbation risk in stable COPD: Results from the COSYCONET cohort. Respir Med 2019; 11; 154: 18-26.
9. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. BMJ 2018 Oct 24;363:k4169. doi: 10.1136/bmj.k4169.

## Ερωτήσεις

### 1. Ποιό από τα παρακάτω είναι σωστό στη μικτή αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση;

- α)  $pH$  ελαττωμένο,  $PaCO_2$  αυξημένη,  $HCO_3^-$  χαμηλότερα από τα αναμενόμενα;
- β)  $pH$  πολύ ελαττωμένο,  $PaCO_2$  αυξημένη,  $HCO_3^-$  χαμηλότερα από τα αναμενόμενα;
- γ)  $pH$  ελαττωμένο,  $PaCO_2$  αυξημένη,  $HCO_3^-$  περισσότερα από τα αναμενόμενα;
- δ)  $pH$  πολύ ελαττωμένο,  $PaCO_2$  αυξημένο,  $HCO_3^-$  περισσότερα από τα αναμενόμενα;

### 2. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό στη μικτή αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση;

- α)  $pH$  αυξημένο,  $PaCO_2$  αυξημένη,  $HCO_3^-$  αυξημένα;
- β)  $pH$  περίπου 7,45,  $PaCO_2$  μέσα στα φυσιολογικά όρια,  $HCO_3^-$  μέσα στα φυσιολογικά όρια;
- γ)  $pH$  περίπου 7,45,  $PaCO_2$  υψηλότερη από την αναμενόμενη,  $HCO_3^-$  αυξημένα;

δ) pH περίπου 7,45, PaCO<sub>2</sub> μέσα στα φυσιολογικά όρια, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> περισσότερα από το αναμενόμενα;

**3. Ασθενής 61 ετών με γνωστή ΧΑΠ παρουσιάστηκε στο ΤΕΠ αιμοδυναμικά σταθερός με λοβώδη πνευμονία και PaO<sub>2</sub>=79 mmHg (σε FiO<sub>2</sub> 40%), pH=7,14, PaCO<sub>2</sub>=64 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=22 mEq/l, BE=-8, γαλακτικά=1,8 mmol/l. Ποια η οξεοβασική διαταραχή και ποια η άμεση ενέργεια;**

α) Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση. Εφαρμογή BiPAP με σκοπό την αύξηση του pH σε ασφαλή επίπεδα >7,25;

β) Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση. Διασωλήνωση και έναρξη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, με σκοπό την αύξηση του pH σε ασφαλή επίπεδα >7,25;

γ) Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση. Συνέχιση οξυγονοθεραπείας;

δ) Αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση;

**4. Γυναίκα 71 ετών καπνίστρια, με γνωστή ΧΑΠ εισήχθη στην καρδιολογική κλινική με επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής και βρογχόσπασμο. Αέρια αίματος PaO<sub>2</sub>=51 mmHg (σε FiO<sub>2</sub> 21%), SaO<sub>2</sub>=85%, pH=7,34, PaCO<sub>2</sub>=66 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=32 mEq/L, BE=+5, γαλακτικά=1,5 mmol/l. Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι σωστή όσο αφορά στη διάγνωση και τις άμεσες ενέργειες;**

α) Χρόνια αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση;

β) Χρόνια αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση;

γ) Χρόνια αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση. Αντιμετώπιση ταχείας κολπικής μαρμαρυγής με χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και στοχευμένη χορήγηση O<sub>2</sub>, ώστε η SpO<sub>2</sub> να είναι 88-92%;

δ) Χρόνια αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση. Αντιμετώπιση ταχείας κολπικής μαρμαρυγής, χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και εφαρμογή BiPAP;

#### Απαντήσεις

1. β
2. γ
3. α
4. γ

## Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε ηλικιωμένους

**Δάφνη-Μαρία Μείμαρίδου,**  
 Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α',  
 Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γ. Ν. Κιλκίς

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας με τη γήρανση
  - 2.1. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε ηλικιωμένους
    - 2.1.1. Διαταραχές pH και  $\text{HCO}_3^-$
    - 2.1.2. Διαταραχές  $\text{PaCO}_2$  και  $\text{PaO}_2$
3. Ήπια χρόνια μεταβολική οξέωση ηλικιωμένων
  - 3.1. Επιδράσεις στα οστά
  - 3.2. Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα
  - 3.3. Επιδράσεις στη φυσική κατάσταση
  - 3.4. Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία
4. Συχνές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε ηλικιωμένους
  - 4.1. Μεταβολική οξέωση
    - 4.1.1. Αίτια μεταβολικής οξέωσης
  - 4.2. Μεταβολική αλκάλωση
    - 4.2.1. Αίτια μεταβολικής οξέωσης
  - 4.3. Αναπνευστική οξέωση
    - 4.3.1. Αίτια αναπνευστικής οξέωσης
  - 4.4. Αναπνευστική αλκάλωση
    - 4.4.1. Αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης
  - 4.5. Μικτές διαταραχές σε ηλικιωμένους

### Κύρια σημεία

- Με την πρόοδο της ηλικίας παρατηρούνται δομικές και λειτουργικές διαταραχές στο νεφρό, που οδηγούν σε προοδευτική έκπτωση των μηχανισμών προσαρμογής και ομοιοστασίας και σε εμφάνιση συχνότερα διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

- Με το γήρας, αυξάνεται η επίπτωση των χρόνιων μη μεταδοτικών νοσημάτων, αλλά και ο χρόνος έκθεσης του οργανισμού στις βλαβερές επιπτώσεις του περιβάλλοντος (μόλυνση ατμόσφαιρας, κάπνισμα, κ.ά), έτσι ώστε οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας να έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα

- Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν προοδευτικά πτώση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος και του pH, που όμως διατηρούνται εντός των φυσιολογικών ορίων  
 - Η ήπια χρόνια μεταβολική οξέωση που παρατηρείται με το γήρας έχει σημαντι-

κές επιπτώσεις στον οργανισμό (στο μυοσκελετικό, στο καρδιαγγειακό, στη νεφρική λειτουργία και στη φυσική κατάσταση), επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων και αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα

- Ο γερασμένος νεφρός εμφανίζει μειωμένη αντίδραση στην οξέωση, γι' αυτό και αργεί να εξομαλύνει το pH

- Οι συχνότερες αιτίες μεταβολικής οξέωσης σε ηλικιωμένους είναι η χρόνια νεφρική νόσος, η γαλακτική οξέωση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η λήψη καλιοσυντηρητικών διουρητικών και οι διάρροιες

- Οι ηλικιωμένοι αποτελούν ομάδα ασθενών στους οποίους παρουσιάζονται συχνότερα, τόσο οι μηχανισμοί πρόκλησης, όσο και οι μηχανισμοί διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης

- Συχνά αίτια μεταβολικής αλκάλωσης στους ηλικιωμένους είναι ο έμετος και η λήψη διουρητικών

- Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν χημειούποδοχείς μειωμένης ευαισθησίας ως προς την υπερκαπνία και την υποξαιμία

- Συχνά αίτια χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης σε ηλικιωμένους αποτελούν η σοβαρή παχυσαρκία, η κυφοσκλίωση και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

- Ανεξήγητη εμφάνιση αναπνευστικής αλκάλωσης σε ηλικιωμένους με εικόνα σήψης θα πρέπει να εγείρει την υπόνοια δηλητηρίασης με σαλικυλικά

## 1. Εισαγωγή

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (OBI) απαντώνται πολύ συχνά την κλινική πρακτική και μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην πρόγνωση και έκβαση του ασθενούς. Με την πρόοδο της ηλικίας, ο νεφρός υφίσταται δομικές και λειτουργικές αλλαγές, που οδηγούν σε μείωση της νεφρικής λειτουργίας και προοδευτική έκπτωση των μηχανισμών προσαρμογής και ομοιοστασίας. Ταυτόχρονα, σήμερα οι ηλικιωμένοι (>65 ετών) αποτελούν την ταχύτερα διευρυνόμενη ηλικιακή ομάδα και εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση χρόνιων μη μεταδοτικών νόσων, συννοσηρότητα και πολυφαρμακία, ακολουθώντας τον σύγχρονο τρόπο ζωής (κάπνισμα, διατροφή Δυτικών κοινωνιών, άγχος). Ως αποτέλεσμα, οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν συχνότερα διαταραχές OBI από τους νεαρότερους, πολλές φορές με βαρύτερη κλινική εικόνα. Η έγκαιρη επομένως αναγνώριση των διαταραχών OBI και των υποκείμενων αιτιών, θα βελτιώσει την ικανότητά μας για πιο αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών αυτών.

## 2. Αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας με τη γήρανση

Πολλές αλλαγές εμφανίζονται με την πάροδο της ηλικίας στον αριθμό



των σπειραμάτων, αλλά και στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Στην 7<sup>η</sup> 10ετία της ζωής, παρατηρείται μείωση κατά 30-50% του αριθμού των σπειραμάτων, καθώς και μείωση στον όγκο των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων και της νεφρικής ροής αίματος (RBF). Οι αλλαγές αυτές επιφέρουν μείωση του GFR περίπου 1% ανά έτος ή 10% ανά 10ετία μετά την ηλικία των 40. Παρά τη μείωση του GFR, τα επίπεδα της κρεατινίνης (Cr) του ορού παραμένουν στις περισσότερες περιπτώσεις σταθερά, λόγω της συνυπάρχουσας μείωσης της μυϊκής μάζας και της ενδογενούς παραγωγής της Cr. Ο γερασμένος νεφρός προδιαθέτει σε ιατρογενείς επιπλοκές και παραβλέψεις συμπεριλαμβανομένων της οξείας νεφρικής βλάβης, της τοξικότητας φαρμάκων και ποικιλία διαταραχών OBI και ηλεκτρολυτών.

## **2.1. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε ηλικιωμένους**

Η διατήρηση της συγκέντρωσης των  $H^+$  σε στενό εύρος τιμών (35-45 nEq/L) επιτυγχάνεται με ένα σύνολο εξω- και ενδο-κυττάρων ρυθμιστικών συστημάτων (buffers), αλλά και βασικών οργάνων, όπως οι πνεύμονες και οι νεφροί.

### **2.1.1. Διαταραχές pH και $HCO_3^-$**

Στους ηλικιωμένους, αν και το pH του οργανισμού διατηρείται εντός των φυσιολογικών ορίων (7,38-7,42) αυτό επιτυγχάνεται με την κινητοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών. Πολλές φορές παρατηρείται μία μέτρια αλλά σημαντική μείωση των επιπέδων των  $HCO_3^-$  του πλάσματος (εντός των φυσιολογικών ορίων) με την ηλικία. Από μελέτες ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίοι φορτίστηκαν με αμμώνιο ( $NH_4^+$ ), βρέθηκε ελαττωμένη ικανότητα μείωσης του pH των ούρων και χαμηλότερη απέκκριση  $NH_4^+$  στα ούρα, σε σχέση με νεαρότερους ασθενείς<sup>1</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη τις μειωμένες τιμές του GFR που παρατηρούνται με την πρόοδο της ηλικίας, η ικανότητα αποβολής ενός φορτίου οξέος που χορηγείται απότομα, δεν παρουσιάζει διαφορές με την ηλικία<sup>2</sup>. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι ενδεχομένως η απώλεια των νεφρών να ευθύνεται για τη διαφορά αυτή. Η χρόνια φόρτιση με οξέα (όπως λ.χ. σε δίαιτα Δυτικού τύπου με υψηλό φορτίο οξέος), μπορεί να σχετίζεται με επιβραδυνόμενη προσπάθεια αποβολής του, ενώ η φόρτιση με αλκάλια επίσης εμφανίζει καθυστέρηση στους ηλικιω-

μένους<sup>3</sup>. Επίσης, με την αύξηση της ηλικίας, στην αποβολή του καθημερινού ή και του επιπρόσθετου όξινου φορτίου διαμέσου των ρυθμιστικών διαλυμάτων των ούρων, συμβάλλει περισσότερο η τιτλοποιήσιμη οξύτητα, ενώ το σύστημα  $\text{NH}_3\text{-NH}_4^+$  υπολείπεται<sup>4</sup>. Η διερεύνηση των μεταβολών της OBI με την ηλικία έγινε αντικείμενο μελέτης τα τελευταία 70 έτη. Το 1950, οι Shock και Yiengst, παρατήρησαν πτώση του pH (από  $\text{pH}=7,4\pm 0,03$  σε  $7,368\pm 0,10$ ) με τη αύξηση της ηλικίας σε ένα δείγμα 152 ατόμων ηλικίας 40 έως 89 ετών<sup>5</sup>. Το 1996, οι Frassetto και συν. μελέτησαν τις διακυμάνσεις της OBI σε 64 υγιή άτομα (39 άνδρες, 25 γυναίκες), ηλικίας 17 έως 74 ετών δίνοντας ελεγχόμενη διαίτα. Διαπιστώθηκε ότι, *αυξανομένης της ηλικίας παρουσιάζεται σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$  ( $p<0,001$ ) και μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος ( $p<0,001$ )*. Η ήπια σταδιακά επιδεινούμενη, εντός των φυσιολογικών ορίων του pH, χρόνια μεταβολική οξέωση που παρατηρήθηκε φάνηκε να σχετίζεται ισχυρότερα με την πρόοδο της ηλικίας, παρά με τη μείωση του GFR. Επίσης, ο παράγοντας ηλικία βρέθηκε να σχετίζεται περισσότερο με την ανάπτυξη χρόνιας MO απ' ότι με το διατροφικό φορτίο οξέων (το οποίο αποτελεί και τον μοναδικό γνωστό παράγοντα που επηρεάζει την OBI στους ενήλικες υπό φυσιολογικές συνθήκες)<sup>6</sup>. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες με παρόμοια ευρήματα, ενώ το ενδιαφέρον στράφηκε και στις *επιπτώσεις της ήπιας οξέωσης των ηλικιωμένων, τη σχέση της με τη σύγχρονη διατροφή και τρόπους θεραπευτικών παρεμβάσεων*.

### 2.1.2. Διαταραχές $\text{PaCO}_2$ και $\text{PaO}_2$

Οι τιμές της  $\text{PaCO}_2$  εμφανίζονται σταθερές και ανεξάρτητες από την ηλικία. Η  $\text{PaO}_2$  μειώνεται μέχρι την ηλικία των 75 ετών και στη συνέχεια τείνει να αυξάνεται, παραμένοντας σταθερή γύρω στα 83 mmHg<sup>7</sup>. Υπάρχει επίσης διαφορά περίπου 5 mmHg στις τιμές της  $\text{PaO}_2$  ανάλογα με το αν ο ασθενής κάθεται ή είναι ξαπλωμένος<sup>8</sup>. Μετά την ηλικία των 75 ετών, οι διαφορές της  $\text{PaO}_2$  τείνουν να εξαρτώνται περισσότερο από το φύλο παρά από την ηλικία και οι άνδρες εμφανίζουν υψηλότερες τιμές<sup>9</sup>. Η πτώση της  $\text{PaO}_2$  φαίνεται να οφείλεται στη σημαντική ελάττωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης (V/Q) που συμβαίνει στις βάσεις των πνευμόνων με την πρόοδο της ηλικίας, επί ήρεμης αναπνοής και απουσίας νόσου. Στους ηλικιωμένους, παρατηρείται πρώιμη σύγκλιση των μικρών αεραγωγών, με

αποτέλεσμα την παγίδευση αέρα κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων. Αυτό οδηγεί σε αύξηση του αερισμού στις κορυφές σε σχέση με τις βάσεις, ενώ η αιμάτωση παραμένει αυξημένη στις βάσεις όπως και στους νεαρούς. Τελικά, στις κορυφές η σχέση V/Q αυξάνεται, ενώ στις βάσεις ελαττώνεται σημαντικά και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της  $\text{PaO}_2$  με την πάροδο της ηλικίας.

### 3. Ήπια χρόνια μεταβολική οξέωση ηλικιωμένων

Στην προσπάθειά του ο οργανισμός να διατηρήσει τα επίπεδα  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος εντός των φυσιολογικών ορίων, κινητοποιεί ομοιοστατικούς μηχανισμούς που με την αύξηση της ηλικίας εμφανίζουν επιβλαβείς επιδράσεις σε διάφορα όργανα<sup>10</sup>.

#### 3.1. Επιδράσεις στο μυοσκελετικό σύστημα

Η χρόνια ΜΟ *προάγει την οστική αποδόμηση*<sup>11</sup> προκαλώντας απελευθέρωση  $\text{HCO}_3^-$  και ασβεστίου από τα οστά, αυξάνει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, αναστέλλει το σχηματισμό νέου οστού από οστεοβλάστες<sup>12</sup> και σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή βιταμίνης D και ελάττωση έκκρισης ΡΤΗ<sup>13</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου καταγμάτων στους ηλικιωμένους και ειδικότερα σε εκείνους με χρόνια νεφρική νόσο, που η δίαιτά τους περιλαμβάνει αυξημένο φορτίο πρωτεϊνών (δίαιτα Δυτικού τύπου). Σε μία πρόσφατη μελέτη, το 2015, οι Tabatabai και συν. παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ χαμηλών  $\text{HCO}_3^-$  στο πλάσμα και υψηλότερου ποσοστού απώλειας οστικής πυκνότητας, σε ένα σύνολο 2.287 ηλικιωμένων ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών<sup>14</sup>. Η χρόνια ΜΟ προκαλεί καταβολισμό των πρωτεϊνών, *ελάττωση της μυϊκής μάζας* και αρνητικό ισοζύγιο αζώτου.

#### 3.2. Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Στο *καρδιαγγειακό σύστημα*, η οξέωση συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ενδοθελίνης, αλδοστερόνης<sup>15</sup> και μπορεί να οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή. Η προκαλούμενη δυσλειτουργία του ενδοθελίου αποτελεί παράγοντα ανάπτυξης αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων<sup>16</sup>. Επιπλέον, η αλδοστερόνη

εμπλέκεται στην ίνωση της αριστεράς κοιλίας, σε ανάπτυξης διαστολικής δυσλειτουργίας και τελικά σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (KAN)<sup>17</sup>. Στους ηλικιωμένους, η ΚΑΝ σχετίζεται με έκπτωση, τόσο της λειτουργικότητας, όσο και της νοητικής κατάστασης (ανάπτυξη μακρο- και μικρο-αγγειακής νόσου).

### 3.3. Επιδράσεις στη φυσική κατάσταση

Πρόσφατα στοιχεία, υποδεικνύουν μία σχέση μεταξύ *φυσικής κατάστασης* και συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στους ηλικιωμένους. Η ανάλυση δεδομένων της Τρίτης Εθνικής Μελέτης Εκτίμησης της Υγείας και της Θρέψης (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) παρουσίασε ενδιαφέροντα στοιχεία. Σε δείγμα 2.675 ασθενών ηλικίας 50 ετών και άνω, η φυσική κατάσταση ελέγχθηκε με τη δοκιμασία βάρδιας σε κυλιόμενο τάπητα. Χαμηλές συγκεντρώσεις  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος συσχετίστηκαν με ελαττωμένη φυσική κατάσταση<sup>18</sup>, καθώς επίσης και με χαμηλές τιμές μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ( $\text{VO}_2\text{max}$ )<sup>19</sup>.

### 3.4. Επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία

Όπως είναι γνωστό, η *ΜΟ εμφανίζεται στην προχωρημένη ΧΝΝ* και οφείλεται στην αδυναμία του σωληναρίου να απεκκρίνει το ημερήσιο φορτίο οξέων<sup>20</sup>. Καθώς ελαττώνεται η νεφρική μάζα (ως αποτέλεσμα της ΧΝΝ), εμφανίζεται μείωση της αμμωνιογένεσης στο εγγύς σωληνάριο<sup>21</sup>. Τα επίπεδα των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος αρχίζουν να μειώνονται όταν ο GFR μειωθεί κάτω από τα 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*Η ύπαρξη όμως ΜΟ, σχετίζεται και με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας*, ως αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών που προκαλούν διαμεσοσωληνιακή βλάβη (ενδονεφρική εναπόθεση ασβεστίου, ενεργοποίηση του συμπληρώματος, αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης)<sup>22</sup>. Διάφορες μελέτες συνδέουν τις χαμηλές συγκεντρώσεις  $\text{HCO}_3^-$  πλάσματος με την επιτάχυνση της επιδείνωσης της νεφρικής νόσου. Αυτές οι συσχετίσεις επεκτείνονται και σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στην Πολυεθνική Μελέτη Αθηροσκλήρωσης [Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)]<sup>23</sup>, όλοι οι συμμετέχοντες είχαν GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ασθενείς με συγκεντρώσεις  $\text{HCO}_3^- < 21$  mmol/L παρουσίασαν 35% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανί-

σουν ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (>5%/έτος), συγκρινόμενοι με ασθενείς που είχαν συγκεντρώσεις  $\text{HCO}_3^- = 23\text{-}24$  mmol/L. Στη μελέτη Υγεία, Γήρας και Σύνθεση σώματος (Health ABC Study)<sup>24</sup>, οι συμμετέχοντες ηλικίας 70-79 ετών με συγκεντρώσεις  $\text{HCO}_3^- < 23$  mmol/L εμφάνισαν ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συγκρινόμενοι με συμμετέχοντες, που τα επίπεδα  $\text{HCO}_3^-$  ήταν μεταξύ 23 και 28 mmol/L. Υπάρχει όμως ακόμη διαφωνία για το αν οι παρατηρούμενες συσχετίσεις οφείλονται αποκλειστικά στα  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, ανεξαρτήτως της νεφρικής λειτουργίας (παρατηρούμενη έκπτωση νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο της ηλικίας).

Η ήπια ΜΟ των ηλικιωμένων σχετίζεται με πλήθος δυσμενών επιδράσεων στον οργανισμό, έχοντας επίπτωση στην ποιότητα ζωής και αυξάνοντας τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών. Η διόρθωσή της με τη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  από του στόματος, σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης προς αποφυγή της υπερυδάτωσης, θα μπορούσε ίσως να αποτελέσει μία πολύ καλή θεραπευτική παρέμβαση. Υπάρχουν όμως προς το παρόν, λίγες μελέτες που να τεκμηριώνουν το όφελος από τη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  στους ηλικιωμένους και παραμένει ασαφές το αν θα πρέπει να συστήνονται ως θεραπεία<sup>25</sup>.

#### 4. Συχνές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας σε ηλικιωμένους

Η μεγαλύτερη επίπτωση συνοδών νοσημάτων όπως της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς επίσης επιπλέον παραγόντων κινδύνου όπως αφυδάτωση και πολυφαρμακία, καθιστούν τους ηλικιωμένους ιδιαίτερα ευάλωτους στην ανάπτυξη διαταραχών της ΟΒΙ. Παρακάτω αναφέρονται τα συχνότερα αίτια διαταραχών ΟΒΙ που παρατηρούνται σε ηλικιωμένους και οι ιδιαιτερότητες στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση.

##### 4.1. Μεταβολική οξέωση σε ηλικιωμένους

Η ΜΟ χαρακτηρίζεται από μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος, μείωση του pH και αντιρροπιστικό υπεραερισμό με αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Η ΜΟ οφείλεται σε αδυναμία αποβολής του ημερήσιου διαιτητικού φορτίου οξέος

(όπως συμβαίνει σε ασθενείς με ΧΝΝ ή νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I), σε προσθήκη  $H^+$  ή σε απώλεια  $HCO_3^-$  από το γαστρεντερικό σωλήνα ή τους νεφρούς. Μετά τη διαπίστωση μιας μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ), το επόμενο βήμα είναι ο υπολογισμός του χάσματος ανιόντων (ΧΑ), που όπως είναι γνωστό ισούται με τη διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης του κυρίαρχου κατιόντος ( $Na^+$ ) και των κυρίαρχων ανιόντων ( $Cl^-$  και  $HCO_3^-$ ) του πλάσματος<sup>26,27</sup>. Δίνεται από τη σχέση:

$$XA = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) \text{ και φυσιολογικά είναι : } 140 - (105 + 24) = 11 \text{ mEq/L}$$

Με τη μελέτη του ΧΑ γίνεται κατανοητή η αξία των χλωριούχων του ορού στις διαταραχές ΟΒΙ.

#### 4.1.1. Αίτια μεταβολικής οξέωσης σε ηλικιωμένους

Στους ηλικιωμένους τα συχνότερα αίτια ΜΟ αναλόγως του ΧΑ, φαίνονται στην εικόνα 1. Η αύξηση της επίπτωσης της ΧΝΝ αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία και ακολουθούν η γαλακτική οξέωση, η δηλητηρίαση με σαλικυλικά, τα διαρροϊκά σύνδρομα και η νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η αντιρρόπηση με υπεραερισμό είναι ασθενέστερη, λόγω της ελαττωμένης ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου. Ο γηρασμένος νεφρός *εμφανίζει μειωμένη αντίδραση στην οξέωση, γι' αυτό και αργεί να εξομαλύνει το pH.*

<p><b>Με αυξημένο ΧΑ</b>  <b>Γαλακτική οξέωση</b>                  Τύπου Α: καρδιογενές και σηπτικό shock, <i>δηλητηρίαση με CO</i>, αναιμία                  Τύπου Β: <i>Δηλητηρίαση από σαλικυλικά</i> (μικτή διαταραχή με ΑΑ)                  Χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ)                  Κετοξέωση (διαβητική, αλκοολική, υποσιτισμού)</p>
<p><b>Με φυσιολογικό ΧΑ</b> (υπερχλωραιμική οξέωση)  <i>Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV (ΝΣΟ)</i> (σακχαρώδης διαβήτης, φάρμακα)                  Γαστρεντερικές απώλειες <math>HCO_3^-</math> (διάρροιες, συρίγγια, ουρητηροσιγμοειδοστομία)</p>

**Εικόνα 1:** Συνήθεις αιτίες ΜΟ σε ηλικιωμένους

Στη *δηλητηρίαση με σαλικυλικά*, η ΜΟ προκύπτει από τη συσσώρευση γαλακτικού οξέος και κετοξέων. Η υπόνοια δηλητηρίασης με σαλικυλικά θα πρέπει να τίθεται σε ηλικιωμένους που παρουσιάζουν ανεξήγητη ταχύπνοια, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), εικόνα σή-

ψης και εμφανίζουν μικτή διαταραχή ΜΟ (με αυξημένο ΧΑ) με ΑΑ.

Οι αιτίες ανάπτυξης ΝΣΟ τύπου IV (ΝΣΟ τύπου IV)<sup>26</sup>, περιλαμβάνουν καταστάσεις με ανεπάρκεια αλατοκορτικοειδών ή με διαταραχή του αθροιστικού σωληναρίου. Στους ηλικιωμένους, ο ΣΔ αποτελεί πολύ συχνή αιτία εμφάνισης ΝΣΟ τύπου IV, αφού η πρωτοπαθής κατακράτηση NaCl οδηγεί σε έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου υγρών, με αποτέλεσμα την καταστολή της παρασπειραματικής συσκευής και της έκκρισης ρενίνης (και αλδοστερόνης). Επίσης, πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), η ηπαρίνη αλλά και οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ και ΑΥΑ), μπορεί να οδηγήσουν σε ελάττωση της σύνθεσης αλατοκορτικοειδών. Η έλλειψη αλδοστερόνης (η οποία ευνοεί την επαναρρόφηση Na<sup>+</sup> και έκκριση K<sup>+</sup> και H<sup>+</sup>) προκαλεί *υπερκαλιαιμία* και *οξέωση*. Σε περίπτωση που η ΝΣΟ οφείλεται σε διαταραχή του αθροιστικού σωληναρίου, πολύ συχνή αιτία πρόκλησης στους ηλικιωμένους είναι η λήψη *καλιοσυντηρητικών διουρητικών*<sup>28</sup>. Οι ασθενείς παρουσιάζουν ήπια ΜΟ με υπερκαλιαιμία και με φυσιολογικό ΧΑ. Το κάλιο του ορού κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 5,5-6,5 mmol/l. Εάν αυξηθεί περισσότερο μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες. Αρκετά συχνά συνυπάρχει ΧΝΝ και σε ποσοστό >60%, ΣΔ και ΑΥ. Η διόρθωση της ΜΟ θα πρέπει να προσαρμοστεί ανάλογα με τη βαρύτητα της διαταραχής, αλλά και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή. Έτσι, σε ηλικιωμένα άτομα με ΧΝΝ, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΔ που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην πρόκληση ΜΟ, είμαστε ιδιαίτερα σκεπτικοί στη χορήγηση κάποιου καλιοσυντηρητικού διουρητικού. Η χορήγηση διουρητικού της αγκύλης ή μιας θειαζίδης, εδώ μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική. Τα φάρμακα του άξονα ( $\alpha$ -ΜΕΑ και ΑΥΑ) που παρουσιάζουν ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και προσφέρουν νεφροπροστασία, θα μπορούσαν να συνεχίσουν να χορηγούνται, εκτιμώντας το όφελος σε σχέση με τις παρενέργειες που προκαλούν. Θα πρέπει όμως να υπάρχει δυνατότητα τακτικής παρακολούθησης ηλεκτρολυτών και του pH και να γίνεται διόρθωση της υπερκαλιαιμίας όταν χρειαστεί ή διακοπή των φαρμάκων αυτών. Στην αντιμετώπιση της ΜΟ θα μπορούσαν να χορηγηθούν αλκάλια (λ.χ. NaHCO<sub>3</sub>), στους ηλικιωμένους όμως ασθενείς αυτό ενέχει τον κίνδυνο της υπερυδάτωσης και επιδείνωσης της υπέρτασης.

*Η δηλητηρίαση με CO* είναι αρκετά συχνή στις μέρες μας, μπορεί να

οδηγήσει σε μόνιμες νευρολογικές βλάβες, ενώ παρουσιάζει και αυξημένη θνητότητα. Το CO δημιουργείται από την καύση υδρογονανθράκων (κοινές πηγές CO είναι οι εξατμίσεις αυτοκινήτων και σκαφών, ο καπνός από πυρκαγιά, οι οικιακές συσκευές θέρμανσης). Η οξεία και χρόνια έκθεση σε CO προκαλεί ποικιλία συμπτωμάτων, ιδίως από το ΚΝΣ, που οφείλονται στην ιστική υποξία (η αιμοσφαιρίνη εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με το CO). Η βασική διαταραχή της OBI που παρατηρείται είναι η MO με αυξημένο ΧΑ και η σοβαρότητα της δηλητηρίασης εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης (COHgb)<sup>29</sup> στο αίμα. Έτσι, σε συγκεντρώσεις COHgb>20% παρατηρείται κεφαλαλγία, ναυτία και κακουχία. Με την αύξηση της συγκέντρωσης της COHgb (>40%) στο αίμα μπορεί να εμφανιστούν επιληπτικές κρίσεις, κώμα και θάνατος (COHgb>60%). Στους ηλικιωμένους η δηλητηρίαση με CO προκαλεί πολύ συχνά εμφάνιση AA<sup>30</sup>. Όπως είναι γνωστό η PaO<sub>2</sub> με την πάροδο της ηλικίας μειώνεται. Η ανοχή στην υποξία των ηλικιωμένων είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με εκείνη των νεαρότερων ασθενών. Ως αποτέλεσμα στους ηλικιωμένους προκαλείται υπεραερισμός στην προσπάθεια αναπλήρωσης της μειωμένης ικανότητας μεταφοράς O<sub>2</sub> σε συνθήκες δηλητηρίασης με CO. Στην ευάλωτη αυτή ομάδα του πληθυσμού, ακόμη και με χαμηλότερα επίπεδα COHgb στο αίμα εμφανίζονται συμπτώματα υποξίας, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Έτσι, πολύ σημαντικό αφού τεθεί υποψία δηλητηρίασης από CO, είναι να γίνει ταχεία διάγνωση (αέρια αίματος, μέτρηση επιπέδων COHgb στο αίμα) και έγκαιρη θεραπεία για αποφυγή μόνιμων βλαβών.

#### **4.2. Μεταβολική αλκάλωση σε ηλικιωμένους**

Η μεταβολική αλκάλωση (MA) χαρακτηρίζεται από αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του πλάσματος, αύξηση του pH και αντιρροπιστικό υποαερισμό με αύξηση της PaCO<sub>2</sub>. Αυτό που ξεχωρίζει τη MA από άλλες διαταραχές της OBI είναι η σημαντική αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του πλάσματος (>40 mmHg) που συνοδεύει την αλκαλαιμία. Η MA αποτελεί τη *συχνότερη απλή διαταραχή της OBI που διαπιστώνεται σε βαριά πάσχοντες ασθενείς*, παρουσιάζοντας σημαντική θνητότητα (σε τιμές pH>7,65 το ποσοστό θνητότητας αγγίζει το 80%). Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι νεφροί απαντούν στην αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> με ταχεία αποβολή των πλεοναζόντων HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Άρα, η παραμονή της MA, προϋποθέτει την ύπαρξη *αιτίας αύξησης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>* και *νεφρικού*



*μηχανισμού* (εκκρίνοντας την περίσσεια των  $\text{HCO}_3^-$ ) που θα συντηρήσει τη ΜΑ. Οι ηλικιωμένοι αποτελούν ομάδα ασθενών στους οποίους παρουσιάζονται συχνότερα οι μηχανισμοί πρόκλησης ΜΑ, όσο και οι μηχανισμοί διατήρησής της. Αίτια εμφάνισης ΜΑ αποτελούν διαταραχές οι οποίες προκαλούν αύξηση της επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$  (υπογκαιμία, υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία) ή απώλεια  $\text{H}^+$  (έμετοι, ρινογαστρική αναρρόφηση και χρήση διουρητικών)<sup>26,27</sup>.

#### 4.2.1. Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης σε ηλικιωμένους

Οι ηλικιωμένοι έχουν μειωμένη αίσθηση της δίψας και μπορεί να αφυδατωθούν εύκολα. Κάθε κατάσταση που προκαλεί απώλεια υγρών και μείωση του ενδαγγειακού όγκου, μπορεί να προκαλέσει υποκαλιαιμία και να οδηγήσει σε ΜΑ. Οι συχνότερες αιτίες εμφάνισης ΜΑ σε ηλικιωμένους αναφέρονται στην εικόνα 2.

<b>Απώλεια <math>\text{H}^+</math></b> Γαστρικές απώλειες ( <i>έμετος</i> , ρινογαστρική αναρρόφηση) Νεφρικές απώλειες ( <i>διουρητικά αγκύλης</i> ή <i>θειαζιδικά</i> , περίσσεια αλατοκορτικοειδών) Μετακίνηση $\text{H}^+$ μέσα στο κύτταρο ( <i>σοβαρή υποκαλιαιμία</i> )
<b>Κατακράτηση <math>\text{HCO}_3^-</math></b> Μαζικές μεταγγίσεις αίματος, σύνδρομο «γάλακτος-αλκάλεος», χορήγηση $\text{NaHCO}_3$
<b>Αλκάλωση από μείωση του ενδαγγειακού όγκου</b> Διουρητικά

**Εικόνα 2:** Σημαντικότερες αιτίες ΜΑ σε ηλικιωμένους

Ο *έμετος* προκαλεί απώλεια υδροχλωρικού οξέος ( $\text{HCl}$ ). Το γαστρικό υγρό είναι πλούσιο σε  $\text{HCl}$  και για κάθε  $\text{mEq H}^+$  που εκκρίνεται από τον βλεννογόνο του στομάχου κατακρατείται  $1 \text{ mEq HCO}_3^-$ . Με την απώλεια  $\text{HCl}$  διαμέσου εμέτων ή *συνεχούς γαστρικής αναρρόφησης*, αίρεται ο μηχανισμός διέγερσης έκκρισης  $\text{HCO}_3^-$ , με αποτέλεσμα πρόκλησης ΜΑ, που επιτείνεται με τη συνυπάρχουσα υπογκαιμία και υποκαλιαιμία.

Η επιθετική θεραπεία με *διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά* σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει βαριά ΜΑ. Η απώλεια στα ούρα  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$  χωρίς αντίστοιχη απώλεια  $\text{HCO}_3^-$ , οδηγεί σε παραγωγή ούρων σχετικά ελεύθερων σε  $\text{HCO}_3^-$  και ΜΑ<sup>31</sup>. Η προκαλούμενη ΜΑ στη συνέχεια, διαταράσσει τη νατριουρητική ανταπόκριση στα διουρητικά της αγκύλης και έτσι μπορεί να αναπτυχθεί αντίσταση στα διουρητικά αυτά. Οι

μηχανισμοί που ευθύνονται για τη διατήρηση της MA είναι:

- η υπογκαιμία, προκαλώντας δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό (η αλδοστερόνη, δρα στη φλοιώδη μούρα του αθροιστικού σωληναρίου διεγείροντας την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  και την έκκριση  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ ),
- η ελάττωση του  $\text{Cl}^-$ , που έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της έκκρισης  $\text{HCO}_3^-$  και αύξηση της έκκρισης  $\text{H}^+$  διατηρώντας την αλκάλωση και
- η υποκαλιαιμία, που έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια αύξηση  $\text{Na}^+$  και  $\text{H}^+$  και τη μετακίνηση  $\text{K}^+$  στον εξωκυττάριο χώρο.

Διόρθωση της αλκάλωσης γίνεται εφικτή μετά από διακοπή των διουρητικών, με χορήγηση ισότονων διαλυμάτων για αποφυγή της υπογκαιμίας και με θεραπευτική παρέμβαση για διόρθωση της υποκαλιαιμίας.

*Η συμπτωματολογία και η διάγνωση* της MA στους ηλικιωμένους δεν διαφέρει από των νεαρότερων ασθενών. Τα συμπτώματα της υπογκαιμίας (αδυναμία, ορθοστατική υπόταση, εισολκή μυών) είναι *περισσότερο έκδηλα*. Ιδιαίτερα επικίνδυνη είναι η συνοδός υποκαλιαιμία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακές αρρυθμίες στους ηλικιωμένους με ισχαιμική νόσο καρδιάς. Σε σοβαρότερη MA ( $\text{HCO}_3^- > 45 \text{ mmol/l}$ ) η  $\text{PaCO}_2$  συχνά αυξάνεται πάνω από 50 mmHg εξαιτίας του υποαερισμού, ενώ μειώνεται και το ιονισμένο ασβέστιο. Συχνό σύμπτωμα της MA σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝ είναι η τετανία από την υπασβεστιαϊμία που παρατηρείται μετά από προσπάθεια ταχείας διόρθωσης της οξέωσης.

*Θεραπεία* Η προσπάθεια αντιμετώπισης της MA αρχίζει με την εκτίμηση της κατάστασης ενυδάτωσης του ασθενούς, τη λήψη καλού ιστορικού (πιθανή λήψη διουρητικών, έμετοι) και τη μέτρηση των  $\text{Cl}^-$  στα ούρα. Η αναπλήρωση του όγκου (ενδοφλέβια χορήγηση  $\text{NaCl}$  0,9%) και η διόρθωση της υποκαλιαιμίας είναι αποτελεσματικά μέτρα στις συνήθεις αιτίες MA (γαστρικές απώλειες, διουρητικά). Στους ηλικιωμένους όμως, που παρουσιάζουν συχνά καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να μη γίνεται ανεκτή η χορήγηση φυσιολογικού ορού (κίνδυνος υπερφόρτωσης). Η χορήγηση ακεταζολαμίδης (αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης που παρεμποδίζει την επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο) είναι καλή λύση με την προϋπόθεση της ύπαρξης φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας και αποκατάστασης του ελλείματος του  $\text{K}^+$ . Σε ασθενείς με νεφρική νόσο, η μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  μπορεί να επιτευχθεί με την άμεση έναρξη θεραπειάς υποκατάστασης με αιμοκάθαρση.

### 4.3. Αναπνευστική οξέωση σε ηλικιωμένους

Η αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) χαρακτηρίζεται από αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  (υπερκαπνία), μείωση του pH και αντιρροπιστική αύξηση των  $\text{HCO}_3^-$  του πλάσματος. Για τη διατήρηση της  $\text{PaCO}_2$  σε φυσιολογικά επίπεδα (ευκαπνία), θα πρέπει η παραγωγή του  $\text{CO}_2$  στον οργανισμό να ισορροπεί την αποβολή του από τους πνεύμονες. Η συνθήκη αυτή περιγράφεται από την παρακάτω εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού:

$$\text{PaCO}_2 = k \times \text{VCO}_2 / \text{VA}$$

όπου  $\text{VCO}_2$  ο ρυθμός παραγωγής  $\text{CO}_2$ , VA ο κατά λεπτό κυψελιδικός αερισμός και k μία σταθερά ίση με 0,863.

Η ΑΟ είναι το αποτέλεσμα κάθε διαταραχής που παρεμποδίζει τον φυσιολογικό αερισμό των πνευμόνων. Διακρίνεται σε *οξεία*, όταν η διάρκειά της είναι έως 24 ώρες και *χρόνια*, όταν διαρκεί για μεγαλύτερο διάστημα. Τα κύρια ερεθίσματα της αναπνοής είναι η *υπερκαπνία* (αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ ) και η *υποξαιμία* (μείωση της  $\text{PaO}_2$ ). Η υπερκαπνία αποτελεί το κυριότερο ερέθισμα για την αύξηση του πνευμονικού αερισμού, αφού και οι πολύ μικρές αυξήσεις της  $\text{PaCO}_2$  άνω των 40 mmHg επιφέρουν σημαντικές αλλαγές στον αερισμό των πνευμόνων. Για κάθε αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 1 mmHg σε φυσιολογικά άτομα, ο αερισμός αυξάνει κατά 1-4 L/min. Οι μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  γίνονται αισθητές από κεντρικούς χημειούποδοχείς που βρίσκονται στο στέλεχος του εγκεφάλου. Η υποξαιμία προκαλεί σχετικά καθυστερημένη διέγερση των περιφερικών χημειούποδοχέων του καρωτιδικού σωματίου, όταν η  $\text{PaO}_2$  μειωθεί κάτω από 50-55 mmHg<sup>26,27</sup>.

*Μειωμένη αντίληψη της διαταραχής* Οι ηλικιωμένοι ασθενείς διαθέτουν *χημειούποδοχείς μειωμένης ευαισθησίας* ως προς την υπερκαπνία και υποξαιμία. Μία μειωμένη νευρική ώση προς τους αναπνευστικούς μύες, καθώς και η μειωμένη κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος, μπορούν να διαταράξουν την απάντηση των χημειούποδοχέων, ακόμη και σε απουσία άλλης παθολογίας. Η αναπνευστική απάντηση στην υποξαιμία μειώνεται κατά 51%, ενώ η απάντηση στην υπερκαπνία μειώνεται κατά 41% στους υγιείς άνδρες ηλικίας 64-73 ετών, σε σύγκριση με υγιείς άνδρες 22-30 ετών. Αυτή η μειωμένη αναπνευστική απάντηση στους ηλικιωμένους μπορεί να εκδηλωθεί ως μείωση των συμπτωμάτων, γεγονός που μπορεί να ερμηνευθεί ως απουσία παθολογίας<sup>32,33</sup>.

### 4.3.1. Αίτια αναπνευστικής οξέωσης σε ηλικιωμένους

Ο παθολογικός αερισμός μπορεί να είναι το αποτέλεσμα πολλών νόσων στους ηλικιωμένους. Συνοπτικά, τα σημαντικότερα αίτια πρόκλησης οξείας και χρόνιας ΑΟ σε ηλικιωμένους αναφέρονται στην εικόνα 3.

<p><b>Αναστολή λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου</b>          Οξεία: κατασταλτικά, οπιούχα, κατασταλτικά του ΚΝΣ, <i>μίξη φαρμάκων</i> και οιοπνεύματος          Χρόνια: σοβαρή παχυσαρκία (σύνδρομο Pickwick)</p>
<p><b>Διαταραχές αναπνευστικών μυών και θωρακικού τοιχώματος</b>          Οξεία: υπέρμετρη χορήγηση αμινογλυκοσιδών, σοβαρή υποκαλιαιμία ή υποφωσφαταιμία          Χρόνια: κυφοσκλίωση, κάκωση πνεύμονα-κατάγματα πλευρών, σοβαρή παχυσαρκία (σύνδρομο Pickwick)</p>
<p><b>Απόφραξη ανώτερων αναπνευστικών οδών (οξεία)</b>          Εισρόφηση (ξένων σωμάτων, γαστρικού περιεχομένου)</p>
<p><b>Διαταραχές ανταλλαγής αερίων</b>          Οξεία: βαριές <i>πνευμονικές λοιμώξεις</i>, οξύ πνευμονικό οίδημα          Χρόνια: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)</p>
<p><b>Άλλες αιτίες</b>          Αυξημένη παραγωγή CO<sub>2</sub> (πυρετός, σήψη, υπερδιατροφή), σοβαρή αναιμία</p>

**Εικόνα 3:** Σημαντικότερες αιτίες οξείας και χρόνιας ΑΟ σε ηλικιωμένους

Η επίπτωση των χρόνιων νόσων αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Η αλόγιστη χρήση φαρμάκων, ιδίως *ηρεμιστικών* και η *μίξη φαρμάκων και οιοπνεύματος*, αποτελούν τις συχνότερες αιτίες που οδηγούν σε μειωμένο αερισμό, μειώνοντας την ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου. Η μειωμένη ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων (Vital Capacity, VC), η ελάττωση του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου σε 1 sec (Forced Expiratory Volume, FEV<sub>1</sub>) καθώς και η μειωμένη ευενδοτότητα του θωρακικού κλωβού (κυφοσκλίωση, παχυσαρκία) που παρατηρούνται συχνά στους ηλικιωμένους, τους καθιστά πιο ευάλωτους στην εμφάνιση αναπνευστικών διαταραχών<sup>30</sup>.

Η αυξημένη επίπτωση της ΧΑΠ (χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα) στους ηλικιωμένους τους καθιστά ιδιαίτερα επιρρεπείς στις αναπνευστικές επιδράσεις των κατασταλτικών φαρμάκων, αλλά και στις λοιμώξεις. Η χρόνια βρογχίτιδα είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους (μακροχρόνια έκθεση στην περιβαλλοντική μόλυνση, μειωμένη βλεννοκροσσωτή κάθαρση, κάπνισμα). Η προοδευτική έκπτωση της αμυντικής ικανότητας των ηλικιωμένων ασθενών (διαδικασία γνωστή ως ανοσογήρανση), τους καθιστά πιο ευαίσθητους στις λοιμώξεις. Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν μεταβολές

στην κυτταρική και χυμική ανοσία, απώλεια της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των κυττάρων του ανοσοποιητικού, μειωμένη παραγωγή ειδικών κυτοκινών (λ.χ. IL-2), μειωμένη παραγωγή ανοσοσφαιρινών και μειωμένη απάντηση στα εμβόλια. Το ιστορικό καπνίσματος, η έκπτωση του αντανακλαστικού του βήχα και η αυξημένη πιθανότητα εισρόφησης, καθώς και ταυτόχρονα η παρουσία χρόνιων νοσημάτων (ΧΝΝ, ΧΑΠ, ΣΔ, καρδιακή ανεπάρκεια, κακοήθεις νεοπλασίες κ.ά) αποτελούν παράγοντες αυξημένου κινδύνου εμφάνισης *πνευμονίας* σε ηλικιωμένους.

*Συμππωματολογία-Διάγνωση* Στην τρίτη ηλικία, η αντιρροπιστική ικανότητα των νεφρών ως απάντηση στην προκαλούμενη ΑΟ είναι μειωμένη. Έτσι η συμππωματολογία, τόσο στην οξεία, όσο και στη χρόνια ΑΟ είναι περισσότερο έκδηλη. Η διαγνωστική προσέγγιση δεν διαφέρει από εκείνη που ακολουθούμε στους νεαρότερους ασθενείς.

*Θεραπεία* Η θεραπεία της ΑΟ και στους ηλικιωμένους, κατά κύριο λόγο στηρίζεται στη θεραπεία του υποκείμενου αιτίου που προκαλεί τη διαταραχή. Στην *οξεία ΑΟ* προέχει η *απελευθέρωση των αεροφόρων οδών* (αναρρόφηση, χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και κορτικοειδών ή ακόμη και ρινοτραχειακή διασωλήνωση σε βαριά υπερκαπνία και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου λ.χ. μετά από υπερβολική δόση ηρεμιστικών φαρμάκων). Η χορήγηση *μικρών δόσεων διττανθρακικών* (λ.χ.  $\text{NaHCO}_3$  σε δόση 50-100 mEq) θα πρέπει να περιορίζεται σε καταστάσεις με βαριά οξέωση ( $\text{pH} < 7,15$ ). Στους ηλικιωμένους θα πρέπει να γίνεται με φειδώ, διότι τα  $\text{HCO}_3^-$  εκτός του κινδύνου αύξησης παραγωγής του  $\text{CO}_2$ , μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και πνευμονικό οίδημα. Η *χορήγηση  $\text{O}_2$*  στην ΑΟ έχει στόχο τη διατήρηση της  $\text{PaCO}_2$  μεταξύ 60-65 mmHg και του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης περίπου 90% (παροχή στα 6 L/min με ρινικές κάνουλες ή μάσκα ventouri). *Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής* θα χρειαστεί σε σοβαρή υποξαιμία ή καταστολή του αναπνευστικού κέντρου, με ιδιαίτερη προσοχή (η  $\text{PaCO}_2$  να μην ελαττώνεται περισσότερο από 10 mmHg/ώρα, γιατί η απότομη αύξηση του pH ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών). Στη *χρόνια ΑΟ* δεν είναι σκόπιμη η προσπάθεια διόρθωσης της διαταραχής με χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$ . Η *αποφυγή χρήσης ηρεμιστικών και αντιϊσταμινικών φαρμάκων*, η *διακοπή καπνίσματος* και η *μείωση του σωματικού βάρους* αποτελούν τις βασικές οδηγίες. Σε ασθενείς με ΧΑΠ χορηγούνται *βρογχοδιασταλτικά, αποχρεμπτικά, κορτικοειδή* και όποτε χρειάζεται *αντιβίωση*. Στόχος θεραπείας εί-

να η διατήρηση ικανοποιητικής οξυγόνωσης και αερισμού των κυψελίδων. Εφαρμόζεται ο προληπτικός αντιγριπικός εμβολιασμός. Η *χορήγηση O<sub>2</sub>* θα πρέπει να γίνεται με χαμηλή ροή (παροχή έως 4 L/min με ρινικές κάνουλες ή μάσκα ventouri), επειδή υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης νάρκωσης από CO<sub>2</sub> (η υποξαιμία στις χρόνιες διαταραχές αποτελεί το μόνο ερέθισμα του αναπνευστικού κέντρου). *Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής* σε χρόνια ΑΟ θα χρειαστεί όταν εμφανιστεί παρόξυνση της υποκείμενης νόσου (λ.χ. λοίμωξη αναπνευστικού επί ιστορικού ΧΑΠ)<sup>26,27</sup>.

#### 4.4. Αναπνευστική αλκάλωση (AA) σε ηλικιωμένους

Η AA χαρακτηρίζεται από μείωση της PaCO<sub>2</sub> (υποκαπνία), αύξηση του pH και αντιρροπιστική μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> του πλάσματος. Η πρωτοπαθής διαταραχή είναι αποτέλεσμα κυψελιδικού υπεραερισμού, έτσι ώστε να αποβάλλεται από τον οργανισμό CO<sub>2</sub> παραπάνω από το ρυθμό της ημερήσιας παραγωγής του. Συνήθως δεν είναι επικίνδυνη για τη ζωή, η πτώση όμως της PaCO<sub>2</sub> σε επίπεδα μεταξύ 20-25 mmHg αποτελεί πολύ κακό προγνωστικό σημείο (θνητότητα έως 90% εάν PaCO<sub>2</sub> <15 mmHg)<sup>26,27</sup>.

##### 4.4.1 Αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης σε ηλικιωμένους

Οι συνήθεις αιτίες AA στους ηλικιωμένους φαίνονται στην εικόνα 4.

<p><b>Υποξαιμία ή ιστική υποξία</b>                      Υπόταση                      Σοβαρή αναιμία                      Πνευμονικό οίδημα                      Μειωμένη καρδιακή παροχή                      Εισρόφηση τροφής ή εμέτου</p>
<p><b>Διέγερση του αναπνευστικού κέντρου</b>                      Υστερία - Σύνδρομο υπεραερισμού                      Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)                      Πυρετός</p>
<p><b>Πνευμονικές νόσοι</b>                      Πνευμονική εμβολή</p>
<p><b>Διάφορα</b>                      Σηψαιμία από gram (-) βακτηρίδια                      Μηχανική υποστήριξη αναπνοής (λάθος τεχνικής)                      Δηλητηρίαση με σαλικυλικά (μικτή διαταραχή με MO)                      Δηλητηρίαση με CO                      Ηπατική ανεπάρκεια</p>

**Εικόνα 4:** Συνήθεις αιτίες AA σε ηλικιωμένους

Ένας από τους κύριους παράγοντες αύξησης της επίπτωσης της σήψης τα τελευταία έτη είναι η γήρανση του πληθυσμού. Η συννοσηρότητα που παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι, σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος, τους καθιστά την πιο ευάλωτη ομάδα πληθυσμού στη σήψη. Έτσι, αιφνίδια και ανεξήγητη ΑΑ σε ηλικιωμένο μπορεί να υποδηλώνει *σηψαιμία*. Ο υπεραερισμός αποτελεί πρόδρομο σύμπτωμα και παρουσιάζεται πριν την πτώση της ΑΠ, τον πυρετό και την εμφάνιση ΜΟ. Η πρώιμη αναγνώριση του συνδρόμου θα δώσει την ευκαιρία έγκαιρης έναρξης θεραπείας.

Ανεξήγητη επίσης εμφάνιση ΑΑ σε ηλικιωμένους που παρουσιάζονται με εμπύρετο, διαταραχές του ΚΝΣ, εικόνα σήψης, πνευμονικό οίδημα θα πρέπει να γείρει υπόνοια *δηλητηρίασης με σαλικυλικά*<sup>34,35</sup>. Η ασπιρίνη κατέχει την πρώτη θέση, από πλευράς συχνότητας δηλητηριάσεων, εξαιτίας της τεράστιας διάδοσης και χρήσης της μεταξύ των σαλικυλικών παραγώγων. *Οξεία δηλητηρίαση* από σαλικυλικά παρατηρείται σε δόσεις πάνω από 150 mg/kgΣΒ, ενώ σοβαρή τοξικότητα σε δόσεις 300-500 mg/kgΣΒ. Εμφανίζεται συνήθως σε νεαρά άτομα μετά από εκούσια λήψη, με στόχο την αυτοκτονία και καταλήγει σε μικτή διαταραχή της ΟΒΙ (ΜΟ με αυξημένο ΧΑ με συνύπαρξη ΑΑ). Η *χρόνια δηλητηρίαση από σαλικυλικά* παρατηρείται σε δόσεις 100 mg/kgΣΒ ημερησίως, συνήθως σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, υποπρωτεϊναιμία, ΧΝΝ και ηλικιωμένους. Η ένδειξη χορήγησης, τις περισσότερες φορές είναι η προφύλαξη από εμφάνιση θρομβώσεων επί συνυπάρξεως παραγόντων κινδύνου. Προκαλείται διέγερση του αναπνευστικού κέντρου, εμφάνιση υπεραερισμού, ταχύπνοιας και αυξημένης αποβολής CO<sub>2</sub> με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΑΑ. Ακολούθως, συσσώρευση γαλακτικού οξέος και κετονικών σωμάτων έχει ως αποτέλεσμα την ΜΟ (με αυξημένο ΧΑ). Οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ (σύγχυση, δυσαρθρία, ψευδαισθήσεις, σπασμοί και κώμα) προέχουν, ενώ μπορεί να εμφανιστεί πυρετός, επιγαστραλγία, έμετος, υποξία, υπόταση, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και θάνατος. Η επιμελής λήψη ιστορικού, η αξιολόγηση των αερίων αίματος, η μέτρηση επιπέδων σαλικυλικών στο πλάσμα, θα βοηθήσει στη διάγνωση. Τα μέτρα αντιμετώπισης της δηλητηρίασης περιλαμβάνουν τη βασική υποστήριξη, γαστρικές πλύσεις, χορήγηση ενεργού άνθρακα, διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, χορήγηση γλυκόζης σε ασθενείς με επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης (καθώς, για άγνωστο λόγο, μπορεί τα επίπεδα γλυκόζης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό [ENY] να είναι χαμηλά με

φυσιολογικά επίπεδα στο πλάσμα). Με την αλκαλοποίηση των ούρων (χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  με στόχο το pH ούρων  $>7,5$ ) ζπλασιάζεται η απέκκριση των σαλικυλικών γιατί παρεμποδίζεται η επαναρρόφησή τους, μέτρο που ίσως να μη χρειάζεται στην περίπτωση των ηλικιωμένων που εμφανίζουν ΑΑ. Αιμοκάθαρση θα χρειαστεί σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αντιμετώπιση, με υψηλά επίπεδα σαλικυλικών στο πλάσμα ( $>800 \text{ mg/L}$ ), επί ΟΝΒ ή με επιδείνωση γνωστής νεφρικής νόσου.

#### **4.5. Μικτές διαταραχές σε ηλικιωμένους**

Συχνές μικτές διαταραχές της ΟΒΙ που διαπιστώνονται στους ηλικιωμένους είναι:

- *ΜΑ και ΑΟ* Αποτελεί τη συχνότερη μικτή διαταραχή που διαπιστώνεται. Ηλικιωμένοι ασθενείς με ιστορικό *ΧΑΠ*, που λαμβάνουν παράλληλα *διουρητική αγωγή* (ή έχουν αφυδατωθεί από εμέτους)
- *Οξεία ΑΟ και χρόνια ΑΟ* Συχνά, ηλικιωμένοι ασθενείς με χρόνια ΑΟ εξαιτίας *ΧΑΠ*, παρουσιάζουν έντονη δύσπνοια και αιφνίδια μείωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας λόγω *λοίμωξης αναπνευστικού*
- *ΑΑ και ΜΟ με αυξημένο ΧΑ* Δηλητηρίαση με σαλικυλικά από χρόνια λήψη σαλικυλικών υπό συνήθεις θεραπευτικές δόσεις σε ηλικιωμένους.

### **5. Βιβλιογραφία**

1. Agarwal BN, Cabete FG. Renal acidification in elderly subjects. *Nephron* 1980; 26: 291-292.
2. Adler S, Lindeman RD, Yiengst MJ, Beard E, Shock NW. Effect of acute acid loading on urinary acid excretion by the aging human kidney. *J Lab Clin Med* 1968; 72: 278-289.
3. Hilton JG, Goodbody M, Kruesi OR. The effect of prolonged administration of ammonium chloride on the blood acid-base equilibrium of geriatric subjects. *J Am Geriatr Soc* 1995; 3: 697-703.
4. Prasad R, Kinsella JL, Sacktor B. Renal adaptation to metabolic acidosis in senescent rats. *Am J Physiol* 1988; 255: F1183-1190.
5. Shock NW, Yiengst MJ. Age changes in the acid-base equilibrium of the blood of males. *J Gerontol* 1950; 5: 1-4.



6. Frassetto LA, Morris Jr RC, Sebastian A. Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 1996; 271: F1114-F1122.
7. Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-age and elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 934-941.
8. Hardie JA, Morkve O, Ellingsen I. Effect of body position on arterial oxygen tensions in the elderly. *Respiration* 2002; 69: 123-128.
9. Hardie JA, Vollmer WM, Buist S, Ellingsen I, Morkve O. Reference values for arterial gases in the elderly. *Chest* 2004; 125: 2053-2060.
10. Alpern RJ. Trade-offs in the adaptation to acidosis. *Kidney Int* 1995; 47: 1205-1215.
11. Bushinsky DA, Frick KK. The effects of acid on bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 369-379.
12. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits nontestosterone and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: F442-F448.
13. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 875-885.
14. Tabatabai LS, Cummings SR, Tylavsky FA, et al. Arterialized venous bicarbonate is associated with lower bone mineral density and an increased rate of bone loss in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1343-1349.
15. Wesson DE, Simoni J, Broglio K, et al. Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases plasma levels of endothelin and aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F830-F837.
16. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126: 753-767.
17. Taddei S, Nami R, Bruno RM, et al. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 615-620.
18. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. Association of serum bicarbonate levels with gait speed and quadriceps strength in older adults. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 29-38.
19. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. Lower serum bicarbonate and a higher anion gap are associated with lower cardiorespiratory

fitness in young adults. *Kidney Int* 2012; 81: 1033-1042.

20. Bailey JL. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; 96: S15-S23.

21. Buerkert J, Martin D, Trigg D, Simon E. Effect of reduced renal mass on ammonium handling and net acid formation by the superficial and juxtamedullary nephron of the rat. *J Clin Invest* 1983; 71: 1661-1675.

22. Dobre M, Rahman M, Hostetter TH. Current status of bicarbonate in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 515-523.

23. Driver TH, Shlipak MG, Katz R, et al. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 534-541.

24. Goldenstein L, Driver TH, Fried LF, et al. Serum bicarbonate concentrations and kidney disease progression in community-living elders: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 542-549.

25. Witham MD, Lamb EJ. Should chronic metabolic acidosis be treated in older people with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1796-1802.

26. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology* 2013; 4<sup>th</sup> edition.

27. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας 2006; 2<sup>η</sup> έκδοση.

28. O'Connell JE, Colledge NR. Type IV renal tubular acidosis and spironolactone therapy in the elderly. *Postgrad Med J* 1993; 69: 887-889.

29. Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, et al. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1558-1564.

30. Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE, et al. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1481-1484.

31. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000; 319: 10-24.

32. Merck Manual of Geriatrics, Eds.: M.H Beers, R. Berkow, MSD Labs, Merck & Co. Inc., Rahway, N.J., 2000.

33. Sorenson MH. Blood-gas analysis in the elderly patient. *The Jour-*

nal of Respiratory Care Practitioners, February 2006.

34. Durnas C, Cusack BJ. Salicylate intoxication in the elderly. Recognition and recommendations on how to prevent it. *Drugs Aging* 1992; 2: 20-34.

35. Su Y-C, Chao C-C, et al. Age as a predisposing factor of respiratory alkalosis in accidental carbon monoxide poisoning. *Journal of Acute Medicine* 2012; 31-35.

## Ερωτήσεις

### 1. Η ήπια χρόνια μεταβολική οξέωση των ηλικιωμένων σχετίζεται με:

- α) Μείωση του κινδύνου καταγμάτων και αύξηση της μυϊκής μάζας;
- β) Μείωση των επιπέδων ενδοθελίνης και αλδοστερόνης;
- γ) Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας;
- δ) Βελτίωση της φυσικής κατάστασης;

### 2. Συνήθεις αιτίες μεταβολικής οξέωσης σε ηλικιωμένους αποτελούν όλα εκτός από ένα:

- α) Δηλητηρίαση με σαλικυλικά (εμφανιζόμενη μικτή διαταραχή AA);
- β) Σακχαρώδης διαβήτης;
- γ) Λήψη κάποιου καλιοσυντηρητικού διουρητικού;
- δ) Λήψη διουρητικού της αγκύλης;

### 3. Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν:

- α) Χημειούποδοχείς αυξημένης ευαισθησίας ως προς την υπερκαπνία και υποξαιμία;
- β) Αύξηση της  $PaO_2$ ;
- γ) Μείωση των επιπέδων των  $HCO_3^-$  (εντός των φυσιολογικών ορίων);
- δ) Αύξηση του pH με την πάροδο της ηλικίας;

### 4. Αιτίες χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης σε ηλικιωμένους αποτελούν:

- α) Πνευμονία;
- β) Χρόνια βρογχίτιδα;
- γ) Ιστορικό λήψης κατασταλτικών του ΚΝΣ;
- δ) Εισρόφηση ξένου σώματος;

**5. Ασθενής ηλικίας 85 ετών με πυρετό και δύσπνοια, παρουσιάζει την εξής εικόνα στα αέρια αίματος:**

***pH* 7,52**

***PCO<sub>2</sub>* 20 mmHg**

***HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>* 16 mmol/L**

***Η πιθανή διάγνωση ήταν:***

*α) Πνευμονία;*

*β) Δηλητηρίαση από σαλικυλικά;*

*γ) Σηψαιμία;*

**Απαντήσεις**

1. γ

2. δ

3. γ

4. β

5. γ

# Θεραπεία της οξείας μεταβολικής οξέωσης (Παθοφυσιολογική προσέγγιση)

**Ευστράτιος Κασιμάτης,**  
Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ Νεφρολογικής Κλινικής ΑΠΘ,  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ορισμός-Βασικές αρχές
3. Παθοφυσιολογική προσέγγιση
4. Θεραπεία
5. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η οξεία μεταβολική οξέωση είναι συνήθης σε νοσηλεύομενους ασθενείς, με τη συχνότητα και τη βαρύτητά της να αυξάνεται σε όσους αντιμετωπίζονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας

- Η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να εστιάζει στις υποκείμενες νόσους και να περιλαμβάνει ειδικά μέτρα αντιμετώπισής τους. Όμως σε κάθε περίπτωση είναι απαραίτητη η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας και του δραστικού ενδαγγειακού όγκου, έτσι ώστε το ρυθμιστικό σύστημα των διττανθρακικών ( $\text{HCO}_3^-$ ) να είναι αποτελεσματικό ως προς τη ρύθμιση του pH, τόσο στον εξωκυττάριο, όσο και στον ενδοκυττάριο χώρο

- Η ενδοκυττάρια οξέωση και η προσπάθεια των κυττάρων να αποβάλλουν την περίσσεια των  $\text{H}^+$  δημιουργεί επιπλοκές, κυρίως από το καρδιοαγγειακό σύστημα, που σε περιπτώσεις βαριάς οξείας μεταβολικής οξέωσης, οδηγούν σε αυξημένη σχετική νοσηρότητα και θνητότητα. Η εξωγενής θεραπευτική χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  στις περιπτώσεις αυτές, μολονότι αυξάνει το pH του αίματος, συνήθως δεν βελτιώνει αντίστοιχα το ενδοκυττάριο pH, ώστε να ελαττώσει τη συχνότητα των επιπλοκών αυτών

## 1. Εισαγωγή

Η οξεία μεταβολική οξέωση είναι συνήθης σε ασθενείς που νοσηλεύονται με σοβαρά προβλήματα και απαντάται στην πλειοψηφία των νοσηλευόμενων σε μονάδες εντατικής θεραπείας<sup>(1)</sup>. Όταν η σχετική οξέωση είναι βαριά, σχετίζεται με δυσμενή κλινική πρόγνωση. Στις περισσότερες από τις βαριές οξείες μεταβολικές οξεώσεις, το χάσμα ανιόντων είναι αυξημένο

και αφορούν περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης και διαβητικής κετοξέωσης, με σαφώς μεγαλύτερη θνητότητα από την αντίστοιχη της υπερχλωραιμικής οξέωσης<sup>(2)</sup>. Οι αιτίες της οξείας μεταβολικής οξέωσης είναι ποικίλες και η ακριβής διάγνυσή τους αποτελεί προϋπόθεση για την εφαρμογή ειδικής, αιτιολογικής θεραπείας. Σε διαφορετικά όμως μοντέλα πρόκλησης οξείας μεταβολικής οξέωσης σε πειραματόζωα, έχει δειχτεί ότι η βαρύτητα της προκαλούμενης οξέωσης, ανεξάρτητα από το μηχανισμό πρόκλησής της, επιδρά δυσμενώς στο καρδιαγγειακό σύστημα και στη σχετική θνητότητα<sup>(3)</sup>. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην εφαρμογή θεραπευτικών προσεγγίσεων που βασίζονται στη χορήγηση ρυθμιστικών διαλυμάτων βάσεων, με στόχο την αύξηση του pH και των  $\text{HCO}_3^-$  σε ασφαλή επίπεδα στο αίμα των ασθενών με βαριά οξέωση. Στο σύνολο των παραπάνω περιπτώσεων το χορηγούμενο διάλυμα είναι υπέρτονο  $\text{NaHCO}_3$  και οι ενδείξεις χορήγησής του αποτελούν ένα από τα πιο αμφισβητούμενα θέματα στην επείγουσα και εντατική θεραπευτική.

## 2. Ορισμός-Βασικές αρχές

Η οξεία μεταβολική οξέωση ορίζεται ως η διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας στην οποία η ελάττωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  είναι η αρχική διεργασία που τείνει να αυξήσει την οξύτητα του αίματος, μέσα σε χρονικό διάστημα από λεπτά της ώρας έως και λίγες ημέρες. Το χρονικό αυτό πλαίσιο την διαφοροποιεί από τη χρόνια μεταβολική οξέωση που διαρκεί από εβδομάδες έως και έτη. Για την εκτίμηση της βαρύτητάς της έχει προταθεί η κατάταξη των ασθενών σε τρεις κατηγορίες που ορίζονται συμβατικά ανάλογα με την τιμή του pH. Έτσι διακρίνεται σε ήπια ( $\text{pH}=7,30-7,36$ ), μέτρια ( $\text{pH}=7,20-7,29$ ) και βαριά ( $\text{pH}<7,20$ ) μεταβολική οξέωση<sup>(4)</sup>. Εφόσον υπάρχει η κατάλληλη, αντιρροπιστική υπέρπνοια, οι παραπάνω τιμές του pH αντιστοιχούν σε τιμές  $\text{HCO}_3^->20$  mmol/l στην ήπια, 10-19 mmol/l στη μέτρια και  $<10$  mmol/l στη βαριά οξέωση.

Η φυσιολογική αναπνευστική αντιρρόπηση προκαλεί, στις πρώτες 8 ώρες, μία ελάττωση της  $\text{PaCO}_2$  κατά 0,85 mmHg για κάθε 1 mmol/l μείωσης της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$ <sup>(5)</sup> και μετά τις 24 ώρες η αντίστοιχη σχέση αυξάνεται έως και τα 1,2 mmHg. Οι τιμές αυτές αφορούν τη μερική πίεση του  $\text{CO}_2$  στο αρτηριακό αίμα ( $\text{PaCO}_2$ ) και αντιπροσωπεύουν τις ανώτερες τιμές της  $\text{PCO}_2$  στα υγρά του διάμεσου εξωκυττάριου χώρου,

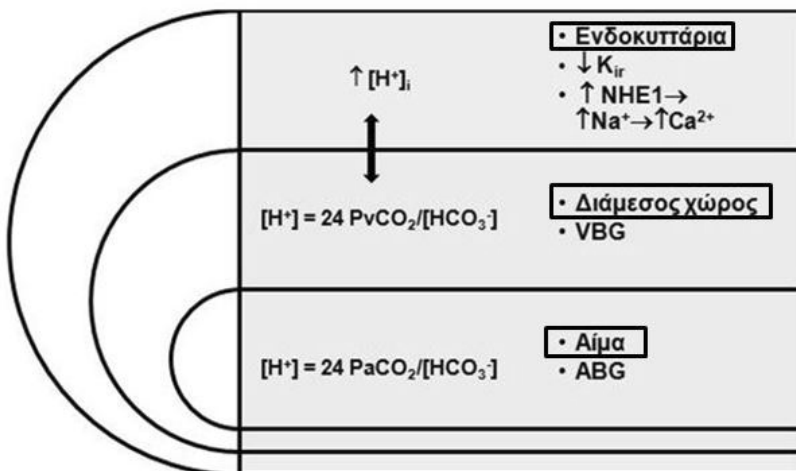
που αντιστοιχούν καλύτερα στο ενδοκυττάριο  $\text{CO}_2$  και συνεπώς στην ενδοκυττάρια οξέωση. Σε σταθερή κατανάλωση  $\text{O}_2$  και παραγωγή  $\text{CO}_2$  από τους ιστούς και τα όργανα του οργανισμού, η  $\text{PCO}_2$  αυξάνεται στα υγρά του διάμεσου χώρου και στα αντίστοιχα τριχοειδή όταν ο δραστηκός ενδαγγειακός όγκος είναι ελαττωμένος, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις υπογκαιμίας ή καρδιακής ανεπάρκειας. Στις συνθήκες αυτές η αποτελεσματικότητα της αναπνευστικής αντιρρόπησης και γενικότερα του ρυθμιστικού συστήματος των διπτανθρακικών, φαίνεται καλύτερα από τις τιμές του  $\text{PvCO}_2$  που μετράται σε δείγμα αίματος από κεντρικές φλέβες των άκρων ή μικτού φλεβικού αίματος. Διαφορά  $\text{PvCO}_2$ - $\text{PaCO}_2$  μεγαλύτερη των 10 mmHg είναι ενδεικτική χαμηλής ροής αίματος στα τριχοειδή των ιστών και ενδοκυττάριας οξέωσης που μπορεί να μεταβάλλει το φορτίο, τη διαμόρφωση και πιθανά τη λειτουργία κρίσιμων ενδοκυττάρων πρωτεϊνών<sup>(6)</sup>.

### 3. Παθοφυσιολογική προσέγγιση

Η οξεία μεταβολική οξέωση μπορεί να διακριθεί, ανάλογα με το χάσμα των ανιόντων, σε υπερχλωραιμική και σε αυξημένου χάσματος. Κυριότερη αιτία της υπερχλωραιμικής οξέωσης είναι οι απώλειες  $\text{NaHCO}_3$  και  $\text{KHCO}_3$  που μπορεί να είναι άμεσες από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως στην περίπτωση διάρροιών ή έμμεσες από τους νεφρούς, όπως στην περίπτωση της απώλειας  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  με κετόνες στην αρχική φάση της διαβητικής κετοξέωσης με καλή νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν ιδιαίτερα μειωμένο τον εξωκυττάριο όγκο τους, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$  να μην είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Για τον ίδιο όμως λόγο έχουν μειωμένη την ιστική αιμάτωση, αυξημένη την  $\text{PvCO}_2$  και εμφανίζουν επίταση της ενδοκυττάριας οξέωσης, ανεξάρτητα της αναπνευστικής αντιρρόπησης από τους πνεύμονες. Πολλές φορές, για την αιμοδυναμική σταθεροποίηση των ασθενών αυτών, χορηγούνται ταχέως μεγάλες ποσότητες φυσιολογικού ορού, που καθιστούν εμφανή τη σοβαρότητα της υπερχλωραιμικής οξέωσης. Οι κυριότερες αιτίες της οξέωσης με αυξημένο χάσμα από προστιθέμενα ανιόντα είναι η γαλακτική οξέωση, η διαβητική κετοξέωση και σπανιότερα οι δηλητηριάσεις με μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη και σαλικυλικά. Σε αρκετές και από αυτές τις περιπτώσεις, όπως στη γαλακτική οξέωση από ιστική υποξία και στη διαβητική κετοξέωση μετά από μεγάλες απώλειες λόγω ωσμωτικής διούρησης, ελαττώνεται η αιμάτωση των ιστών

και αυξάνει η  $P_vCO_2$ , με ιδιαίτερα χαμηλές τιμές ενδοκυττάριου pH.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει την επίδραση της οξέωσης σε κυτταρικό επίπεδο<sup>(3)</sup>. Ειδικότερα αναφέρονται ελάττωση της σύνδεσης της ινσουλίνης με τους κυτταρικούς της υποδοχείς, μείωση της καρδιακής παροχής σε pH μικρότερο του 7,20 παρά την αυξημένη παρουσία κατεχολαμινών και μείωση των περιφερικών αρτηριακών αντιστάσεων με αποτέλεσμα πτώση της αρτηριακής πίεσης, καθώς και αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών. Ορισμένες από τις δυσμενείς αυτές επιπτώσεις έχουν αποδοθεί στην ανασταλτική δράση της ενδοκυττάριας οξέωσης σε διαύλους καλίου που εξαρτώνται από το pH όπως οι  $K_{ir}$ <sup>(4)</sup>. Ιδιαίτερη σημασία φαίνεται να έχει ο NHE1 ( $Na^+-H^+$ -αντιμεταφορέας), ο οποίος φυσιολογικά ενεργοποιείται από την ενδοκυττάρια οξέωση για να μεταφέρει  $H^+$  έξω από το κύτταρο. Σε περιπτώσεις σοβαρής ενδοκυττάριας οξέωσης καταστέλλεται η δράση της 6-φωσφοφρουκτοκινάσης και η μεταβολική οδός της γλυκόλυσης, με αποτέλεσμα την προσωρινή ελάττωση της δράσης της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης, ειδικά σε οξείες καταστάσεις. Η μείωση αυτή της απομάκρυνσης  $Na^+$  σε συνδυασμό με την αυξημένη δραστηριότητα του NHE1 οδηγεί σε ενδοκυττάρια συσσώρευση  $Na^+$ , αναστολή του  $Na^+-Ca^{2+}$ -αντιμεταφορέα και τελικά σε βλαπτική αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου<sup>(7)</sup> (Εικ. 1).



**Εικόνα 1:** Κυτταρική βλάβη σε μεταβολική οξέωση [ $PaCO_2=PCO_2$  στο αρτηριακό αίμα,  $ABG=$ Αέρια αρτηριακού αίματος,  $P_vCO_2=PCO_2$  στο φλεβικό αίμα,  $VBG=$ Αέρια φλεβικού αίματος,  $[H^+]_i=$ Ενδοκυττάρια  $[H^+]$ ,  $K_{ir}=$ Inward-rectifier διάυλοι καλίου,  $NHE1=Na^+-H^+$ -αντιμεταφορέας 1]



Επιπρόσθετα η οξέωση φαίνεται να επιδρά στην ανοσιακή απάντηση επάγοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μακροφάγα και επηρεάζοντας τη λειτουργικότητα των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων. Η επίπτωση αυτή της οξέωσης διαμεσολαβείται από το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα NF-Kb και είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι η φαρμακευτική καταστολή του NHE1 οδηγεί σε καταστολή και του NF-Kb<sup>(8)</sup>.

Η βαριά μεταβολική οξέωση σε ασθενείς έχει σχετιστεί με υπόταση και με αύξηση του φλεβικού τόνου που προκαλεί κεντρική ανακατανομή του όγκου αίματος και σε συνδυασμό με την ελάττωση της συσταλτικότητας της καρδιάς, προδιαθέτει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η επιπλοκή αυτή έχει παρατηρηθεί σε υπογκαιμικούς ασθενείς με οξεία υπερχλωραιμική οξέωση λόγω διαρροιών, που επιδεινώθηκε όταν επιχειρήθηκε η ταχεία έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου με φυσιολογικό ορό<sup>(9)</sup>. Με βάση τα παραπάνω κλινικά και πειραματικά δεδομένα θεωρείται εύλογος ο θεραπευτικός στόχος της διατήρησης του pH σε επίπεδα μεγαλύτερα του 7,20. Επειδή όμως ο κύριος στόχος είναι η αποφυγή της βαριάς ενδοκυττάριας οξέωσης, θα πρέπει συγχρόνως να λαμβάνεται μέριμνα ώστε η PnCO<sub>2</sub>, που αντιστοιχεί καλύτερα στην PCO<sub>2</sub> των τριχοειδών και των υγρών του διάμεσου χώρου που περιβάλλει τα κύτταρα, να μη διαφέρει πολύ από την PaCO<sub>2</sub> που εξασφαλίζει η αναπνευστική αντιρρόπηση. Στο πλαίσιο αυτό η χορήγηση διπτανθρακικών, που αποτελεί τη βάση της μη ειδικής θεραπείας της μεταβολικής οξέωσης, μπορεί να εξασφαλίσει το στόχο της επιθυμητής αύξησης του pH, ενέχει όμως συγχρόνως τον κίνδυνο ακόμη και επίτασης της ενδοκυττάριας οξέωσης, αν το παραγόμενο από το μεταβολισμό τους CO<sub>2</sub> δεν αποβληθεί αποτελεσματικά από την αναπνευστική οδό και αντίθετα διαχυθεί στα κύτταρα.

#### 4. Θεραπεία

Ειδική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται σε κάθε περίπτωση οξείας μεταβολικής οξέωσης, όταν αυτό είναι δυνατό. Έτσι η ειδική θεραπεία μπορεί να αφορά τη χορήγηση ινσουλίνης σε διαβητική κετοξέωση, φομεπιζόλης σε συνδυασμό με αιμοκάθαρση σε δηλητηρίαση από τοξικές αλκοόλες ή ευρέος φάσματος αντιβιοτική κάλυψη σε γαλακτική οξέωση από σήψη. Σε κάθε περίπτωση σημαντικότερη είναι η υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας και του δραστικού ενδαγγειακού όγκου, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η αναπνευστική αντιρρόπηση και να απομακρύνεται από τους ιστούς

το παραγόμενο CO<sub>2</sub>. Σε περιπτώσεις μικτών οξέωσεων ο ελεγχόμενος υπεραερισμός μπορεί να αντιμετωπίσει την αναπνευστική οξέωση και θεωρητικά βελτιώνει και την ενδοκυττάρια οξέωση. Όταν η αιτία της μεταβολικής οξέωσης είναι η σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η εξωνεφρική κάθαρση μπορεί να την αντιμετωπίσει αποτελεσματικά.

Σε περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής που απαιτείται καρδιοαναπνευστική ανάνηψη, η υποξική γαλακτική οξέωση συνοδεύεται συνήθως από υπερκαπνία. Η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας δεν έδειξε θετική επίδραση της χορήγησης NaHCO<sub>3</sub> ως προς την επιβίωση και η αντίστοιχη ένδειξη έχει αποσυρθεί από τις κατευθυντήριες οδηγίες της εξειδικευμένης καρδιακής υποστήριξης<sup>(10)</sup>. Στη διαβητική κετοξέωση η χορήγηση NaHCO<sub>3</sub> σε παιδιά έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος. Γενικότερα, μελέτες που έγιναν παλαιότερα δεν έδειξαν θετικά αποτελέσματα, ως προς τους δείκτες ανταπόκρισης στην αγωγή. Ακόμη και σε ασθενείς που παρουσιάζονται με pH<7,0, η χορήγηση διττανθρακικών δεν έδειξε να συντομεύει τον χρόνο αποκατάστασης της οξεοβασικής ισορροπίας και της παραμονής στο νοσοκομείο<sup>(11)</sup>. Τα δεδομένα αυτά έχουν οδηγήσει την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία σε αναθεώρηση της τιμής του pH, κάτω από το οποίο συστήνεται η χορήγηση NaHCO<sub>3</sub>, από το 7 στο 6,9<sup>(12)</sup>. Σε κάθε περίπτωση το NaHCO<sub>3</sub> θα πρέπει να χορηγείται ως ισοοσμωτικό διάλυμα, μαζί με κάλιο, ώστε να αποφεύγονται οι επιπλοκές της υπεροσμωτικότητας και σε βραδεία έγχυση (<1 mEq/kgΣΒ), ώστε να προλαμβάνεται η συσσώρευση του CO<sub>2</sub> από το μεταβολισμό των διττανθρακικών. Η ποσότητα των χορηγούμενων διττανθρακικών καθορίζεται ως το γινόμενο του όγκου κατανομής τους και της διαφοράς της τιμής των διττανθρακικών από τον στόχο των 10 mmol/l. Ο όγκος κατανομής διαφέρει ανάλογα με τη συγκέντρωσή τους και δίνεται από τη σχέση  $[0,4 + (2,6/[HCO_3^-])] \times \text{Βάρος Σώματος}$ . Όπως και σε κάθε περίπτωση οξείας μεταβολικής οξέωσης με αυξημένο χάσμα ανιόντων, η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει στο μεταβολισμό των ανιόντων σε διττανθρακικά, ξεπερνώντας τον θεραπευτικό στόχο που είχε τεθεί και αυξάνοντας τους κινδύνους που σχετίζονται με την ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου.

Η γαλακτική οξέωση, ιδιαίτερα στα πλαίσια σήψης, είναι συχνή αιτία βαριάς οξείας μεταβολικής οξέωσης και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την ένδειξη της χορήγησης διττανθρακικών, που ενισχύονται από την έλλειψη αξιόπιστων δεδομένων από καλά σχεδιασμένες κλινικές

μελέτες. Θεωρητικά, η ανασταλτική δράση της βαριάς μεταβολικής οξέωσης στη γλυκόλυση είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική σε συνθήκες αναερόβιας γλυκόλυσης και θα δικαιολογούσε την προσπάθεια αύξησης των  $\text{HCO}_3^-$  από πολύ χαμηλές τιμές<sup>(13)</sup>. Πρόσφατη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, με μεγάλο αριθμό ασθενών με βαριά οξυαιμία<sup>(14)</sup>, απέτυχε να δείξει όφελος από τη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  ως προς την επιβίωση των ασθενών μετά από 4 εβδομάδες, εκτός από την υποομάδα των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη, όπου η μείωση της σχετικής θνητότητας συνοδεύτηκε και από την ελάττωση των αναγκών σε εξωνεφρική κάθαρση. Μεγαλύτερη συναίνεση φαίνεται να εξασφαλίζεται ως προς τη θεραπευτική χορήγηση διπτανθρακικών στις υπερχλωραιμικές οξέώσεις, όπου η προσθήκη νέων διπτανθρακικών εξαρτάται αποκλειστικά από τη νεφρική λειτουργία. Σε πολλές όμως περιπτώσεις βαριάς υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης με υπογκαιμία, η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη και η χορήγηση διαλυμάτων με υψηλή συγκέντρωση χλωρίου θεωρείται ότι προκαλεί αγγειοσύσπαση και μειώνει τη σπειραματική διήθηση<sup>(15)</sup>. Και σ' αυτές όμως τις περιπτώσεις, ισχύουν οι γενικές αρχές χορήγησης του  $\text{NaHCO}_3$ , καθώς έχειδειχτεί ότι αυξάνεται η παραγωγή  $\text{CO}_2$  και οι ανάγκες σε αερισμό.

Με δεδομένο το μειονέκτημα του  $\text{NaHCO}_3$  ως προς την επαγωγή του  $\text{CO}_2$ , έχουν γίνει προσπάθειες εισαγωγής στη θεραπευτική άλλων εναλλακτικών βάσεων. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η ασθενής βάση THAM που ουσιαστικά καταναλώνει τα  $\text{H}^+$  μέσω αμινομάδας. Αργότερα χρησιμοποιήθηκε το Carbicarb που ήταν μίγμα  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  και  $\text{NaHCO}_3$ . Τα σκευάσματα αυτά δεν διατίθενται σήμερα για κλινική χρήση, διατηρείται όμως το ερευνητικό ενδιαφέρον για τη χρήση ανάλογων διαλυμάτων βάσεων, όπως τα ελαττωμένης ωσμωτικότητας, μικτά διαλύματα ασθενέστερων και ισχυρότερων βάσεων<sup>(16)</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ενδεχόμενη θεραπευτική αναστολή του NHE1. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  μαζί με τον εκλεκτικό αναστολέα του NHE1 σαμπιπορίδη, ήταν αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της οξείας γαλακτικής οξέωσης, με βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και πρόληψη της προφλεγμονώδους ανοσιακής απάντησης που συνοδεύει την οξέωση<sup>(8)</sup>. Καθώς η αναστολή του NHE1 είναι κυτταροπροστατευτική, αλλά δεν συμβάλει άμεσα στην ελάττωση της ενδοκυττάριας οξύτητας, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση της ασφάλειας χρήσης παρόμοιων σκευασμάτων, καθώς και για την βέλτιστη χρονική στιγμή χορήγησης τους.

## 5. Βιβλιογραφία

1. 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; 10(1): R22.
2. Brill SA, Stewart TR, Brundage SI, Schreiber MA. Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. *Shock* 2002; 17(6): 459-462.
3. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(5): 274-285.
4. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(10): 589-601.
5. Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, Hulter HN, Krapf R. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1589-1596.
6. Halperin ML, Kamel KS. Some observations on the clinical approach to metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(6): 894-897.
7. Wu D, Kraut JA. Role of NHE1 in the cellular dysfunction of acute metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2014; 40(1): 36-42.
8. Lin X, More AS, Kraut JA, Wu D. Interaction of sodium bicarbonate and Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-exchanger inhibition in the treatment of acute metabolic acidosis in pigs. *Crit Care Med* 2015; 43(6): e160-e169.
9. Harvey RM, Enson Y, Lewis ML, Greenough WB, Ally KM, Panno RA. Hemodynamic studies on cholera: Effects of hypovolemia and acidosis. *Circulation* 1968; 37: 709-728.
10. Adeva-Andany MM, Fernández-Fernández C, Mouriño-Bayolo D, Castro-Quintela E, Domínguez-Montero A. Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis. *Scientific World Journal* 2014; 627-673.
11. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2013; 47(7-8): 970-975.
12. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335-1343.
13. Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Halperin FA, Kamel KS. Rationale for the use of sodium bicarbonate in a patient with lactic acidosis due to a

poor cardiac output. Nephron 1994; 66(3): 258-261.

14. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. BICAR-ICU Study Group. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. Lancet 2018; 392: 31-40.

15. Kraut JA, Kurtz I. Treatment of acute non-anion gap metabolic acidosis. Clin Kidney J 2015; 8(1): 93-99.

16. Mason TG, Kraut JA. Treatment of acidified blood using reduced osmolality mixed-base solutions. Front Physiol 2016; 7: 625. doi:10.3389/fphys.2016.00625.

## Ερωτήσεις

**1. Για την εκτίμηση της ενδοκυττάριας οξέωσης είναι προτιμότερη:**

- α)  $H\ PaCO_2$ ;
- β) Το χάσμα ανιόντων;
- γ)  $H\ PvCO_2$ ;
- δ) Ο  $SaO_2$  στο φλεβικό αίμα;

**2. Σε υπερχλωραιμική οξέωση από απώλεια διττανθρακικών και σοβαρή υπογκαιμία, η έγκαιρη χορήγηση ισότονου ορού NaCl:**

- α) Ελαττώνει τη διαφορά  $PvCO_2-PaCO_2$ ;
- β) Επιτείνει την υπερχλωραιμική οξέωση;
- γ) Μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**3. Σε οξεία μεταβολική οξέωση παρατηρείται:**

- α) Αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη;
- β) Αναστολή της γλυκόλυσης;
- γ) Αναστολή της αμμωνιογέννεσης;
- δ) Αύξηση της δραστηριότητας της  $Na^+-K^+-ATPάσης$ ;

**4. Σε περίπτωση σοβαρής οξείας μεταβολικής οξέωσης όταν αποφασίζεται η χορήγηση διττανθρακικών θα πρέπει:**

- α) Να χρησιμοποιείται υπέρτονο διάλυμα για την αποφυγή της υπερυδάτωσης;

- β) Να χορηγούνται γρήγορα με στόχο την αρχική σταθεροποίηση του ασθενή;
- γ) Να στοχεύουν σε συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  10 mmol/l;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**5. Η χορήγηση αναστολέων του NHE1 σε σοβαρή οξεία μεταβολική οξέωση θα μπορούσε να έχει θεραπευτική δράση επειδή:**

- α) Αυξάνει το ενδοκυττάριο pH;
- β) Ελαττώνει το ενδοκυττάριο ασβέστιο;
- γ) Ενεργοποιεί τους Kir διαύλους καλίου;
- δ) Αυξάνει τη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$ ;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. δ
- 3. β
- 4. γ
- 5. β

# Παθοφυσιολογία, σημειολογία και αντιμετώπιση της αναπνευστικής αλκάλωσης

**Μαρία Τσιάτσιου,**  
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, ΓΝ Χαλκιδικής

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Παθοφυσιολογία
  - 2.1. Παθοφυσιολογία της οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης
  - 2.2. Παθοφυσιολογία της χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης
  - 2.3. Κεντρικοί και περιφερικοί χημειούποδοχοίς
  - 2.4. Αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης
    - 2.4.1. Υποξαιμία
    - 2.4.2. Πνευμονική νόσος
    - 2.4.3. Άμεση ενεργοποίηση του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη
    - 2.4.4. Μηχανικός αερισμός
    - 2.4.5. Μειωμένη παραγωγή CO<sub>2</sub>
    - 2.4.6. Εξωπνευμονική απομάκρυνση CO<sub>2</sub>
    - 2.4.7. Ψευδοαναπνευστική αλκάλωση
3. Κλινική εικόνα
  - 3.1. Κλινικά ευρήματα
  - 3.2. Διάγνωση
4. Θεραπεία
5. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Αναπνευστική αλκάλωση είναι η κλινική διαταραχή που τείνει να ελαττώσει τη συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου (H<sup>+</sup>) στο εξωκυττάριο υγρό, να αυξήσει δηλαδή το pH του αίματος, διαμέσου πρωτοπαθούς μείωσης της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα - CO<sub>2</sub> [PCO<sub>2</sub>]. Η συγκέντρωση των διπτανθρακικών HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> παρουσιάζει δευτεροπαθώς τάση για μείωση

- Σε οξεία αναπνευστική αλκάλωση τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> εξουδετερώνονται μερικώς μετά από αντίδραση με H<sup>+</sup>, τα οποία προέρχονται από ενδοκυττάρια ρυθμιστικά διαλύματα

- Σε χρόνια αναπνευστική αλκάλωση στην αντιρρόπηση συμμετέχουν οι νεφροί, με μείωση της απέκκρισης αμμωνίου (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), κατακράτηση H<sup>+</sup> και αύξηση της απέκκρισης HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

- Τα αποτελέσματα των δευτεροπαθών αντιδράσεων - αντιρροπήσεων είναι η επαφρορά του pH προς τα φυσιολογικά όρια

- Η αναπνοή ελέγχεται από τους κεντρικούς χημειούποδοχείς στο εγκεφαλικό στέλεχος και τους περιφερικούς χημειούποδοχείς στα αορτικά και καρωτιδικά σωματίδια. Οι χημειούποδοχείς αντιλαμβάνονται μεταβολές της συγκέντρωσης  $H^+$  και της  $PCO_2$ , ενώ οι περιφερικοί χημειούποδοχείς αντιδρούν και σε μεταβολή της  $PO_2$

- Ο πρωτοπαθής υπεραερισμός, που καταλήγει σε αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να προκληθεί από υποξαιμία ή αναιμία, μείωση του εγκεφαλικού pH ή από άλλες καταστάσεις που διεγείρουν την αναπνοή, όπως από πόνο και άγχος ή από διέγερση μηχανικών υποδοχέων του αναπνευστικού συστήματος ή απευθείας από διέγερση του αναπνευστικού κέντρου

- Η σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα και τη διάρκειά της. Συνοδεύεται συνήθως από τα συμπτώματα της υποκείμενης νόσου

- Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, παραισθησίες, τετανία, αρρυθμίες, ενώ από τα εργαστηριακά παρατηρείται υποφωσφαταιμία, υποκαλιαιμία και υπασβεστιαίμία

- Η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης στηρίζεται στην αξιολόγηση των αερίων αίματος, στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση και στις παρακλινικές εξετάσεις, με σκοπό την ανεύρεση της υποκείμενης νόσου

- Συχνότερες αιτίες ανεξήγητης αναπνευστικής αλκάλωσης είναι η χρόνια πνευμονική θρομβοεμβολική νόσος και ο ψυχογενής υπεραερισμός

- Στόχο της αντιμετώπισης δεν αποτελεί η διόρθωση της αλκάλωσης, αλλά η θεραπεία της υποκείμενης νόσου, η οποία καθορίζει και την πρόγνωση

## 1. Εισαγωγή

Αναπνευστική αλκάλωση είναι η κλινική διαταραχή που τείνει να ελαττώσει τη συγκέντρωση των  $[H^+]$  στο εξωκυττάριο υγρό, να αυξήσει δηλαδή το pH του αίματος, διαμέσου πρωτοπαθούς μείωσης της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα- $CO_2$  ( $PCO_2$ ). Η συγκέντρωση των διπτανθρακικών ( $[HCO_3^-]$ ) παρουσιάζει δευτεροπαθώς τάση για μείωση. Παρόμοιες μεταβολές, μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  και της  $PCO_2$ , παρατηρούνται και στη μεταβολική οξέωση, με τη διαφορά ότι το pH εκεί είναι ελαττωμένο και όχι αυξημένο, όπως στην αναπνευστική αλκάλωση (Εικ.1)<sup>(1,2)</sup>.

Διαταραχή	pH	$[H^+]$	Πρωτοπαθής διαταραχή	Δευτεροπαθής απάντηση
Μεταβολική οξέωση	↓	↑	↓ $[HCO_3^-]$	↓ $PCO_2$
Μεταβολική αλκάλωση	↑	↓	↑ $[HCO_3^-]$	↑ $PCO_2$
Αναπνευστική οξέωση	↓	↑	↑ $PCO_2$	↑ $[HCO_3^-]$
Αναπνευστική αλκάλωση	↑	↓	↓ $PCO_2$	↓ $[HCO_3^-]$

**Εικόνα 1:** Χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας



## 2. Παθοφυσιολογία

Πρωτοπαθής μείωση της  $PCO_2$  παρατηρείται όταν ο κυψελιδικός αερισμός αυξάνεται πέρα από τον βαθμό που χρειάζεται για την απομάκρυνση του ημερησίως παραγόμενου μεταβολικού φορτίου  $CO_2$ . Σύμφωνα με το νόμο δράσης των μαζών, η συγκέντρωση των  $H^+$  προκύπτει από την εξίσωση:

$$[H^+] = 24 \times \frac{PCO_2}{HCO_3^-}$$

Μείωση της  $PCO_2$  προκαλεί λοιπόν μείωση της συγκέντρωσης των  $H^+$ , δηλαδή αύξηση του pH. Για την εξασφάλιση της εύρυθμης κυτταρικής λειτουργίας, ο οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς διατήρησης της συγκέντρωσης  $H^+$  σε στενά όρια (Εικ. 2)<sup>(2)</sup>.

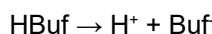
	pH	[H <sup>+</sup> ] (nanoEq/L)	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] (mEq/L)
Αρτηριακό	7,37-7,43	37-43	36-44	22-26
Φλεβικό	7,32-7,38	42-48	42-50	23-27

**Εικόνα 2:** Φυσιολογικές τιμές παραμέτρων της οξεοβασικής ισορροπίας σε αρτηριακό και φλεβικό αίμα

Με την εφαρμογή της παραπάνω εξίσωσης, η μείωση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης  $H^+$  μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με αντίστοιχη μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$ . Αυτός ο μηχανισμός επαναφοράς του pH προς τα φυσιολογικά όρια πραγματοποιείται σε δύο βήματα: άμεση εξουδετέρωση  $H^+$  από τα ρυθμιστικά διαλύματα και στη συνέχεια μείωση της νεφρικής απέκκρισης οξέων. Η χρονική διαφορά των δύο διαδικασιών διαχωρίζει την παθοφυσιολογία της οξείας και της χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης.

### 2.1. Παθοφυσιολογία οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης

Μέσα σε δέκα min από την έναρξη της αναπνευστικής αλκάλωσης, η μειωμένη συγκέντρωση  $H^+$  στον εξωκυττάριο χώρο έλκει  $H^+$ , προερχόμενα από τα ρυθμιστικά διαλύματα (buffers) των πρωτεϊνών, των φωσφορικών και της αιμοσφαιρίνης (Hb), να μετακινηθούν έξω από τα κύτταρα:



Μέρος αυτών των  $H^+$  προέρχεται και από γαλακτικό οξύ, του οποίου η παραγωγή αυξάνεται ενδοκυττάρια λόγω της αλκαλαιμίας. Στον εξωκυττάριο χώρο, τα  $H^+$  αντιδρούν με  $HCO_3^-$ , σύμφωνα με την εξίσωση:



Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$  στο πλάσμα, κατά 0,2 mEq/L για κάθε 1 mmHg μείωσης της  $PCO_2$ . Αν για παράδειγμα η  $PCO_2$  μειωθεί στα 20 mmHg, δηλαδή 20 mmHg κάτω από το φυσιολογικό επίπεδο, η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  θα μειωθεί κατά 4 mEq/L ( $0,2 \times 20$ ), δηλαδή στα 20 mEq/L<sup>(3)</sup>. Αντικαθιστώντας τις τιμές για τις νέες συγκεντρώσεις  $PCO_2$  και  $HCO_3^-$  στην εξίσωση Henderson-Hasselbalch, διαπιστώνεται αλκαλική τιμή για το pH:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 PCO_2}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{20}{0,03 \times 20} = 7,63$$

Το pH αυξάνεται στο 7,63, τιμή μικρότερη από το 7,7 που θα προέκυπτε αν δεν υπήρχε αντιρροπιστική μείωση των  $HCO_3^-$  και η συγκέντρωσή τους παρέμενε στα 23 mEq/L. Η αντιρρόπηση από το ρυθμιστικό διάλυμα δεν φαίνεται να είναι πολύ αποτελεσματική<sup>(2)</sup>.

## 2.2. Παθοφυσιολογία χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης

Σε παραμονή της υποκαπνίας, μεγαλύτερης των 2 ωρών, αρχίζει αντιρροπιστικός μηχανισμός από τους νεφρούς, που ολοκληρώνεται σε 2-3 24ωρα. Η άνοδος του pH στα σωληναριακά κύτταρα επάγει την απώλεια  $HCO_3^-$  στα ούρα και τη μείωση της νεφρικής απέκκρισης  $H^+$ , διαμέσου του περιορισμού απέκκρισης  $NH_4^+$ . Το αποτέλεσμα είναι η μείωση της συγκέντρωσης  $HCO_3^-$  στον ορό, αλλά και η κατακράτηση  $H^+$ , αφού περιορίζεται η απομάκρυνση του ημερήσιου φορτίου  $H^+$ <sup>(4,5)</sup>. Προϋπόθεση για την πλήρη έκφραση της νεφρικής αντιρρόπησης αποτελεί η καλή κατάσταση ενυδάτωσης και η φυσιολογική νεφρική λειτουργία<sup>(6)</sup>.

Η συνδυασμένη επίδραση των κυτταρικών ρυθμιστικών διαλυμάτων και της νεφρικής αντιρρόπησης, οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης  $HCO_3^-$

στον ορό περίπου κατά 0,4 mEq/L για κάθε 1 mmHg μείωσης της  $\text{PCO}_2$ <sup>(3,7)</sup>. Συνεπώς, στο προηγούμενο παράδειγμα, η μείωση της  $\text{PCO}_2$  στα 20 mmHg θα συνοδευτεί από μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  κατά  $20 \times 0,4 = 8$  mEq/L, δηλαδή στα 16 mEq/L. Και χρησιμοποιώντας την εξίσωση Henderson-Hasselbalch:

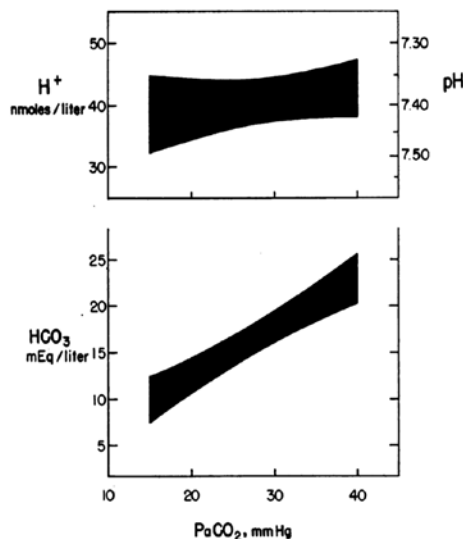
$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \text{ PCO}_2}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{16}{0,03 \times 20} = 7,53$$

υπολογίζεται το pH στα 7,53, τιμή πλησιέστερη στο φυσιολογικό εύρος, συγκριτικά με το 7,63 της οξείας αντιρρόπησης<sup>(2)</sup>.

Επομένως, στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, ενισχύεται ο προστατευτικός μηχανισμός του εξωκυττάριου pH, με την επιπρόσθετη στα κυτταρικά ρυθμιστικά διαλύματα, νεφρική συμμετοχή. Παρόλη βέβαια τη συνολική αυτή δευτερογενή απάντηση, το pH δεν μπορεί να επανέλθει πλήρως σε φυσιολογική τιμή. Συνήθως, στη μεμονωμένη αναπνευστική αλκάλωση η μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  φτάνει μέχρι τα 12 mEq/L<sup>(6)</sup>.

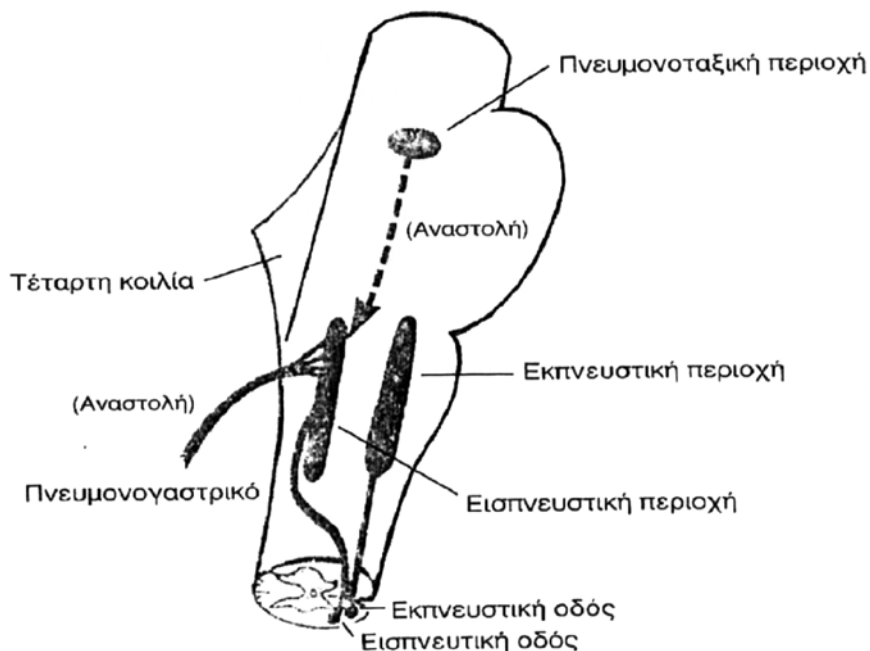
Στην εικόνα 3 φαίνεται οι μεταβολές των pH,  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  στη χρόνια υποκαπνία σε πειράματα σε σκύλους. Η συγκέντρωση των  $\text{H}^+$  μεταβάλλεται ελάχιστα καθώς μειώνεται η  $\text{PCO}_2$ <sup>(4)</sup>.



**Εικόνα 3:** Μεταβολή των pH και των συγκεντρώσεων  $\text{H}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$ , με πιθανότητα 95%, στη χρόνια μη επιπλεγμένη υποκαπνία<sup>(4)</sup>

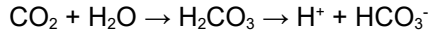
### 2.3. Κεντρικοί και περιφερικοί χημειούποδοχείς

Η αναπνοή ελέγχεται από δύο ομάδες χημειούποδοχέων, τους κεντρικούς και τους περιφερικούς<sup>(8)</sup>. Οι κεντρικοί βρίσκονται στο αναπνευστικό κέντρο, το οποίο εδράζει στο εγκεφαλικό στέλεχος (Εικ. 4)<sup>(9)</sup>. Διεγείρονται από αύξηση της  $PCO_2$  ή από μεταβολική οξέωση. Και στις δύο περιπτώσεις οι χημειούποδοχείς αντιλαμβάνονται μείωση του pH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό της περιοχής.



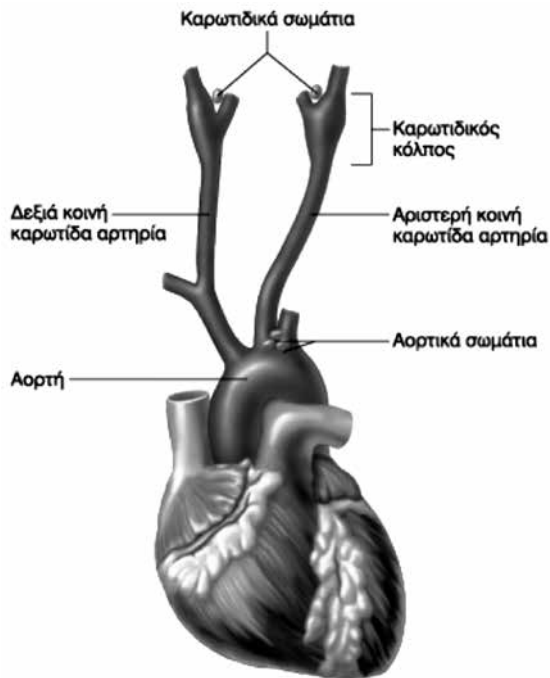
**Εικόνα 4:** Το αναπνευστικό κέντρο αποτελεί μία ομάδα νευρώνων που βρίσκεται στο δικτυωτό σχηματισμό, τον προμήκη και τη γέφυρα. Το κέντρο διαιρείται σε τρεις κύριες περιοχές: (α) τη ραχιαία προμηκική ομάδα νευρώνων, που είναι κυρίως εισπνευστική περιοχή, (β) την κοιλιακή προμηκική ομάδα νευρώνων, που είναι κυρίως εκπνευστική περιοχή και (γ) μία περιοχή, στη γέφυρα, που βοηθά στον έλεγχο της συχνότητας της αναπνοής και ονομάζεται πνευμονοταξική περιοχή. Τον βασικό έλεγχο της αναπνοής έχει η εισπνευστική περιοχή<sup>(9)</sup>

Το  $CO_2$  διέρχεται ελεύθερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ τα  $H^+$  και τα  $HCO_3^-$  με κάποια καθυστέρηση. Το  $CO_2$  όμως που διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενυδατώνεται αμέσως σε  $H_2CO_3$ , το οποίο στη συνέχεια δίσταται σε  $H^+$  και  $HCO_3^-$ , σύμφωνα με την εξίσωση:



Η αύξηση της συγκέντρωσης των  $\text{H}^+$  στο εγκεφαλονωτιαίο και το διάμεσο υγρό του εγκεφάλου γίνεται αντιληπτή από τους κεντρικούς χημειούποδοχείς του προμήκη, συγκεκριμένα την εισπνευστική ραχιαία ομάδα, με αποτέλεσμα την αύξηση του κατά λεπτόν αερισμού.

Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς, καρωδικά και αορτικά σωματίδια, βρίσκονται στις καρωτίδες και την αορτή συγκεκριμένα στο διχασμό των καρωτίδων και στο αορτικό τόξο (Εικ. 5). Διεγείρονται κυρίως από την υποξαιμία, αλλά αντιδρούν και στην οξέωση (ελάττωση του  $\text{pH}$ , αύξηση της  $\text{PCO}_2$ ).



**Εικόνα 5:** Απεικόνιση περιφερικών χημειούποδοχέων (καρωδικά και αορτικά σωματίδια)

Σημειώνεται ότι μόνο οι περιφερικοί, όχι οι κεντρικοί, χημειούποδοχείς αντιδρούν στη μείωση της  $\text{PO}_2$ . Αντίθετα, η οξέωση διεγείρει και τους δύο τύπους υποδοχέων (κεντρικούς και περιφερικούς), ενώ παράλληλα αυξάνει την ευαισθησία των περιφερικών υποδοχέων στη συνυπάρχουσα υποξαιμία<sup>(6)</sup>.

Σε συνθήκες υποξυγοναιμίας, ή/και οξέωσης, τα κύτταρα των καρωτιδικών και αορτικών σωματίων εκπολώνονται, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, κυρίως ντοπαμίνης και την επακόλουθη διέγερση των κεντρομόλων νευρικών απολήξεων του γλωσσοφαρυγγικού (από τα καρωτιδικά σωματία) και του πνευμονογαστρικού νεύρου (από τα αορτικά σωματία) προς τον προμήκη και την τελική διέγερση του αναπνευστικού κέντρου.

## 2.4. Αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης

Ο πρωτοπαθής υπεραερισμός, που καταλήγει σε αναπνευστική αλκάλωση, μπορεί να προκληθεί από υποξαιμία ή αναιμία, μείωση του εγκεφαλικού pH ή από άλλες καταστάσεις που διεγείρουν την αναπνοή, όπως πόνος και άγχος ή από διέγερση μηχανικών υποδοχέων του αναπνευστικού συστήματος ή από απευθείας διέγερση του αναπνευστικού κέντρου (Εικ. 6)<sup>(2)</sup>.

<b>Υποξαιμία από:</b>
1. Πνευμονική νόσο (πνευμονία, διάμεση ίνωση, εμβολή, οίδημα)
2. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
3. Υπόταση ή σοβαρού βαθμού αναιμία
4. Παραμονή σε υψηλό υψόμετρο
<b>Πνευμονική νόσος</b>
<b>Άμεση διέγερση του αναπνευστικού κέντρου από:</b>
1. Ψυχογενή ή εκούσιο υπεραερισμό
2. Ηπατική ανεπάρκεια
3. Σηψαιμία από Gram (-) μικρόβιο
4. Δηλητηρίαση από σαλικυλικά
5. Αντιρρόπηση σε μεταβολική οξέωση
6. Κύηση και ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου εξαιτίας της προγεστετερόνης
7. Νευρολογικές διαταραχές: κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, όγκοι γέφυρας
<b>Μηχανικός αερισμός</b>

*Εικόνα 6: Αίτια υπεραερισμού-αναπνευστικής αλκάλωσης<sup>(2)</sup>*

### 2.4.1. Υποξαιμία

Η απάντηση του αναπνευστικού στην υποξαιμία, όπως για παράδειγμα σε συνθήκες περιορισμένης διαθεσιμότητας οξυγόνου, λόγω βαριάς υπότασης ή αναιμίας, εξελίσσεται σε δύο στάδια. Αρχικά, η υποξαιμία ενε-

γοποιεί τους περιφερικούς χημειούποδοχείς, προκαλώντας υπεραερισμό, υποκαπνία και ήπια αύξηση του αρτηριακού και εγκεφαλικού pH. Η εγκεφαλική όμως αλκάλωση αναστέλλει το αναπνευστικό κέντρο (κεντρικοί χημειούποδοχείς), περιορίζοντας τελικά τον υπεραερισμό. Συνεπώς, η υποξαιμία δεν διεγείρει σε μεγάλο βαθμό την αναπνοή, εκτός αν η PO<sub>2</sub> μειωθεί σε επίπεδα χαμηλότερα από 50-60 mmHg ή αν δεν πέσει η PCO<sub>2</sub>, όπως, για παράδειγμα, σε συνυπάρχουσα πνευμονική νόσο. Στην τελευταία περίπτωση, λόγω παράλληλης αναπνευστικής οξέωσης, δεν αναπτύσσεται υποκαπνία και εγκεφαλική αλκάλωση, οπότε απουσιάζει το ερέθισμα αναστολής του αναπνευστικού κέντρου. Έτσι, η συχνότητα αερισμού αρχίζει να αυξάνεται, όταν η PO<sub>2</sub> μειωθεί μόλις σε επίπεδα κατώτερα από 70-80 mmHg.

Αν βέβαια η υποξαιμία παραταθεί, συντηρείται και ο υπεραερισμός. Η αρχική μείωση της PCO<sub>2</sub> προκαλεί δευτεροπαθή-αντιρροπιστική μείωση της συγκέντρωσης των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, με αποτέλεσμα την επαναφορά του pH από τα αλκαλαιμικά προς τα φυσιολογικά επίπεδα. Αυτή η αντιρρόπηση απομακρύνει την αλκαλαιμική αναστολή του αερισμού, απελευθερώνοντας την αναπνευστική απάντηση στην υποξαιμία.

#### 2.4.2. Πνευμονική νόσος

Η αναπνευστική αλκάλωση συνοδεύει συνήθως πληθώρα πνευμονικών νόσων, όπως την πνευμονία, την πνευμονική εμβολή και τη διάμεση ίνωση<sup>(2,10-12)</sup>. Μπορεί να παρατηρηθεί και σε πνευμονικό οίδημα, αν και σ' αυτό, το συνηθέστερο εύρημα είναι η οξέωση (αναπνευστική και μεταβολική)<sup>(2,13)</sup>.

Αν και ο υπεραερισμός σε πνευμονική νόσο μπορεί να οφείλεται εν μέρει σε υποξαιμία, συχνά δεν αναστέλλεται με τη χορήγηση οξυγόνου<sup>(2,10,11)</sup>. Επομένως, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που ευθύνονται για τη διέγερση της αναπνοής. Οι σημαντικότεροι είναι μηχανικοί υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στις αεροφόρους οδούς, το πνευμονικό παρέγχυμα και το θωρακικό τοίχωμα και διεγείρουν το αναπνευστικό κέντρο με προσαγωγείς ώσεις, διαμέσου των πνευμονογαστρικών νεύρων<sup>(2,10,11,14)</sup>.

Στους υποδοχείς που συμμετέχουν στην παραπάνω διαδικασία συμπεριλαμβάνονται οι παρατριχοειδικοί υποδοχείς και οι ερεθιστικοί υποδοχείς. Οι παρατριχοειδικοί υποδοχείς βρίσκονται στο διάμεσο ιστό του τοιχώματος των κυψελίδων και διεγείρονται από διάμεσο οίδημα, ίνωση ή πνευμο-

νική αγγειακή συμφόρηση. Οι ερεθιστικοί υποδοχείς βρίσκονται στο επιθήλιο των αεραγωγών και ενεργοποιούνται από την εισπνοή ερεθιστικών ουσιών και πιθανότατα από τοπικές φλεγμονές, όπως η πνευμονία ή το άσθμα<sup>(16,20)</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι αποκλεισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου, το οποίο μεταφέρει τις κεντρομόλες ώσεις από τους υποδοχείς αυτούς, αναστέλλει τον υπεραερισμό, που παρατηρείται σε πειραματόζωα με πνευμονική νόσο<sup>(2,10,14,15)</sup>.

Οι παραπάνω μηχανικοί υποδοχείς δεν συμμετέχουν στον έλεγχο της αναπνοής σε φυσιολογική κατάσταση, αλλά κυρίως σε παθολογικές καταστάσεις όπως πνευμονικό οίδημα, πνευμονία κ.ά. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις πνευμονικής νόσου η ενεργοποίησή τους είναι ακατάλληλη, δηλαδή σε βαθμό μεγαλύτερο από τον απαιτούμενο. Για παράδειγμα, ασθενείς με διάχυτη πνευμονική ίνωση παραπνοούνται συχνά για δύσπνοια, χωρίς να έχουν σοβαρή υποξυγοναιμία<sup>(2,10,16)</sup>.

#### 2.4.3. Άμεση ενεργοποίηση του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη

Πρωτοπαθής υπεραερισμός εξαιτίας διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου παρατηρείται σε πολλές διαταραχές (**Εικ. 6**)<sup>(2)</sup>. Οι μηχανισμοί πρόκλησης του υπεραερισμού ποικίλλουν ανάλογα με την περίπτωση: επίδραση των φλοιϊκών κέντρων στον ψυχογενή υπεραερισμό<sup>(17)</sup>, κατακράτηση αμινών στην ηπατική ανεπάρκεια<sup>(18,19)</sup>, βακτηριδιακές τοξίνες στη σηψαιμία από Gram (-) μικρόβιο<sup>(20)</sup>, σαλικυλικά στη δηλητηρίαση από αυτά<sup>(21,22)</sup>, προγεστερόνη στην κύηση και σε μικρότερο βαθμό στην ωχρινική φάση του καταμήνιου κύκλου<sup>(23,24)</sup>, παραμονή οξεωτικού εγκεφαλονωτιαίου υγρού μετά από ταχεία διόρθωση μεταβολικής οξέωσης<sup>(25,26)</sup>.

Ο ψυχογενής υπεραερισμός συνδέεται συνήθως με αγχώδη διαταραχή, κατάθλιψη ή διαταραχή πανικού. Δεν έχει διευκρινιστεί όμως αν η ψυχολογική διαταραχή είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Ως αίτιο του συνδρόμου έχει προταθεί μία υπερδιεγερσιμότητα του δικτυωτού συστήματος ενεργοποίησης στο εγκεφαλικό στέλεχος<sup>(27)</sup> ή αυξημένη ευαισθησία στο CO<sub>2</sub> ή υπερευαισθησία του συμπλέγματος ιπποκάμπου-διαμέσου προμετωπιαίου φλοιού και αμυγδαλής που διαχειρίζονται το αίσθημα του φόβου<sup>(28)</sup>. Το σύνδρομο υπεραερισμού προκαλεί οξεία ή χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, με πτώση της PCO<sub>2</sub> περίπου στα 15-30 mmHg, χωρίς υποξαιμία.

Στην ηπατική ανεπάρκεια, η βαρύτητα της αναπνευστικής αλκάλωσης



συμβαδίζει με τον βαθμό ηπατικής ανεπάρκειας. Στην κύηση είναι πολύ συχνό το εύρημα μιας ήπιας χρόνιας αναπνευστικής αλκάλωσης με πτώση της  $PCO_2$  κατά 5-10 mmHg. Στη σηψαιμία από Gram (-) μικρόβια η αναπνευστική αλκάλωση αποτελεί πρώιμο σύμπτωμα, που εμφανίζεται νωρίτερα από τον πυρετό, την υποξαιμία και την υπόταση<sup>(6)</sup>.

Στην περίπτωση της διόρθωσης της μεταβολικής οξέωσης, η χορήγηση  $NaHCO_3$  αυξάνει την εξωκυττάρια συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  και το pH. Η αύξηση του pH γίνεται αντιληπτή από τους περιφερικούς χημειούποδοχείς, με αποτέλεσμα τον περιορισμό του αντιρροπιστικού υπεραερισμού και την ήπια αύξηση της  $PCO_2$ . Επειδή όμως το  $CO_2$  περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό πολύ πιο γρήγορα από τα  $HCO_3^-$ , ο εγκέφαλος αντιλαμβάνεται αρχικά μόνο την αύξηση της  $PCO_2$ . Αυτή προκαλεί μία παράδοξη και παροδική πτώση του pH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η οποία παρατείνει τελικά τον υπεραερισμό<sup>(2,25,26)</sup>.

Αναπνευστική αλκάλωση παρατηρείται επίσης και σε νευρολογικές διαταραχές. Σε περίπτωση όγκων στη γέφυρα, παράγεται τοπικά γαλακτικό οξύ, ελαττώνεται το εγκεφαλικό pH και προκαλείται αντιρροπιστικά υπεραερισμός<sup>(2,29)</sup>. Υπεραερισμός και υποκαπνία προκαλούνται μετά από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

Στις περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού, λήψης μεγάλου θερμιδικού φορτίου ή σωματικής άσκησης αυξάνεται ο βασικός μεταβολικός ρυθμός, άρα και η παραγωγή του  $CO_2$ . Ανάλογα με τις ανάγκες αυξάνεται και ο αερισμός, χωρίς ωστόσο να μεταβάλλονται τα αέρια αίματος από το φυσιολογικό εύρος και να προκαλείται αναπνευστική αλκάλωση<sup>(6)</sup>.

#### 2.4.4. Μηχανικός αερισμός

Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού συχνά προκαλεί αναπνευστική αλκάλωση. Στην προσπάθεια διόρθωσης της υποξυγοναιμίας εφαρμόζεται μηχανικός υπεραερισμός. Η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να αναστραφεί, είτε αυξάνοντας το νεκρό χώρο, είτε μειώνοντας τον όγκο αναπνοής, είτε μειώνοντας το ρυθμό αναπνοής<sup>(2,6)</sup>.

#### 2.4.5. Μειωμένη παραγωγή $CO_2$

Εκτός από την αυξημένη απομάκρυνση του  $CO_2$  διαμέσου αύξησης

του κυψελιδικού αερισμού, η παρουσία υποκαπνίας μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή CO<sub>2</sub>. Βέβαια, οι καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μειωμένη παραγωγή CO<sub>2</sub> συνήθως συνοδεύονται από παράλληλη μείωση του αερισμού, με αποτέλεσμα να μην εκφράζεται τελικά αναπνευστική αλκάλωση. Σ' αυτές περιλαμβάνονται ο σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας (φαρμακευτική καταστολή, μυική παράλυση) ή η μείωση του μεταβολικού ρυθμού (υποθερμία, υποθυρεοειδισμός)<sup>(30)</sup>.

#### **2.4.6. Εξωπνευμονική απομάκρυνση CO<sub>2</sub>**

Εκτός από την αύξηση του αερισμού, απομάκρυνση του CO<sub>2</sub> πέρα από το φυσιολογικό μπορεί να συμβεί με την αιμοκάθαρση με οξικά ή με εξωσωματική κυκλοφορία (καρδιοπνευμονική παράκαμψη)<sup>(30)</sup>.

#### **2.4.7. Ψευδοαναπνευστική αλκάλωση**

Σε περιπτώσεις βαριάς κυκλοφορικής ανεπάρκειας μπορεί να συνυπάρχει αρτηριακή υποκαπνία με φλεβική, οπότε και ιστική υπερκαπνία. Η συνολική περιεκτικότητα του οργανισμού σε CO<sub>2</sub> είναι αυξημένη, συνεπώς η πραγματική διαταραχή είναι η αναπνευστική οξέωση. Αυτό παρατηρείται σε ασθενείς με σοβαρή μείωση της καρδιακής παροχής και της πνευμονικής αιμάτωσης, αλλά διατήρηση του κυψελιδικού αερισμού, όπως για παράδειγμα σε καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση. Λόγω της μεγάλης μείωσης της πνευμονικής αιμάτωσης, περιορίζεται η ποσότητα CO<sub>2</sub> που μεταφέρεται στους πνεύμονες και μπορεί να απομακρυνθεί, με αποτέλεσμα την αύξηση της φλεβικής PCO<sub>2</sub>. Παράλληλα όμως, λόγω της αύξησης του λόγου αερισμού-αιμάτωσης, απομακρύνεται μεγαλύτερη ποσότητα CO<sub>2</sub> από το φυσιολογικό ανά μονάδα αίματος που διέρχεται την πνευμονική κυκλοφορία, προκαλώντας φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα αρτηριακής PCO<sub>2</sub>. Σταδιακά αυξάνει η αρτηριοφλεβική διαφορά του pH και της PCO<sub>2</sub> και στην κυκλοφορική ανεπάρκεια και ακόμη περισσότερο στην καρδιακή ανακοπή. Και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει βαριά ιστική υποξία, η οποία μπορεί να διαφύγει διαγνωστικά, αφού η αρτηριακή PO<sub>2</sub> διατηρείται σε ικανοποιητικά επίπεδα. Για τη σωστή παρακολούθηση της οξυγόνωσης και της οξεοβασικής ισορροπίας των ασθενών αυτών χρειάζεται λήψη και φλεβικού, παράλληλα με το αρτηριακό δείγμα αίματος για τον προσδιορισμό των αερίων<sup>(30)</sup>.

### 3. Κλινική εικόνα

Η σημειολογία της αναπνευστικής αλκάλωσης ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα και τη διάρκεια της. Συνοδεύεται συνήθως από τα συμπτώματα της υποκείμενης νόσου, η οποία αποτελεί συχνά και την αιτία της.

#### 3.1. Κλινικά ευρήματα

Ο υπεραερισμός, που χαρακτηρίζει την αναπνευστική αλκάλωση και έχει στόχο την κατά λεπτό αύξηση του όγκου αερισμού, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη λειτουργία των αναπνευστικών μυών και κυρίως το αίσθημα, της δύσπνοιας. Βέβαια, ο βαθμός του υπεραερισμού, όπως αυτός αξιολογείται από το εύρος της πτώσης της  $PCO_2$ , δεν συμβαδίζει με το πόσο έντονο είναι το αίσθημα της δύσπνοιας.

Σε ασθενείς με υποξαιμία, ο υπεραερισμός λειτουργεί ευεργετικά στην αύξηση της κυψελιδικής και της αρτηριακής  $PO_2$ . Η υποκαπνία, όμως και η αλκάλωση, η οποία προκαλείται, είναι υπαίτιες για πολλά συμπτώματα<sup>(6)</sup>.

Τα συμπτώματα, για τα οποία ευθύνεται η αναπνευστική αλκάλωση σχετίζονται με αυξημένη ερεθισιμότητα του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Περιλαμβάνουν ήπια κεφαλαλγία, αίσθημα κενού στο κεφάλι, ζάλη, σύγχυση, μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, έκπτωση των πνευματικών λειτουργιών, αιμωδίες και παραισθήσεις κυρίως στην περιτοματική περιοχή και τα άκρα, κράμπες και καρποποδικό σπασμό, με τον ίδιο τρόπο που παρουσιάζονται σε υπασβεστιαμία<sup>(2,17,18)</sup>.

Τα παραπάνω συμπτώματα σχετίζονται με την επιδείνωση της εγκεφαλικής λειτουργίας και την αύξηση της ερεθισιμότητας των μεμβρανών εξαιτίας της αλκάλωσης. Επιπρόσθετα, η μείωση της  $PCO_2$  στην αναπνευστική αλκάλωση προκαλεί ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, η οποία συμβάλλει στην εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων. Η εγκεφαλική αιματική ροή μειώνεται ανάλογα με την  $PCO_2$ : μείωση κατά 1 mmHg της  $PCO_2$  σχετίζεται με 2% μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής<sup>(31)</sup>. Κατά συνέπεια, πτώση της  $PCO_2$  κατά 20 mmHg οδηγεί σε ελάττωση κατά 40% της αιματικής ροής στον εγκέφαλο.

Υπάρχουν βέβαια και συμπτώματα που δεν σχετίζονται με τη μεταβολή του pH. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ψυχογενή υπεραερισμό παραπονούνται συχνά για κεφαλαλγία, αίσθημα δύσπνοιας, θωρακικό συσφικτικό

άλγος ή διάφορα άλλα σωματικά συμπτώματα, τα οποία πιθανά πηγάζουν από το συναίσθημα και όχι τόσο από την αλκαλαιμία<sup>(2)</sup>.

Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν παρατηρούνται κυρίως στην οξεία αναπνευστική αλκάλωση και όταν η  $\text{PCO}_2$  μειωθεί κάτω από 25-30 mmHg, συνθήκη στην οποία αυξάνεται σημαντικά το εγκεφαλικό pH. Η πιθανότητα εμφάνισής τους περιορίζεται πολύ στη χρόνια αναπνευστική αλκάλωση, όπου οι μηχανισμοί αντιρρόπησης επαναφέρουν το pH προς τα φυσιολογικά όρια, όπως και στη μεταβολική αλκάλωση, όπου η περίσσεια  $\text{HCO}_3^-$  δυσκολεύεται να περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να αυξήσει το εγκεφαλικό pH<sup>(2)</sup>.

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις της αναπνευστικής αλκάλωσης διαφέρουν στον παθητικό και στον ενεργητικό υπεραερισμό. Στον παθητικό υπεραερισμό, δηλαδή σε ασθενείς με αναπνευστική αλκάλωση από μηχανικό αερισμό, παρατηρείται μείωση της καρδιακής παροχής, αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Αυτό έχει αποδοθεί στη μείωση της φλεβικής επαναφοράς που προκαλείται από το μηχανικό αερισμό. Αντίθετα, στον ενεργητικό υπεραερισμό, δεν μεταβάλλεται ή ορισμένες φορές αυξάνεται η καρδιακή παροχή, πιθανά λόγω αντιδραστικής ταχυκαρδίας, ενώ η αρτηριακή υπέρταση παραμένει ανεπηρέαστη. Για παράδειγμα, η καρδιακή παροχή ατόμων που παραμένουν αρκετές εβδομάδες σε μεγάλο υψόμετρο και παρουσιάζουν υποκαπνία, είναι ίδια ή υψηλότερη από αντίστοιχη ομάδα ελέγχου<sup>(30)</sup>.

Αν και η πρόκληση οξείας υποκαπνίας δεν προκαλεί αρρυθμίες σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να εμφανίσουν κολπικές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, ανθεκτικές στη συνήθη θεραπευτική αγωγή<sup>(2,30,32)</sup>. Επίσης, μπορεί να εμφανίσουν ισχαιμική σημειολογία, προκάρδιο άλγος ή διαταραχές του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Οι ισχαιμικές εκδηλώσεις έχουν αποδοθεί στην αγγειοσύσπαση που προκαλεί η αλκάλωση, καθώς και στην αύξηση της συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο και κατά συνέπεια, λιγότερης απελευθέρωσης οξυγόνου στους ιστούς<sup>(6,30)</sup>.

Επιπλέον, σε πολλούς ασθενείς με βαριά αναπνευστική αλκάλωση ανευρίσκεται σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στο πλάσμα, σε επίπεδα ως και 0,5-1,5 mg/dl (φυσιολογικές τιμές 2,5-4,5 mg/dl)<sup>(37)</sup>. Αυτό οφείλεται σε μία ταχεία μετακίνηση των φωσφορικών από τον εξωκυττάριο χώρο ενδοκυττάρια. Πιθανά η αιτία είναι η διέγερση της γλυ-

κόλυσης από την ενδοκυττάρια αλκάλωση και ο σχηματισμός φωσφορυλιωμένων παραγώγων, όπως η 6-φωσφορική γλυκόζη και η 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη<sup>(2)</sup>.

Εκτός από τον φωσφόρο, μετακινούνται ενδοκυττάρια και ιόντα νατρίου και καλίου, χωρίς ωστόσο να σημειώνεται σημαντική υποκαλιαιμία. Η υπασβεστιαιμία που παρατηρείται και ευθύνεται μερικά για τα συμπτώματα τετανίας, αφορά μείωση του ελεύθερου-ιονισμένου κλάσματος του ασβεστίου στο πλάσμα και οφείλεται σε αύξηση της σύνδεσης του ιόντος με τη λευκωματίνη, εξαιτίας της αλκάλωσης. Συνεπώς, δεν υφίσταται ελάττωση του ολικού ασβεστίου<sup>(6)</sup>.

### 3.2. Διάγνωση

Ταχύπνοια, η οποία συνοδεύεται από υποκαπνία, οφείλεται είτε σε πρωτοπαθή αναπνευστική αλκάλωση, είτε σε αναπνευστική αντιρρόπηση μεταβολικής οξέωσης. Παρόλο που και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει μείωση της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  (**Εικ. 1**), στην αναπνευστική αλκάλωση είναι δευτεροπαθής, ενώ στη μεταβολική οξέωση πρωτοπαθής, οι δύο καταστάσεις ξεχωρίζουν από το pH, αφού στην αναπνευστική αλκάλωση το pH είναι αλκαλικό, ενώ στη μεταβολική οξέωση όξινο. Να σημειωθεί, βέβαια, ότι σε περιπτώσεις ήπιας χρόνια αναπνευστικής αλκάλωσης το pH μπορεί να βρεθεί και μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Παρόλο που η αναπνευστική αλκάλωση και η μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων εμφανίζουν χαμηλά  $\text{HCO}_3^-$  και αντιρροπτική υπερχλωραιμία, διαφέρουν στη συγκέντρωση καλίου. Το κάλιο είναι συνήθως μέσα στα φυσιολογικά όρια στην αναπνευστική αλκάλωση, ενώ υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία χαρακτηρίζει τους διάφορους τύπους υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης<sup>(30)</sup>.

Πάντως, αν συνυπάρχει υποκαπνία σε συνδυασμό με αλκάλωση υπάρχει σίγουρα στοιχείο αναπνευστικής διαταραχής. Αν η υποκαπνία συνοδεύεται από φυσιολογικό ή όξινο pH, τότε συνυπάρχει ταυτόχρονα και άλλη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει υποκαπνία χωρίς εμφανή ταχύπνοια.

Με τη μέτρηση των pH,  $\text{PCO}_2$  και  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα (αέρια αίματος) επιβεβαιώνεται η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης. Ακολουθεί η αναζήτηση της αιτίας-υποκείμενης νόσου, που οδήγησε σ' αυτή (**Εικ. 6**). Η

διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης μεταξύ των αιτίων περιλαμβάνει την αξιολόγηση του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και των παρακλινικών εξετάσεων. Για παράδειγμα, είναι εύκολη η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης σε έδαφος πνευμονίας (πυρετός, βήχας, ακροαστικά ευρήματα, ακτινολογική εικόνα), σε ορειβάτες που έχουν φτάσει σε μεγάλο υψόμετρο, σε εγκυμονούσες ή σε ιστορικό λήψης φαρμάκων, όπως τα σαλικυλικά.

Στη διάγνωση της πρωτοπαθούς αιτίας βοηθά σημαντικά και ο προσδιορισμός της  $PO_2$ , καθώς και ο υπολογισμός της διαφοράς της μερικής πίεσης οξυγόνου στις κυψελίδες και στο αίμα  $P(A-a)O_2$ . Μεγάλη διαφορά μεταξύ των δύο συνηγoreί υπέρ πνευμονικής νόσου. Επίσης, παρακολούθηση του αερισμού σε συνδυασμό με μετρήσεις αρτηριακής ή διαδερμικής  $PCO_2$  κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι πολύ χρήσιμες διαγνωστικά σε υποψία ψυχογενούς υπεραερισμού, επειδή οι ασθενείς αυτοί δεν διατηρούν τον υπεραερισμό κατά τη διάρκεια του ύπνου<sup>(6)</sup>.

Οι συνηθέστερες διαταραχές που ευθύνονται για ανεξήγητη αναπνευστική αλκάλωση είναι η χρόνια, υποτροπιάζουσα πνευμονική θρομβοεμβολική νόσος και ο ψυχογενής ή αγχώδης υπεραερισμός. Στη πνευμονική αγγειακή νόσο παρατηρείται δύσπνοια προσπάθειας, διεύρυνση της διαφοράς  $PO_2$  μεταξύ κυψελίδων και αίματος [ $P(A-a)O_2$ ] και διατήρηση του υπεραερισμού κατά τη διάρκεια της άσκησης. Αντίθετα, οι ασθενείς με ψυχογενή υπεραερισμό παραπονούνται τυπικά για δύσπνοια ηρεμίας και όχι ήπιας προσπάθειας, καθώς και για ανάγκη συχνών αναστεναγμών. Επίσης, παραπονούνται συχνότερα για ζάλη, εφίδρωση, αίσθημα παλμών και παραισθησίες. Κατά τη διάρκεια ήπιας ή μέτριας άσκησης ο υπεραερισμός τείνει να εξαλειφθεί, ενώ η  $P(A-a)O_2$  είναι φυσιολογική. Ο καρδιακός ρυθμός και η καρδιακή παροχή αυξάνονται ανάλογα με το μεταβολικό ρυθμό<sup>(6)</sup>. Τελικά, η διάγνωση του συνδρόμου ψυχογενούς υπεραερισμού τίθεται, αφού έχει αποκλειστεί οποιαδήποτε άλλη πιθανή αιτία.

Σε δύσκολες διαγνωστικά περιπτώσεις, εκτός από την πιθανότητα πνευμονικής εμβολής, είναι σημαντικό να εξετάζεται η πιθανότητα στεφανιαίας νόσου και υπερθυρεοειδισμού. Επίσης, η αναπνευστική αλκάλωση θα πρέπει να αξιολογείται και ως πρώιμο σύμπτωμα σφαιμίας, σε αντίστοιχη κλινική κατάσταση, όπου δεν υπάρχει άλλος προφανής λόγος για υπεραερισμό.

Συνεπώς, η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης μπορεί να βοηθηθεί, είτε στην αναγνώριση σοβαρής υποκείμενης νόσου, είτε στην αξιο-

λόγηση της βαρύτητας γνωστής συνυπάρχουσας νόσου. Παρακάτω δίνονται ένα κλινικό παράδειγμα για την εφαρμογή της διαγνωστικής σκέψης. Ασθενής με μετρήσεις αερίων αρτηριακού αίματος:

$$\text{pH} = 7,48$$

$$\text{PCO}_2 = 20 \text{ mmHg}$$

$$\text{HCO}_3^- = 16 \text{ mEq/L}$$

Το αλκαλικό pH και η υποκαπνία είναι διαγνωστικά αναπνευστικής αλκάλωσης. Για την πτώση της  $\text{PCO}_2$  κατά  $40 - 20 = 20 \text{ mmHg}$ , η αναμενόμενη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι  $0,2 \times 20 = 4 \text{ mEq/L}$  για οξεία αναπνευστική αλκάλωση και  $0,4 \times 20 = 8 \text{ mEq/L}$  για χρόνια αναπνευστική αλκάλωση. Συνεπώς, μετά την αντιρρόπηση, η αναμενόμενη συγκέντρωση των  $[\text{HCO}_3^-]$  κυμαίνεται μεταξύ  $16 - 20 \text{ mEq/L}$ . Οποιαδήποτε τιμή έξω από το εύρος αυτό θα υποδήλωνε συνυπάρχουσα μεταβολική αλκάλωση ή οξέωση,  $[\text{HCO}_3^-] > 20 \text{ mEq/L}$  ή  $[\text{HCO}_3^-] < 16 \text{ mEq/L}$  αντίστοιχα.

Σ' αυτό τον ασθενή η  $[\text{HCO}_3^-] = 16 \text{ mEq/L}$  είναι συμβατή με χρόνια μη επιπλεγμένη αναπνευστική αλκάλωση. Ωστόσο, θα μπορούσε να είναι και οξεία αναπνευστική αλκάλωση μαζί με μεταβολική οξέωση, η οποία θα είχε προκαλέσει μεγαλύτερη πτώση των  $\text{HCO}_3^-$  από την αναμενόμενη. Η διάγνωση, τελικά, θα στηριχτεί στη αξιολόγηση του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και ενδεχομένως, ορισμένων επιπλέον εργαστηριακών παραμέτρων.

Επρόκειτο λοιπόν για ένα πεντάχρονο παιδί, το οποίο διακομίστηκε στο νοσοκομείο σε κωματώδη κατάσταση. Οι συνοδοί του ανέφεραν ότι νωρίτερα έπαιζε με ένα κουτί ασπιρίνες. Με βάση το πρόσφατο ιστορικό, η πιθανότερη διάγνωση είναι δηλητηρίαση από σαλικυλικά. Σ' αυτή την περίπτωση, η οξεία αναπνευστική αλκάλωση επιπλέκεται συχνά από μεταβολική οξέωση εξαιτίας των σαλικυλικών. Συνεπώς, η μείωση των  $\text{HCO}_3^-$  είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη για την οξεία αναπνευστική αλκάλωση, δηλαδή 16 αντί για 20 mEq/L, λόγω της συμβολής της μεταβολικής οξέωσης<sup>(2,22)</sup>.

#### 4. Θεραπεία

Στόχο της αντιμετώπισης δεν αποτελεί η διόρθωση της αλκάλωσης, αλλά η θεραπεία της υποκείμενης νόσου, η οποία καθορίζει και την πρόγνωση. Έχει παρατηρηθεί, σε βαριά πάσχοντες ασθενείς, ότι η συνύπαρξη αναπνευστικής αλκάλωσης, με επίπεδα  $\text{PCO}_2$  κάτω από 20-25 mmHg, επιβαρύνει πολύ την πρόγνωση<sup>(2,30)</sup>. Για την ομαλοποίηση του pH δεν εν-

δείκνυται η χορήγηση κατασταλτικών της αναπνοής ή η χορήγηση οξέος, όπως το υδροχλωρικό οξύ (HCl). Αν το αίτιο της αλκάλωσης είναι η υποξυγοναιμία, συστήνεται χορήγηση  $O_2$  και αποκατάσταση της  $PO_2$ .

Σε βαριά συμπτωματικούς ασθενείς με οξεία αναπνευστική αλκάλωση, η αναπνοή μέσα σε χάρτινη σακούλα ή αύξηση του εισπνεόμενου  $CO_2$  με άλλο τρόπο, μπορεί να διορθώσει την υποκαπνία και να ανακουφίσει από τα συμπτώματα. Σ' αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να παρακολουθείται το pH του αίματος, γιατί η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$  παραμένει χαμηλή, λόγω της προηγούμενης αντιρρόπησης στην αναπνευστική αλκάλωση. Αυτό ενέχει τον κίνδυνο να αναπτυχθεί μεταβολική οξέωση, καθώς η  $PCO_2$  θα αυξάνει προς το φυσιολογικό. Η μεταβολική οξέωση είναι συνήθως ήπια και σπάνια απαιτείται χορήγηση μικρών δόσεων  $NaHCO_3^{(2)}$ .

Ένα άλλο μέτρο είναι η μείωση της συγκέντρωσης των  $HCO_3^-$ . Αν και τα  $HCO_3^-$  είναι ήδη μειωμένα, περαιτέρω μείωσή τους, με τη χορήγηση ακετοζολαμίδης, συνδράμει στη βελτίωση των συμπτωμάτων με σχετικά μικρό κίνδυνο. Η ακετοζολαμίδα είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και αναστέλλει την επαναρρόφηση των  $HCO_3^-$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Χορηγείται στους ορειβάτες σε συνδυασμό με οξυγόνο και οδηγίες για βραδεία ανάβαση<sup>(30)</sup>.

Οι ασθενείς με ψυχογενή υπεραερισμό μπορούν να επωφεληθούν από ψυχολογική υποστήριξη, διερεύνηση της υποκείμενης στρεσογόνου κατάστασης και ειδικής αγωγής για το άγχος. Ακόμη και μία προσεκτική εξήγηση της προέλευσης των συμπτωμάτων τους μπορεί να τους καθησυχάσει και συχνά είναι αρκετή. Ορισμένοι βελτιώνονται με τη χρήση β-αδρενεργικών ανταγωνιστών ή με τη συστηματική άθληση. Κατά τη διάρκεια των εξάρσεων βοηθά η επανεισπνοή του αέρα χάρτινης σακούλας<sup>(6)</sup>.

Αν πρόκειται για ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, η αναπνευστική αλκάλωση μπορεί να περιοριστεί με αλλαγές στο νεκρό χώρο, τον όγκο αερισμού και τη συχνότητα των αναπνοών.

Σε περιπτώσεις πνευμονίας, πνευμονικής εμβολής, δηλητηρίασης από σαλικυλικά, σήψης, κυκλοφορικής ανεπάρκειας, ηπατικής ανεπάρκειας κ.ά, ο ασθενής αντιμετωπίζεται με ειδικά για κάθε περίπτωση μέτρα, τόσο θεραπευτικά, όσο και υποστηρικτικά. Σε αιμοδυναμική αστάθεια, έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών και  $pH > 7,55$  εξετάζεται ακόμη και η ανάγκη εφαρμογής μηχανικού αερισμού ή/και αιμοκάθαρσης με διάλυμα χαμηλών  $HCO_3^-$ <sup>(30)</sup>.



## 5. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας: Κάλιο. 2<sup>η</sup> έκδοση. University Studio Press 2006; 175-257.
2. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill, New York 2001.
3. Adroque HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. JASN 2010; 21: 920-923.
4. Gennari JF, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. J Clin Invest 1972; 51: 1722-1730.
5. Gledhill N, Beirne GJ, Dempsey JA. Renal response to short-term hypocapnia in man. Kidney Int 1975; 8: 376-384.
6. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's principles of internal medicine. 14<sup>th</sup> Edition. Mc Grow-Hill Health Professions Division, New York 1998.
7. Krapf R, Beeler I, Hertner D, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis-The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. N Engl J Med 1991; 324: 1394-1401.
8. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, 8<sup>th</sup> edition, Philadelphia. Saunders 1991.
9. Kahle H, Leonhardt H, Platzer W. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου. Μετάφραση: Παπαδόπουλος Ν. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 1985.
10. Kornbluth RS, Turino GM. Respiratory control in diffuse interstitial lung disease and diseases the pulmonary vasculature. Clin Chest Med 1980; 1: 91-102.
11. Lourenco RV, Turino GM, Davidson LAG, Fishman R. The regulation of ventilation in diffuse pulmonary fibrosis. Am J Med 1965; 38: 199-216.
12. Szucs MM, Brooks HL, Grossman W, Bannas JS, Meister SG, Dexter L, Dalen JE. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. Ann Intern Med 1971; 74:161-166.
13. Aberman A, Fulop M. The metabolic and respiratory acidosis of acute pulmonary edema. Ann Intern Med 1972; 76: 173-184.
14. Trenchard D, Gardner D, Guz A. Role of pulmonary vagal afferent nerve fibres in the development of rapid shallow breathing in lung inflammation. Clin Sci 1972; 42: 251-263.

15. Horres AD, Bernthal T. Localized multiple minute pulmonary embolism and breathing. *J Appl Physiol* 1961; 16: 842-846.
16. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333: 1547-1543.
17. Rice RL. Symptom patterns of hyperventilation syndrome. *Am J Med* 1950; 8: 691-700.
18. Karetzky MS, Mithoefer JC. The cause of hyperventilation and arterial hypoxia in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Med Sci* 1967; 254: 797-804.
19. Record O, Iles RA, Cohen RD, Williams R. Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure. *Gut* 1975; 16: 144-149.
20. Simmons H, Nicoloff J, Guze LB. Hyperventilation and respiratory alkalosis as signs of Gram-negative bacteremia. *JAMA* 1960; 174: 2196-2199.
21. Tenny SM, Miller RM. The respiratory and circulatory actions of salicylate. *Am J Med* 1955; 19: 498-508.
22. Gabow PA, Anderson R, Potts DE, Schrier RW. Acid-base disturbances in the salicylate-intoxicated adult. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1481-1484.
23. Lim VS, Katz AI, Lindheimer MD. Acid-base regulation in pregnancy. *Am J Physiol* 1976; 231: 1764-1769.
24. Takano N, Kanada T. Renal contribution to acid-base regulation during the menstrual cycle. *Am J Physiol* 1983; 244: F320-F324.
25. Rosenbaum BJ, Coburn JW, Shinaberger JH, Massry SG. Acid-base status during the interdialytic period in patients maintained with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1969; 71: 1105-1111.
26. Posner JB, Plum F. Spinal-fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N Engl J Med* 1967; 277: 605-613.
27. Ames F. The hyperventilation syndrome. *J Ment Sci* 1955; 101: 466-525.
28. Nardi AE, Freire RC, Zin WA. Panic disorder and control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 167: 133-143.
29. Plum F. Mechanisms of central hyperventilation. *Ann Neurol* 1982; 11: 636-637.
30. Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2<sup>nd</sup> Edition. Mosby 2004.

31. Raichle ME, Plum F. Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 1972; 3: 566-575.

32. Ayres SM, Grace WJ. Inappropriate ventilation and hypoxemia as causes of cardiac arrhythmias: The control of arrhythmias without antiarrhythmic drugs. *Am J Med* 1969; 46: 495-505.

## Ερωτήσεις

Στο χώρο αναμονής του χειρουργείου ενός νοσοκομείου ανακοινώθηκε σε συγγενή ασθενούς η δυσάρεστη έκβαση του ασθενούς που ήταν στο χειρουργείο. Ο συγγενής αισθάνθηκε ένα σφίξιμο στο στήθος, ταχυκαρδία, δύσπνοια και άρχισε να αναπνέει γρήγορα. Λίγα λεπτά αργότερα αισθάνθηκε αιμωδίες, ζάλη και κεφαλαλγία. Ο γιατρός μέτρησε την πίεσή του, αλλά κατά τη διάρκεια της μέτρησης ο ασθενής εμφάνισε σπασμό των δακτύλων και του καρπού στο χέρι που έφερε την περιχειρίδα (σημείο Trousseau).

**1. Ποια ήταν η πιθανότερη οξεοβασική διαταραχή που παρουσίασε ο συγγενής;**

- α) Οξεία αναπνευστική αλκάλωση;
- β) Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση;
- γ) Οξεία αναπνευστική οξέωση;
- δ) Χρόνια αναπνευστική οξέωση;

**2. Ποια ήταν η πιθανότερη αιτία της οξεοβασικής διαταραχής;**

- α) Πνευμονική εμβολή;
- β) Πνευμονικό οίδημα;
- γ) Σήψη;
- δ) Ψυχογενής υπεραερισμός;

**3. Αν η  $PCO_2$  ήταν 25 mmHg, πόση αναμένεται να ήταν η συγκέντρωση των  $HCO_3^-$ ;**

- α) 11 mEq/L;
- β) 21 mEq/L;
- γ) 31 mEq/L;
- δ) 41 mEq/L;

**4. Τα συμπτώματά της ζάλης και της κεφαλαλγίας οφείλονταν σε:**

- α) Εγκεφαλική αγγειοδιαστολή;
- β) Εγκεφαλική αγγειοσύσπαση;
- γ) Εγκεφαλική οξέωση;
- δ) Εγκεφαλική εμβολή;

**5. Το σημείο Trousseau οφείλονταν σε:**

- α) Υπονατριαιμία;
- β) Υποκαλιαιμία;
- γ) Υπασβεσταιμία;
- δ) Υπολευκωματιναιμία;

**Απαντήσεις**

- 1. α
- 2. δ
- 3. β
- 4. β
- 5. γ

**Στρογγυλό τραπέζι IV: Διαταραχές καλίου**

**Προεδρείο: Θ. Αποστόλου - Σ. Σπαΐα**

Ορμονική ρύθμιση της ομοιόστασης του καλίου

**Π. Νικολόπουλος**

Ομοιόσταση του καλίου στην αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση

**Π. Γεωργιανός**

Σχέση της δίαιτας υψηλού καλίου από λαχανικά και καλίου ορού  
σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

**Η. Μηνασίδης**

Θεραπεία της υπο- και υπερ-καλιαιμίας

**Ε. Μάνου**

**Σχόλια-Παραδείγματα: Κ. Σιαμόπουλος**

## Ορμονική ρύθμιση της ομοιόστασης του καλίου

**Πέτρος Νικολόπουλος,**

*Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ινσουλίνη
3. Κατεχολαμίνες
4. Θυρεοειδικές ορμόνες
5. Αλδοστερόνη
6. Εντερική ρύθμιση αποβολής  $K^+$
7. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία του  $K^+$  έχει το ορμονικό σύστημα. Οι σημαντικότερες ορμόνες που συμμετέχουν στη ρύθμιση των επιπέδων του  $K^+$  του ορού είναι οι κατεχολαμίνες, η ινσουλίνη και η αλδοστερόνη επηρεάζοντας τη λειτουργία της  $Na^+-K^+-ATPάσης$

- Οι κατεχολαμίνες και η ινσουλίνη συμβάλλουν στην ανακατανομή του  $K^+$  μετά από λήψη φορτίου καλίου

- Η αλδοστερόνη συμβάλλει στην οριστική ρύθμιση των επιπέδων του  $K^+$  του ορού, διαμέσου της δράσης της στους νεφρούς στα θεμέλια (βασικά) κύτταρα του αθροιστικού σωληναρίου

- Τα επίπεδα του  $K^+$  του ορού έχουν απευθείας δράση στη φλοιώδη ζώνη των επινεφριδίων και επηρεάζουν την έκκριση της αλδοστερόνης

- Η δράση της αλδοστερόνης στον εντερικό σωλήνα και κυρίως στο τελικό τμήμα του παχέος εντέρου συμβάλλει στη ρύθμιση των επιπέδων  $K^+$ , κυρίως σε ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο

### 1. Εισαγωγή

Το  $K^+$  είναι το κύριο ενδοκυττάριο κατιόν. Το ολικό  $K^+$  του οργανισμού ανέρχεται σε 50-55 mEq/kgΣΒ ή σε 3.000-4.000 mEq. Υπολογίζεται ότι μόνο το 2% της ποσότητας αυτής βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο, όπου η συγκέντρωση του  $K^+$  ( $[K]$ ) στον ορό κυμαίνεται από 3,5-5 mEq/L. Η  $[K]$  στον ενδοκυττάριο χώρο είναι 140 mEq/L, με τα μυϊκά κύτταρα να περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα (80% του ενδοκυττάριου  $K^+$ ). Η διαφορά  $[K]$  μεταξύ ενδο- και εξω-κυττάριου χώρου είναι 35:1 και διατηρείται σταθερή

με κατανάλωση ενέργειας από τη  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ άση. Κύριο έργο της αντλίας αυτής είναι να απομακρύνει  $\text{Na}^+$  από τα κύτταρα και να μεταφέρει  $\text{K}^+$  ενδοκυττάρια σε αναλογία 3:2. Η συνήθους διαίτα παρέχει ημερησίως 50-100 mEq  $\text{K}^+$ , ενώ στους φυτοφάγους μπορεί να φτάσει και στα 250 mEq  $\text{K}^+$ , από τα οποία το 90% απεκκρίνεται με τα ούρα και το υπόλοιπο με τα κόπρανα και τον ιδρώτα (Εικ. 1). Περίπου 90% του ολικού  $\text{K}^+$  του οργανισμού είναι ανταλλάξιμο και μετακινήσιμο μεταξύ των διαμερισμάτων του.

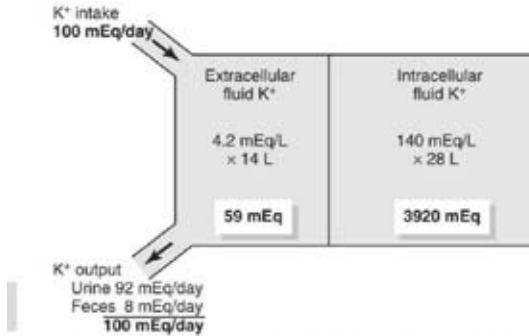


Figure 30-1. Normal potassium intake, distribution of potassium in the body fluids, and potassium output from the body.

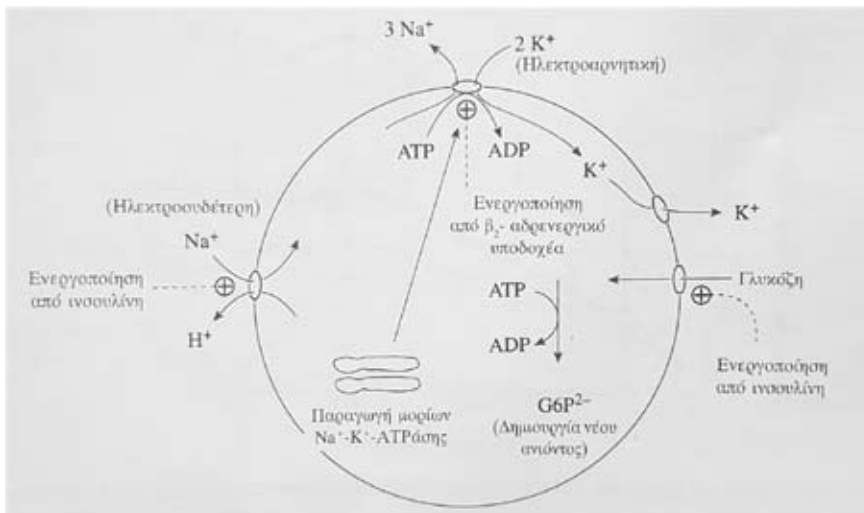
Table 30-1 Factors That Can Alter Potassium Distribution Between the Intracellular and Extracellular Fluid

**Εικόνα 1:** Πρόσληψη, αποβολή και κατανομή του  $\text{K}^+$

Το  $\text{K}^+$  έχει δύο βασικές λειτουργίες στον οργανισμό. Η πρώτη αφορά τη διατήρηση των μεταβολικών λειτουργιών του κυττάρου με συμμετοχή του στη σύνθεση πρωτεϊνών και γλυκογόνου. Η δεύτερη έχει ως στόχο τη διατήρηση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης του κυττάρου.

Η διαιτητική πρόσληψη ενός φορτίου  $\text{K}^+$  40 mEq που περιέχουν 3 ποτήρια χυμού πορτοκαλιού, αυξάνει τη  $[\text{K}]$  κατά 2,4 mEq/L. Αν το προσλαμβανόμενο  $\text{K}^+$  παρέμενε στον εξωκυττάριο χώρο, η αύξηση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα, θα οδηγούσε σε σοβαρές συνέπειες, απειλητικές για τη ζωή. Ωστόσο, αυτό δεν συμβαίνει σε φυσιολογικές συνθήκες. Μετά τη λήψη του, η ανακατανομή του  $\text{K}^+$  μεταξύ εξωκυττάρου και ενδοκυττάρου χώρου αποτελεί την πρώτη αντίδραση του οργανισμού έναντι των μεταβολών του στον ορό. Το  $\text{K}^+$  που εισέρχεται στον οργανισμό με την τροφή, υπό την επίδραση της ινσουλίνης και των κατεχολαμινών εισέρχεται κυρίως στα μυοκύτταρα (ανακατανομή), μέσα σε 15-30 min και αποβάλλεται από τους

νεφρούς έπειτα από 6-8 ώρες (αποβολή). Ενδοκυττάρια τα κατιόντα του  $K^+$  συγκρατούνται λόγω του αρνητικού δυναμικού που υπάρχει εκεί και λόγω της χαμηλής διαπερατότητας της μεμβράνης στο  $K^+$ . Το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης διατηρείται από την ενεργό μεταφορά  $K^+$  και  $Na^+$  σε αναλογία  $3Na^+$  με  $2K^+$ , με τη δράση της  $Na^+-K^+-ATPάσης$ , η οποία βρίσκεται στη βασικοπλάγια επιφάνεια της μεμβράνης του κυττάρου. Η υπερκαλιαιμία αυξάνει τη δραστηριότητα της  $Na^+-K^+-ATPάσης$ . Οι κύριες ορμόνες που αυξάνουν τη δραστηριότητα της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  και επηρεάζουν την εσωτερική μετακίνηση (ανακατανομή) του  $K^+$  είναι η αδρεναλίνη ( $\beta_2$ -διεγέρτης) και η ινσουλίνη (Εικ. 2), ενώ η αλδοστερόνη ρυθμίζει κυρίως την εξωτερική μετακίνηση (αποβολή) του  $K^+$ .



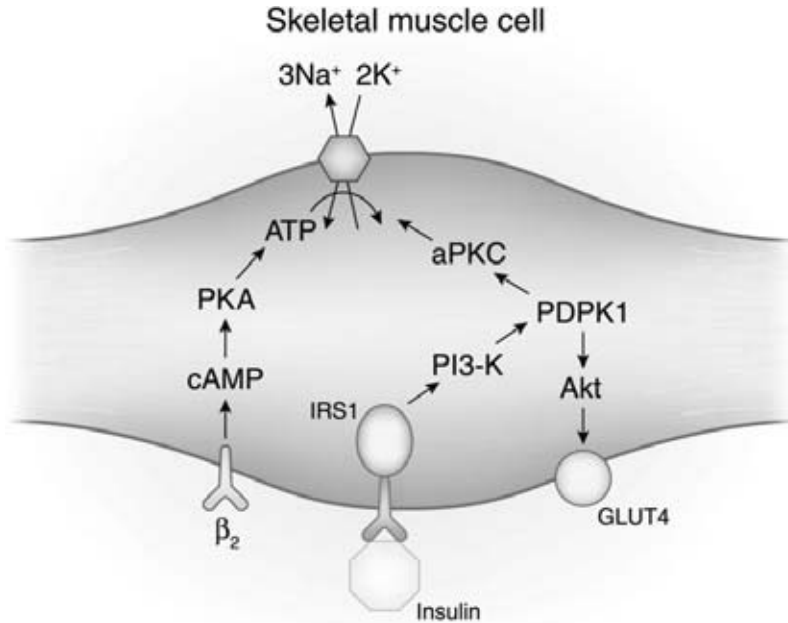
Εικόνα 2: Οι κύριες ορμόνες που προκαλούν ανακατανομή του  $K^+$

## 2. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη οδηγεί σε εισροή  $K^+$  ενδοκυττάρια, διεγείροντας τη δραστηριότητα της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  κυρίως στους σκελετικούς μύες. Η σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της, οδηγεί σε φωσφορυλίωση του υποδοχέα της (IRS-1), ο οποίος, με τη σειρά του, δεσμεύεται με την φωσφατιδυλινοσιτόλη-3 κινάση (PI3-K). Η αλληλεπίδραση IRS-1-PI3-K οδηγεί στην ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από την 3-φωσφοϊνοσιτίδη πρωτεϊνική κινάση-1 (PK1). Το αποτέλεσμα της ινσουλίνης στην πρόσληψη γλυκόζης



και  $K^+$  διαφέρει σ' αυτό το σημείο. Η μεταφορά της γλυκόζης γίνεται διάμεσου του μεταφορέα της GLUT4, ενώ η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (αPKC) οδηγεί στην ενεργοποίηση της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  και την εισαγωγή του  $K^+$  ενδοκυττάρια (Εικ. 3)



**Εικόνα 3:** Επίδραση των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών διεγερτών και της ινσουλίνης στη πρόσληψη του  $K^+$  από τους σκελετικούς μύες

Η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη  $K^+$  από τα μυϊκά και ηπατικά κύτταρα ανεξάρτητα από τη μεταφορά γλυκόζης. Έχει αποδειχτεί ότι η αύξηση της  $[K^+]$  στην πυλαία κυκλοφορία, διεγείρει την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης<sup>(1)</sup>. Η ινσουλίνη προωθεί τη μετακίνηση του  $K^+$  μέσα στα ηπατοκύτταρα και τα σκελετικά μυοκύτταρα για σύνθεση γλυκογόνου<sup>(2)</sup>. Επάγει (διεγείρει) τη σύνθεση  $Na^+-K^+-ATPάσης$  και αυξάνει τη δραστηριότητά της, καθώς και τη συγγένειά της ως προς το  $Na^+$ , καθιστώντας τη μεμβράνη του κυττάρου λιγότερο διαπερατή στο  $Na^+$  και αυξάνοντας δευτεροπαθώς την είσοδο  $K^+$  ενδοκυττάρια. Επίσης ενεργοποιεί τη  $Na^+-H^+-ATPάση$  με αύξηση εισόδου  $Na^+$  ενδοκυττάρια, με επακόλουθη αύξηση της ενδοκυττάριας  $[K^+]$  διαμέσου της  $Na^+-K^+-ATPάσης$ <sup>(3)</sup>.

### 3. Κατεχολαμίνες

Οι  $\beta_2$ -υποδοχείς προάγουν την είσοδο του  $K^+$  ενδοκυττάρια (ηπατοκύτταρα, μυοκύτταρα) και οι  $\alpha$ -υποδοχείς μειώνουν την είσοδο του  $K^+$  στα κύτταρα. Οι  $\beta_2$ -αδρενεργικοί διεγέρτες (κυρίως η επινεφρίνη) προάγουν την είσοδο του  $K^+$  ενδοκυττάρια, ενεργοποιώντας τη  $Na^+-K^+$ -ATPάση δι-αμέσου αύξησης της συγκέντρωσης της 3'-5'-κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) (Εικ. 3). Αλλά και με έμμεσο τρόπο, προκαλώντας γλυκογονόλυση και υπεργλυκαιμία, με αποτέλεσμα την έκκριση ινσουλίνης από τα  $\beta$ -κύτταρα του παγκρέατος. Ο  $\beta_2$ -αποκλεισμός μπορεί να αυξήσει το  $K^+$  του πλάσματος, ενώ η  $\beta_2$ -διέγερση μπορεί να το ελαττώσει.

Οι  $\alpha$ -αδρενεργικοί διεγέρτες καταστέλλουν τη λειτουργία της  $Na^+-K^+$ -ATPάσης και μετακινούν  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Επίσης αναστέλλουν την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης<sup>(4)</sup>.

### 4. Θυρεοειδικές ορμόνες

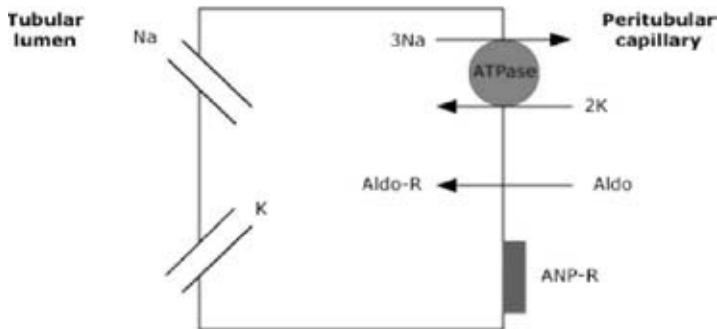
Οι περισσότερες δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών διαμεσολαβούνται μέσω των πυρηνικών τους υποδοχέων (TRs). Από τις θυρεοειδικές ορμόνες εκείνη που κυρίως συνδέεται με τους TRs είναι η  $T_3$  η οποία εισέρχεται στο κύτταρο από την κυκλοφορία ή προκύπτει από την ενδοκυττάρια μετατροπή της  $T_4$  σε  $T_3$  με τη επίδραση των αποιωδινασών. Σήμερα γνωρίζουμε ότι, εκτός του πυρήνα, TRs βρίσκονται και στο κυτταρόπλασμα και διαμεσολαβούν ταχείες δράσεις των θυρεοειδικών ορμονών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης της PI3-κινάσης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την φωσφορυλίωση σηματοδοτικών μορίων, τα οποία στη συνέχεια ενισχύουν τη δράση της  $Na^+-K^+$ -ATPάσης τη μετάθεση και εισαγωγή της στην κυτταρική μεμβράνη σε όλα τα συστήματα του οργανισμού.

Η δράση της ινσουλίνης, των κατεχολαμινών και της θυροξίνης στη  $Na^+-K^+$ -ATPάση είναι αθροιστική, αφού την επηρεάζουν με διαφορετικό μηχανισμό.

### 5. Αλδοστερόνη

Η ορμονική ρύθμιση της ομοιοστασίας του  $K^+$  στο νεφρό συντελείται

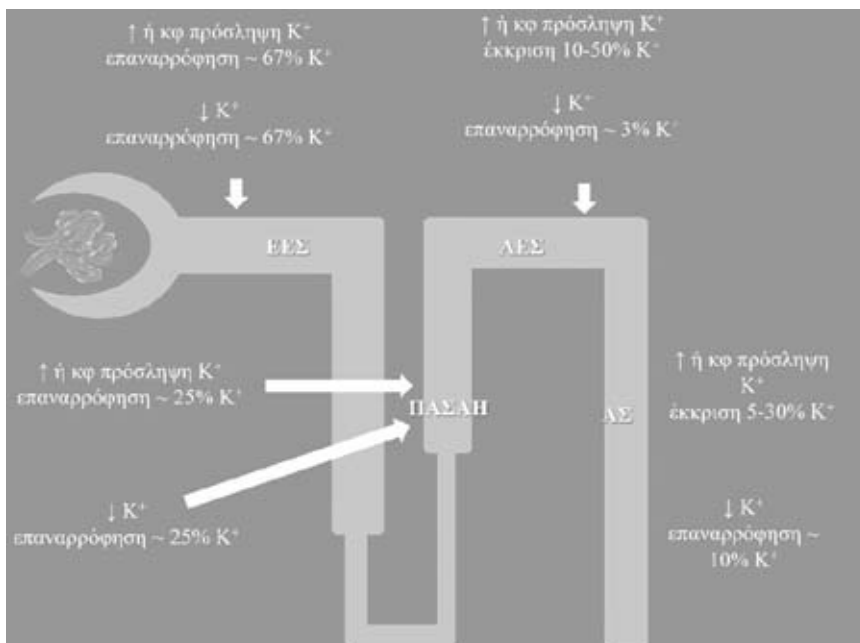
κυρίως από την αλδοστερόνη. Είναι μία στεροειδής ορμόνη που παράγεται από την φλοιώδη ζώνη των επινεφριδίων. Αύξηση στη  $[K^+]$  στο εξωκυττάριο υγρό του επινεφριδιακού φλοιού διεγείρει άμεσα την έκλυση αλδοστερόνης. Δρα στο άπω εσπειραμένο και το αθροιστικό σωληνάριο, προάγοντας τη σύνθεση  $Na^+-K^+$ -ATPασών και την εισαγωγή τους στην βασικοπλάγια μεμβράνη. Αυξάνει την έκκριση του  $K^+$  από τα βασικά (θεμέλια) κύτταρα στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια (ΦΑΣ), στο συνδετικό τμήμα του άπω σωληναρίου και στην εξωτερική ζώνη στα μυελώδη αθροιστικά σωληνάρια (ΜΑΣ). Τα δύο ερεθίσματα που διεγείρουν την έκκριση αλδοστερόνης είναι η υπερκαλιαιμία και η μείωση του όγκου του εξωκυττάριου χώρου (υπογκαιμία). Η απάντηση των κυττάρων των ΦΑΣ στην υπερκαλιαιμία είναι άμεση και αποτελεσματική. Έτσι αύξηση της  $[K^+]$  στο πλάσμα κατά 0,1-0,2 mEq/L προκαλεί σημαντική αύξηση της στάθμης της αλδοστερόνης. Αντίθετα, σε μείωση της  $[K^+]$  μειώνεται η έκκριση της ορμόνης, με ελαχιστοποίηση των απωλειών  $K^+$  στα ούρα. Η αλδοστερόνη ρυθμίζει όλα τα στάδια έκκρισης του  $K^+$  στα άπω και αθροιστικά σωληνάρια (Εικ. 4).



**Εικόνα 4:** Μεταφορά ιόντων στο θεμέλιο κύτταρο του φλοιώδους αθροιστικού σωληναρίου

Συγκεκριμένα, αυξάνει τον αριθμό των ανοικτών διαύλων  $K^+$  και  $Na^+$  στην αυλική μεμβράνη, αυξάνει τη δραστηριότητα της  $Na^+-K^+$ -ATPάσης στη βασικοπλάγια μεμβράνη, καθιστά τον αυλό ηλεκτραρνητικό, επειδή προάγει την επαναρρόφηση του  $Na^+$  και μεταφέρει, στη συνέχεια, το  $Na^+$  εξωκυττάρια με τη  $Na^+-K^+$ -ATPάση. Εισάγει το  $K^+$  στο κύτταρο αυξάνοντας τη  $[K^+]$  σ' αυτό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η έκκριση  $K^+$  με δύο μηχανισμούς. Με τη μεταφορά του  $Na^+$  εξωκυττάρια, διαμέσου της  $Na^+-K^+$ -ATPάσης, που έχει ως συνέπεια την είσοδο  $K^+$  με αύξηση της ενδοκυττάριας  $[K^+]$  και με

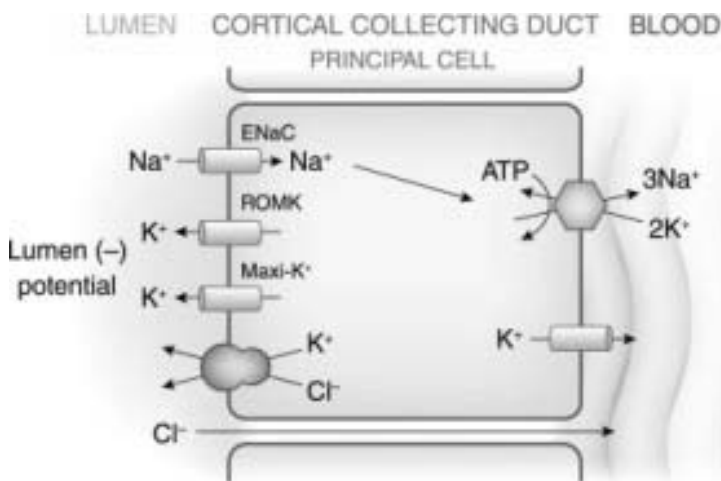
την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ , που καθιστά τον αυλό ηλεκτραρνητικό, αυξάνοντας έτσι την ηλεκτρική διαφορά δυναμικού, η οποία ευνοεί την έκκριση  $\text{K}^+$ . Έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία να τονιστεί ότι το ποσοστό του  $\text{K}^+$  που φτάνει στο άπω σωληνάριο είναι σταθερό, ανεξάρτητα αν η ποσότητα του  $\text{K}^+$  που τελικά εκκρίνεται στα ούρα είναι αυξημένη ή μειωμένη (Εικ. 5).



**Εικόνα 5:** Έκκριση και επαναρρόφηση  $\text{K}^+$  κατά μήκος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (ΕΕΣ), του παχέως ανιόντος σκέλους της αγκύλης Henle (ΠΑΣΑΗ), του άπω εσπειραμένου (ΔΕΣ) και του αθροιστικού σωληναρίου (ΑΣ), ανάλογα με τη  $[\text{K}^+]$

Στο αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, εντοπίζεται η έκφραση των διαύλων συμμεταφοράς  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  (NCC), η λειτουργία των οποίων αναστέλλεται από τα θειαζιδικά διουρητικά. Στο υπόλοιπο 70% του μήκους του άπω εσπειραμένου εκφράζεται ο επιθηλιακός διάυλος μεταφοράς  $\text{Na}^+$  (epithelial sodium channel, ENaC), που είναι ευαίσθητος στην αμιλοριδία, η δραστηριότητα του οποίου ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από τα επίπεδα της αλδοστερόνης<sup>(5)</sup>. Η είσοδος  $\text{Na}^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο διαμέσου του ENaC είναι ηλεκτροπαραγωγός, δεδομένου ότι αλλοιώνει την ισορροπία συγκέντρωσης των ιόντων  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του δυναμικού της μεμβράνης. Αποτέλεσμα της εισροής  $\text{Na}^+$  είναι η απομάκρυνση  $\text{K}^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο, η οποία στην

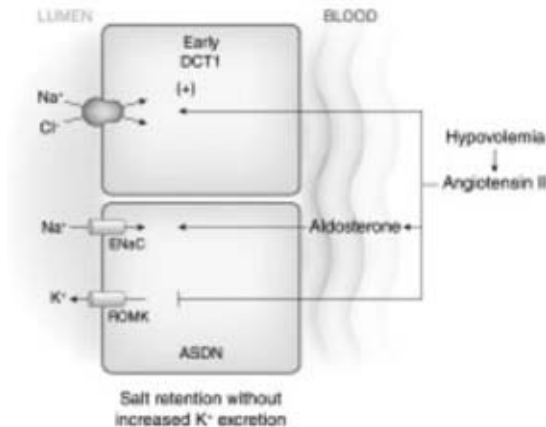
περίπτωση του άπω νεφρώνα επιτυγχάνεται διαμέσου των επιφανειακών διαύλων καλίου (ROMK) προς το σωληναριακό υγρό. Έτσι, στο συγκεκριμένο τμήμα του νεφρώνα η επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  είναι συνδεδεμένη με την ταυτόχρονη απέκκριση  $\text{K}^+$ <sup>(6)</sup>. Στο αθροιστικό σωληνάριο τα θεμέλια κύτταρα είναι υπεύθυνα για την έκκριση  $\text{K}^+$  και την επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  υπό την επίδραση των στεροειδών ορμονών. Η επαναρρόφηση  $\text{Na}^+$  γίνεται κυρίως διαμέσου των ευαίσθητων στην αμιλορίδη επιφανειακών διαύλων  $\text{Na}^+$  ENaC, ενώ η απέκκριση  $\text{K}^+$  γίνεται διαμέσου των επιφανειακών διαύλων ROMK και των μεγάλης αγωγιμότητας διαύλων καλίου maxi-K (BK). Η αλδοστερόνη διαμέσου της πρωτεϊνικής κινάσης SGK1 (serum and glucocorticoid-inducible kinase) ενεργοποιεί και μεταθέτει στην αυλική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης τους διαύλους ENaC και ROMK<sup>(7)</sup>. Η είσοδος  $\text{Na}^+$  στο κύτταρο διαμέσου των επιφανειακών διαύλων ENaC είναι ηλεκτροπαραγωγός, καθώς δημιουργεί αρνητικό ηλεκτρικό δυναμικό στον αυλό του σωληναρίου. Η αλδοστερόνη προκαλεί αύξηση της εισόδου  $\text{Na}^+$  στο κύτταρο και αύξηση της δραστηριότητας της  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPάσης, με αποτέλεσμα η διαφορά δυναμικού στο εσωτερικό της αυλικής επιφάνειας της μεμβράνης να διαμορφώνεται στα 55 mV, ενώ στο εσωτερικό της βασικοπλάγιας επιφάνειας διαμορφώνεται στα -100 mV. Οι συνθήκες αυτές ευνοούν τη μετακίνηση  $\text{K}^+$ , ως θετικά φορτισμένου ιόντος, από το διάμεσο ιστό στον ενδοκυττάριο χώρο και στη συνέχεια στην απέκκρισή του από την αυλική επιφάνεια προς το νεφρικό σωληνάριο<sup>(8)</sup> (Εικ. 6).



Εικόνα 6: Μετακίνηση  $\text{K}^+$  στο θεμέλιο κύτταρο του ΦΑΣ

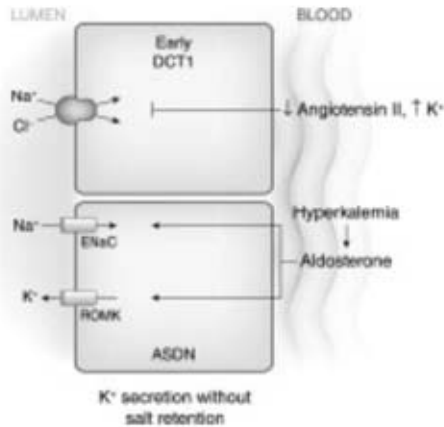
Οι ιοντικοί διάυλοι ROMK, ENaC και maxi-K ή BK των θεμελίων κυττάρων αλληλορυθμίζουν τη λειτουργία τους ανταποκρινόμενοι στις μεταβολές της ροής του υγρού στον άπω νεφρώνα, με τον διάυλο BK να αναλαμβάνει τον κύριο ρόλο στην απέκκριση  $K^+$  σε συνθήκες αυξημένης ροής και υπερκαλιαιμίας<sup>(9)</sup>.

**Παράδοξο της αλδοστερόνης** Το παράδοξο της αλδοστερόνης αναφέρεται στην ικανότητα του νεφρού να διεγείρει την κατακράτηση NaCl με ελάχιστη έκκριση  $K^+$  υπό συνθήκες μειωμένου όγκου και να μεγιστοποιεί την έκκριση  $K^+$  χωρίς κατακράτηση  $Na^+$  στην υπερκαλιαιμία. Σε υπογκαιμία τα αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης -II (A-II) διεγείρουν τον συμμεταφορέα  $Na^+-Cl^-$  στον ΑΕΣ. Στο ευαίσθητο στην αλδοστερόνη άπω νεφρικό σωληνάριο, η A-II μαζί με την αλδοστερόνη διεγείρουν τον ENaC, ενώ η A-II ασκεί ανασταλτική επίδραση στους ROMK, παρέχοντας έτσι ένα μηχανισμό για τη μέγιστη συντήρηση του άλατος και την ελαχιστοποίηση της έκκρισης  $K^+$  (Εικ. 7).



**Εικόνα 7:** Παράδοξο αλδοστερόνης σε υπερογκαιμία

Σε υπερκαλιαιμία ή σε αυξημένη πρόσληψη  $K^+$  σε συνθήκες ευογκαιμίας, τα χαμηλά επίπεδα A-II ή η άμεση επίδραση της αυξημένης  $[K^+]$ , οδηγούν στην αναστολή της δραστηριότητας του συμμεταφορέα  $Na^+-Cl^-$  και σε αυξημένη δραστηριότητα του ROMK. Ως αποτέλεσμα, η παροχή  $Na^+$  στον ENaC βελτιστοποιείται για την συζευγμένη ηλεκτρογενή έκκριση του  $K^+$  διαμέσου του ROMK<sup>(10,11)</sup> (Εικ. 8).



**Εικόνα 8:** Παράδοξο αλδοστερόνης σε υπερκαλιαιμία

## 6. Εντερική ρύθμιση αποβολής K<sup>+</sup>

Η εντερική ρύθμιση της ομοιόστασης του K<sup>+</sup> με μηχανισμό πρόσω τροφοδότησης είχε προταθεί από τον Rabinowitz και συν.<sup>(12)</sup> πριν από 3 10ετίες. Έρευνες διαπίστωσαν ότι το διατροφικό φορτίο K<sup>+</sup> οδηγεί σε άμεση καλιούρηση, που δεν μπορεί να εξηγηθεί από τη δράση ορμονών, όπως η αλδοστερόνη, η βαζοπρεσίνη ή/και πεπτιδίων όπως το γλουκαγόνο, η γλυανυλίνη και η ουρογουανυλίνη<sup>(13-15)</sup>. Σε πειραματόζωα με σταθερή [K<sup>+</sup>] η καλιουρητική απάντηση στην από του στόματος φόρτιση με K<sup>+</sup> είναι μεγαλύτερη, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια<sup>(16)</sup>. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της πρόσω σηματοδότησης δεν είναι γνωστός, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η νεφρική απάντηση μπορεί να οφείλεται στην ταχεία και σχεδόν πλήρη αποφωσφορυλίωση του συµμεταφορέα Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> στο ΑΕΣ, προκαλώντας μειωμένη δραστικότητα του μεταφορέα και συνεπώς, αύξηση της παροχής Na<sup>+</sup> στο ευαίσθητο στην αλδοστερόνη άπω νεφρικό σωληνάριο<sup>(17)</sup>. Υποστηρίζεται ότι τα εντερικά κύτταρα ανιχνεύουν την αύξηση [K<sup>+</sup>] και εκκρίνουν πεπτιδικές ορμόνες ή/και υποφυσιακά ορμονικά πεπτιδία για να ρυθμίσουν τη νεφρική έκκριση K<sup>+</sup> χωρίς όμως οι ορμόνες αυτές να έχουν ταυτοποιηθεί<sup>(16,18)</sup>. Επίσης διερευνάται ο ρόλος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου. Σε πρόσφατες μελέτες έχουν δώσει αρκετές αποδείξεις ότι το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης του K<sup>+</sup><sup>(19)</sup>.

Στο κόλον η παρουσία ΒΚ διαύλων  $K^+$  επιβεβαιώνεται από μελέτες, καθώς και ο ρόλος αυτού του τμήματος του εντερικού σωλήνα στην ομοιοστασία του  $K^+$ . Οι δίαυλοι υψηλής αγωγιμότητας ΒΚ στην αυλική επιφάνεια είναι υπεύθυνοι για έκκριση  $K^+$  στον εντερικό αυλό. <sup>(20)</sup>

Η ενεργός μεταφορά  $K^+$  στην πλαγιοβασική μεμβράνη διαμέσου της  $Na^+-K^+-ATP$ -άσης, ευαίσθητη στη δράση της αλδοστερόνης, δημιουργεί αρνητικό διαμεμβρανικό δυναμικό με εκροή του  $K^+$  στο αυλό του τελικού τμήματος του παχέος εντέρου. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο η εντερική αποβολή  $K$  είναι ευθέως ανάλογη της διαιτητικής πρόσληψης, παρατήρηση που δείχνει τη σημαντικότητα της προσαρμογής του παχέος εντέρου στην αποβολή του  $K^+$  σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια<sup>(21)</sup>.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13<sup>th</sup> ed. Mississippi 2016.
2. Epstein M, Lifschitz MD. Potassium homeostasis and dyskalemi- as: the respective roles of renal, extrarenal, and gut sensors in potassium handling. *Kidney Int(Suppl)* 2016; 6: 7-15.
3. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet* 1998, 352: 135-140.
4. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regula- tion. *Am J Physiol* 1998, 274: F817-F833.
5. Kellenberger S, Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for shared structure. *Physiol Rev* 2002; 82: 735-767.
6. Κουλουρίδης Ε., Κουλουρίδης Ι. Βασικές αρχές της παθοφυσιολο- γίας του νεφρικού σωληναρίου σε μοριακό επίπεδο . *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26 (3): 195-222.
7. Grahammer F, Nesterov V, Ahmed A, et al. mTORC2 critically reg- ulates renal potassium handling. *J Clin Invest* 2016; 126: 1773-1782.
8. Stokes JB. Sodium and potassium transport by the collecting duct. *Kidney Int* 1990; 38: 679-686.
9. Weinbaum S, Duan Y, Satlin LM, Wang T, Weinstein AM. Mech- anotransduction in the renal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1220-F1236.
10. Lubbe N, Zietse R, Hoorn EJ. Effects of angiotensin II on ki-



nase-mediated sodium and potassium transport in the distal nephron. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 120-126.

11. Biff F, Palmer. Regulation of Potassium Homeostasis. 2015; 10(6): 1050-1060.

12. Rabinowitz L. Homeostatic regulation of potassium excretion. *J Hypertens* 1989; 7: 433-442.

13. Thomas L, Kumar R. Control of renal solute excretion by enteric signals and mediators. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 207-212.

14. Michell AR, Debnam ES, Unwin RJ. Regulation of renal function by the gastrointestinal tract: Potential role of gut-derived peptides and hormones. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 379-403.

15. Lee FN, Oh G, McDonough AA, Youn JH. Evidence for gut factor in K<sup>+</sup> homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F541-F547.

16. Oh KS, Oh YT, Kim SW, Kita T, Kang I, Youn JH. Gut sensing of dietary K<sup>+</sup> intake increases renal K<sup>+</sup> excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R421-R429.

17. Sorensen MV, Grossmann S, Roesinger M, et al. Rapid dephosphorylation of the renal sodium chloride cotransporter in response to oral potassium intake in mice. *Kidney Int* 2013; 83: 811-824.

18. Oh YT, Kim J, Youn JH. Role of pituitary in K homeostasis: impaired renal responses to altered K intake in hypophysectomized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 304: R1166-R1174.

19. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* 2016; 31: 283-293.

20. Sausbier, M., et al., 2006. Distal colonic K(+) secretion occurs via BK channels. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17 (5), 1275–1282.

21. Hayes CP Jr, McLeod ME, Robinson RR: An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians* 80 : 207 –216, 1967.

## Ερωτήσεις

**1. Οι κύριες ορμόνες που επηρεάζουν την αποβολή του K<sup>+</sup> είναι (ένα σωστό):**

α) *Ινσουλίνη;*

β) *Κατεχολαμίνες;*

- γ) Αλδοστερόνη;
- δ) Θυροειδικές ορμόνες;

**2. Η ενεργοποίηση α-αδρενεργικών υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα (ένα σωστό):**

- α) Έξοδο του καλίου από τα κύτταρα;
- β) Είσοδος του καλίου στα κύτταρα;
- γ) Εμποδίζει την οποιαδήποτε μετακίνηση του καλίου;
- δ) Μειώνει την είσοδο του καλίου στα κύτταρα;

**3. Το ευαίσθητο στη αλδοστερόνη σωληνάριο είναι το (δύο σωστά):**

- α) Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;
- β) Το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης Henle;
- γ) Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο;
- δ) Το αθροιστικό σωληνάριο;

**4. Τα ερεθίσματα που διεγείρουν την έκκριση αλδοστερόνης είναι (δύο σωστά):**

- α) Η υπερκαλιαιμία;
- β) Η μείωση του όγκου του εξωκυττάριου χώρου;
- γ) Η υποκαλιαιμία;
- δ) Η έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου;

**5. Ο επιθηλιακός δίαυλος μεταφοράς  $\text{Na}^+$  (ENaC) (ένα σωστό):**

- α) Είναι ευαίσθητος στην αμιλορίδη;
- β) Είναι ευαίσθητος στην αλδοστερόνη;
- γ) Προάγει την είσοδο  $\text{Na}^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. δ
- 3. γ,δ
- 4. α,β
- 5. δ

# Ομοιόσταση του καλίου στην αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση

**Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός,**  
Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη

**Βαρβάρα Κούσουλα,**  
Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη

## Περιεχόμενα

1. Επίπεδα και ισοζύγιο του καλίου στην αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση
2. Ο ρόλος της διαιτητικής πρόσληψης καλίου
3. Ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
4. Θεραπεία της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση
5. Συμπεράσματα
6. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Η υπερκαλιαιμία αυτή καθαυτή, αλλά και οι ταχείες μεταβολές των επιπέδων του καλίου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου, ιδιαίτερα στο τέλος του 3ημέρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

- Σε αντίθεση με τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στους οποίους παρατηρούνται κυκλικές διακυμάνσεις των επιπέδων του καλίου στα διαστήματα εντός και εκτός αιμοκάθαρσης, στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση η συγκέντρωση του καλίου παραμένει σταθερή, λόγω της συνεχούς φύσης της κάθαρσης με τη μέθοδο αυτή

- Σημαντικό ποσοστό των ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση παραμένει σε χρόνια βάση υποκαλιαιμικό και χρειάζονται χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου, πιθανά λόγω της μεγαλύτερης νεφρικής απέκκρισης καλίου, στο πλαίσιο διατήρησης σε μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών και για μεγαλύτερο διάστημα της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας

- Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του ισοζυγίου του καλίου στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται ότι παίζει η αντισταθμιστική αύξηση της εντερικής αποβολής του, μιας και η συνήθης ημερήσια διαιτητική πρόσληψή του δεν μπορεί να απομακρυνθεί πλήρως και από τις δύο βασικές μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης

- Παρότι δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα φάρμακα που αποκλείουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ασκούν καρδιο-προστατευτικές δράσεις στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, η χρήση των παραγόντων αυτών στην κλινική πράξη είναι περιορισμένη, εξαιτίας της πραγματικά αυξημένης

επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας ή της διστακτικότητας των θεραπόντων γιατρών, λόγω του υπαρκτού κινδύνου εκδήλωσης υπερκαλιαιμίας

- Η κύρια θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι η άμεση αιμοκάθαρση. Η χρήση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης με χαμηλή περιεκτικότητα σε κάλιο δεν συστήνεται, καθώς μελέτες έχουν συσχετίσει τη χρήση των διαλυμάτων αυτών με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αρρυθμιών και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

- Θεραπείες όπως η φθοριοϋδροκορτιζόνη ή οι ιοντανταλλακτικές ριτίνες (kagexalate) δεν είναι καλά τεκμηριωμένες σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, καθώς φάνηκε σε μικρές μελέτες παρατήρησης ότι δε γίνονται καλά ανεκτές, λόγω παρενεργειών

## **1. Επίπεδα και ισοζύγιο του καλίου στην αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση**

Η υπερκαλιαιμία είναι μία συχνή και απειλητική για τη ζωή ηλεκτρολυτική διαταραχή. Η ηλεκτρική δραστηριότητα των κυττάρων είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην κλίση συγκέντρωσης του καλίου κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών. Στους σκελετικούς μύες, η υπερκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία και παράλυση. Στο μυοκάρδιο, μπορεί να προκαλέσει μείωση της ταχύτητας αγωγής του ερεθίσματος και διαταραχές της επαναπόλωσης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες, ενώ οι ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές τυπικά εξελίσσονται από την εικόνα των οξυκόρυφων κυμάτων T, την παράταση του διαστήματος PR, τη διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, έως τελικά την εμφάνιση ημιτονοειδούς καμπύλης. Μη κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, όπως φλεβοκομβική βραδυκαρδία, βραδείες ιδιοκοιλιακές αρρυθμίες, κατάσπαση του ST, αποκλεισμός του αριστερού σκέλους και πλήρης κολπικοκοιλιακός αποκλεισμός μπορεί, επίσης, να εμφανιστούν σε ασθενής με υπερκαλιαιμία.

Παρότι οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς ανέχονται σε γενικές γραμμές υψηλότερα επίπεδα καλίου απ' ό τι ο γενικός πληθυσμός, παραμένουν επιρρεπείς στις επιδράσεις που ασκεί η υπερκαλιαιμία στην ηλεκτρική δραστηριότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων. Επιπλέον, η ταχεία μεταβολή των επιπέδων του καλίου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης μπορεί να συμβάλλει στην εκδήλωση σοβαρών αρρυθμιών (όπως λ.χ. κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής). Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ο οποίος είναι συχνά η εξέλιξη μιας σοβαρής αρρυθμίας, είναι η συχνότερη αιτία θανάτου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Στη μελέτη

4D, η οποία αξιολόγησε την επίδραση της ατορβαστατίνης σε διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ευθύνονταν για το 60% του συνόλου των θανάτων που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, ενώ μόλις το 15% του συνόλου των θανάτων της μελέτης αποδόθηκαν σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, η διόρθωση της υπερκαλιαιμίας φαίνεται να αποτελεί μία σημαντική θεραπευτική παρέμβαση για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών υπό αιμοκάθαρση.

Σε μία μελέτη διάρκειας 3 ετών με 74.000 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, επίπεδα καλίου προ αιμοκάθαρσης  $>6$  mEq/l σχετίστηκαν με ~50% υψηλότερο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας. Ωστόσο, η σχέση των επιπέδων του καλίου με τον κίνδυνο αρρυθμιογενούς θανάτου δεν αξιολογήθηκε σ' αυτή τη μελέτη. Άλλες μελέτες, ωστόσο, που βασίστηκαν σε καταγραφές των συμβαμάτων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, έδειξαν ότι κάθε αύξηση των επιπέδων του καλίου προ αιμοκάθαρσης κατά 1 mEq/l σε επίπεδα  $>5,1$  mEq/l, οδήγησε σε αύξηση κατά 46% του κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό, η υπερκαλιαιμία πιθανά παίζει σημαντικότερο ρόλο στην αιφνίδια καρδιακή ανακοπή στον πληθυσμό των ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Σε μία μελέτη από τους Lin και συν., η επίπτωση της σοβαρής υπερκαλιαιμίας (επίπεδα  $K > 6,5$  mEq/l) στους ασθενείς με eGFR (estimated - glomerular - filtration - rate)  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, οι οποίοι διακομίστηκαν στο νοσοκομείο με εικόνα καρδιακής ανακοπής ήταν της τάξης του 50%. Το 83,6% των περιπτώσεων αυτών με καρδιακή ανακοπή αποδιδόμενη σε σοβαρή υπερκαλιαιμία ήταν ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Αντίθετα, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς με eGFR  $> 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ήταν μόλις 26,2%. Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με πρόσφατα στοιχεία που έδειξαν ότι οι νοσηλείες λόγω αρρυθμιών ήταν σημαντικά υψηλότερες την ημέρα που ακολουθεί το 3ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα, υπογραμμίζουν τους κινδύνους που απορρέουν από την υπερκαλιαιμία και ιδιαίτερα τον κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στον πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (επίπεδα καλίου ορού  $> 6$  mEq/l προ αιμοκάθαρσης) ποικίλλει μεταξύ των μελετών, αλλά φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 4,5% και 6,3% σύμφωνα με τις βάσεις δεδομένων Da Vita και DOPPS, αντίστοιχα. Στους ασθενείς υπό

περιτοναϊκή κάθαρση, ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας είναι μικρότερος. Μελέτες έδειξαν ότι περίπου 7% των ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση έχει επίπεδα καλίου  $>5,5$  mEq/l, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για τον επιπολασμό της σοβαρής υπερκαλιαιμίας (λ.χ. επίπεδα καλίου  $>6$  mEq/l). Πρέπει να σημειωθεί ότι πολλοί ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση είναι χρονίως υποκαλιαιμικοί ή χρειάζονται συμπληρώματα καλίου, προκειμένου να διατηρήσουν το κάλιο του ορού μέσα σε φυσιολογικό εύρος.

Η διαφοροποίηση στον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας μεταξύ των ασθενών υπό αιμοκάθαρση και εκείνων υπό περιτοναϊκή κάθαρση εξηγείται εν μέρει από την διαλείπουσα φύση της αιμοκάθαρσης, έναντι της συνεχούς υποκατάστασης στην περιτοναϊκή κάθαρση. Η ημερήσια κατανάλωση καλίου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι μεταξύ 50 και 80 mEq. Το εύρος αυτό διαφοροποιείται ανάλογα με την εθνότητα, καθώς Ασιάτες και Αφρο-Αμερικανοί έχουν χαμηλότερη διαιτητική πρόσληψη καλίου από τους Καυκάσιους. Κατά την αιμοκάθαρση, η ποσότητα του καλίου που απομακρύνεται εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ροής του αίματος, της ροής του διαλύματος αιμοκάθαρσης, τα επίπεδα καλίου του ορού, τη συγκέντρωση καλίου του διαλύματος και τη διάρκεια της συνεδρίας. Σε γενικές γραμμές, τα επίπεδα καλίου του ορού μειώνονται κατά περίπου 1 mEq την 1<sup>η</sup> ώρα, με τη μετακίνηση του καλίου από το διαμέρισμα του αίματος προς το διαμέρισμα του διαλύματος διαμέσου διάχυσης. Στη συνέχεια ο ρυθμός απομάκρυνσης του καλίου περιορίζεται και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το ρυθμό μετακίνησης του καλίου από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Συνήθως, η συγκέντρωση του καλίου μειώνεται κατά επιπλέον 1 mEq τις επόμενες 2 ώρες και ακολούθως η συγκέντρωση του καλίου στον ορό φτάνει σε ένα plateau.

Οι Zehnder και συν. μελέτησαν την απομάκρυνση του καλίου κατά τη διάρκεια μιας 4ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης ( $Q_b=300$  ml/min,  $Q_d=500$  ml/min) σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα καλίου ορού μεταξύ 4,4 και 4,9 mEq/l. Διάλυμα αιμοκάθαρσης με συγκέντρωση καλίου 1 mEq/l απομάκρυνε 80 mEq και διάλυμα αιμοκάθαρσης με συγκέντρωση καλίου 2 mEq/l απομάκρυνε 63 mEq. Η μετακίνηση του καλίου από τον ενδοκυττάριο χώρο είχε αντιστρέψει το 35% της μείωσης στα επίπεδα του ορού στις 3 ώρες μετά το τέλος της συνεδρίας, ενώ η αναπήδηση (rebound) του καλίου ήταν σχεδόν 70% στις 6 ώρες.

Οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση είναι λιγότερο επιρρεπείς σε γρήγορες διακυμάνσεις του καλίου και δεν εμφανίζουν συσσώρευση καλίου,

όπως συμβαίνει στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς κατά το 3ήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα. Επίσης, οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση διατηρούν συνήθως σημαντική υπολειμματική νεφρική λειτουργία, σε αντίθεση με τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Αυτό μπορεί, εν μέρει, να εξηγήσει τα παρατηρούμενα χαμηλότερα επίπεδα καλίου ορού σ' αυτούς τους ασθενείς, παρά το γεγονός ότι σ' έναν μέσο ασθενή, με επίπεδα καλίου ορού 4 mEq/l, μία τυπική συνταγογράφηση συνεχούς φορητής περιτοναϊκής κάθαρσης (ΣΦΠΚ) 10 λίτρων/24ωρο, με διαλύματα μηδενικής συγκέντρωσης καλίου, δεν μπορεί να απομακρύνει περισσότερα από 40 mEq καλίου/24ωρο.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η συνολική διαιτητική πρόσληψη καλίου ενδέχεται να μην απομακρυνθεί πλήρως με οποιαδήποτε από τις δύο μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης. Προκειμένου να διατηρηθεί το ισοζύγιο του καλίου, η περίσσειά του πρέπει αναγκαστικά να απομακρυνθεί διαμέσου άλλων οδών (λ.χ. της εντερικής). Αν και η εντερική απέκκριση αντιστοιχεί μόνο στο 5% της ημερήσιας απομάκρυνσης καλίου σε άτομα με φυσιολογικό GFR, έως και 35% της ημερήσιας πρόσληψης μπορεί να απομακρυνθεί με την εντερική οδό, σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι Sandle και συν. συνέκριναν την εντερική αποβολή του καλίου μεταξύ ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση και μαρτύρων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Διαπίστωσαν ότι με μία ενδοαυλική συγκέντρωση καλίου 45 mEq/l, η εντερική αποβολή ήταν 1,2 μmol/cm<sup>2</sup>/ώρα στην ομάδα των μαρτύρων και 2,4 μmol/cm<sup>2</sup>/ώρα σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η εντερική αποβολή έφτανε έως και τα 3,7 μmol/cm<sup>2</sup>/ώρα πριν από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης και 2,4 μmol/cm<sup>2</sup>/ώρα μετά τη συνεδρία. Οι μεταβολές στην αποβολή του καλίου προ και μετά αιμοκάθαρσης αντανakλούσαν τις μεταβολές στη συγκέντρωση του καλίου του ορού από 5,3 σε 3,5 mEq/l.

Αξιοσημείωτο από την παραπάνω μελέτη είναι ότι ακόμη και σε φυσιολογικά επίπεδα καλίου ορού μετά το τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, η εντερική αποβολή του καλίου παρέμενε υψηλότερη από εκείνη των μαρτύρων, υποδηλώνοντας έναν μηχανισμό ανεξάρτητο από τη συγκέντρωση του καλίου του ορού. Μελέτες έδειξαν ότι αυτή η αυξημένη εντερική αποβολή καλίου σχετίζεται με δύο συνεργικούς μηχανισμούς. Το ανθρώπινο εντερικό επιθήλιο διαθέτει κανάλια αυξημένης αποβολής καλίου (BK big potassium), ενεργοποιούμενα διαμέσου cAMP, η έκφραση των οποίων είναι αυξημένη στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) τελικού σταδίου.

Επιπλέον, σε μελέτες σε πειραματόζωα, η χρόνια υπερφόρτωση με κάλιο αυξάνει στο εντερικό επιθήλιο την έκφραση της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  της βασικοπλάγιας επιφάνειας και επιπλέον, αυξάνει και τη συνολική επιφάνεια της βασικοπλάγιας μεμβράνης. Παρά τους αντισταθμιστικούς αυτούς μηχανισμούς, η απομάκρυνση του καλίου δια της εντερικής οδού στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου περιορίζεται σημαντικά από τον όγκο των κοπράνων. Μελέτες έδειξαν ότι 29% των ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση και το 63% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών υποφέρουν από δυσκοιλιότητα.

Μία πρώτη θεραπευτική παρέμβαση για τον έλεγχο της υπερκαλιαιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους θα ήταν η χρήση διαλυμάτων με χαμηλή συγκέντρωση καλίου, ώστε να αυξηθεί η απομάκρυνση του καλίου κατά τη συνεδρία μέσω διάχυσης. Η θεραπευτική αυτή παρέμβαση ωστόσο δεν συστήνεται, καθώς κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης με συγκέντρωση καλίου  $<2 \text{ mEq/l}$  έχει σχετιστεί με 90% αύξηση του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Αυτό το εύρημα ήταν σταθερό σε όλες τις ομάδες ασθενών, ανεξάρτητα από τα επίπεδα καλίου προ αιμοκάθαρσης. Καθώς τα διαλύματα χαμηλού καλίου δεν αποτελούν ασφαλή θεραπευτική επιλογή, η αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας σ' αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να επικεντρωθεί στην πρόληψη και ειδικότερα στον έλεγχο της διαιτητικής πρόσληψης καλίου και στον περιορισμό των φαρμάκων που διαταράσσουν το ισοζύγιο του.

## 2. Ο ρόλος της διαιτητικής πρόσληψης καλίου

Οι διαιτητικές οδηγίες για το κάλιο διαφέρουν ανάλογα με το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Οι τρέχουσες συστάσεις για την πρόσληψη καλίου στο γενικό πληθυσμό είναι 4.700 mg (120 mEq) την ημέρα. Ο στόχος αυτός επιλέχθηκε με βάση δεδομένα από τη μελέτη Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH). Σ' αυτή, υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι τέθηκαν σε δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 7,2 mmHg και στη διαστολική κατά 2,8 mmHg, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, σε διάρκεια 8 εβδομάδων παρακολούθησης. Οι δύο δίαιτες οι οποίες συγκρίθηκαν είχαν παρόμοια περιεκτικότητα σε λίπος, υδατάνθρακες, πρωτεΐνη και νάτριο, αλλά διέφεραν ως προς τη διαιτητική πρόσληψη καλίου. Η ομάδα των φρούτων και λαχανικών στόχευε σε πρόσληψη καλίου 4.700 mg ημερησίως έναντι



στόχου 1.700 mg (43 mEq) στην ομάδα ελέγχου. Επιπρόσθετα δεδομένα που υποστηρίζουν τα οφέλη μιας δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο παρέχονται από μία μετα-ανάλυση 33 τυχαιοποιημένων μελετών, η οποία έδειξε ότι η συμπληρωματική χορήγηση καλίου (κατά ~60 mEq/24ωρο) συνοδεύεται από μείωση της συστολικής πίεσης κατά 4,4 mmHg και της διαστολικής πίεσης κατά 2,5 mmHg. Συνεπώς, η σύσταση για δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά έχει βάση στο γενικό πληθυσμό, καθώς φαίνεται να έχει όφελος στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να συσχετίζουν την υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη καλίου με δυσμενή έκβαση στους ασθενείς με ΧΝΝ ή στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ωστόσο, υπάρχουν ισχυρά δεδομένα ότι η υπερκαλιαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και αιφνίδιο θάνατο στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Συνεπώς, τα επίπεδα καλίου του ορού σ' έναν ασθενή πρέπει να καθοδηγούν τις διαιτητικές συστάσεις, καθώς τόσο η υπερ- όσο και η υπο-καλιαιμία είναι ανεπιθύμητες στην ομάδα των ασθενών αυτών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των K/DOQI συστήνουν περιορισμό της πρόσληψης καλίου στα 2.000-3.000 mg (51-77 mEq) στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και στα 3.000-4.000 mg (77-102 mEq) στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Επίσης, όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου συστήνεται να λαμβάνουν οδηγίες σε τακτική βάση από έναν ειδικό διαιτολόγο/διατροφολόγο. Ωστόσο, η συμμόρφωση των ασθενών στις διαιτητικές οδηγίες, οι οποίες προβλέπουν επιπλέον περιορισμούς στο φώσφορο, στο νάτριο, ακόμη και στους υδατάνθρακες, στην περίπτωση των διαβητικών ασθενών, είναι δύσκολη στην καθημερινή κλινική πράξη.

Οι κύριες διαιτητικές πηγές καλίου περιλαμβάνουν σχεδόν όλα τα φρούτα και λαχανικά, όπως τα πεπόνια, ο χυμός εσπεριδοειδών και η πατάτα. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι φυτικές τροφές που είναι πλούσιες σε κάλιο είναι ταυτόχρονα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες. Η πρόσληψη αυτών των τροφών θα ακολουθηθεί από διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης και μετακίνηση του διαιτητικού καλίου στον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα την αποφυγή της υπερκαλιαιμίας. Σε αντίθεση, ζωικά προϊόντα πλούσια σε κάλιο δεν έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, με επακόλουθο τη μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό μετά την κατανάλωση. Επομένως, η περιεκτικότητα των τροφών σε κάλιο δεν είναι ο μόνος παράγοντας που καθορίζει την επακόλουθη αύξηση των επιπέδων καλίου.

### 3. Ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Παρά τον υψηλό επιπολασμό της καρδιακής ανεπάρκειας και της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, μόνο το 25-50% από αυτούς λαμβάνει θεραπεία με αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Κλινικές μελέτες, επίσης, υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) ή αποκλειστές των AT-1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II μπορεί να έχει ευνοϊκή επίδραση στο ρυθμό μείωσης της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας. Οι φαρμακευτικοί αυτοί παράγοντες συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες των K/DOQI για ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση με σημαντική υπολειμματική νεφρική λειτουργία. Ανεξάρτητα από την επίδρασή τους στην αρτηριακή πίεση, οι α-MEA και AT-1 αποκλειστές έχει φανεί, επίσης, ότι μπορεί να ασκούν ευνοϊκές επιδράσεις στην υποστροφή της βλάβης οργάνων-στόχου της υπέρτασης (όπως λ.χ. υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας) στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Πρέπει να σημειωθεί ότι η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αρρυθμίες και για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και επομένως, η υποστροφή της μπορεί να συνοδεύεται από μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών.

Η μειωμένη συχνότητα χορήγησης αποκλειστών του ΣΡΑΑ στον πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, ενδεχομένως αποδίδεται στον κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. Σε μία αναδρομική μελέτη 81 μη διαβητικών αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, τα επίπεδα του καλίου ήταν υψηλότερα σ' εκείνους με υπολειμματική νεφρική λειτουργία που λάμβαναν θεραπεία με α-MEA, σε σύγκριση με όσους δεν λάμβαναν αποκλειστές του ΣΡΑΑ (4,9 mEq/l έναντι 4,5 mEq/l). Οι διαφορές ήταν μη στατιστικά σημαντικές στους ασθενείς χωρίς υπολειμματική νεφρική λειτουργία. Η μέση τιμή του καλίου ήταν 5,3 mEq/l στην ομάδα που λάμβανε α-MEA, έναντι 5,1 mEq/l στην ομάδα ελέγχου. Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, 352 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς που λάμβαναν ήδη θεραπεία με α-MEA τυχαιοποιήθηκαν σε προσθήκη του AT-1 αποκλειστή τελμισαρτάνη ή σε εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους διακόπηκε η θεραπεία λόγω σοβαρής υπερκαλιαιμίας ήταν 3% στην ομάδα που έλαβε διπλό

αποκλεισμό του ΣΡΑΑ έναντι 1% στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με α-MEA. Σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης που περιέλαβε 251 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η θεραπεία με α-MEA σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, ανεξάρτητα από την παρουσία [Odds Ratio (OR): 2,1] ή την απουσία (OR: 2,3) σημαντικής υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας. Η αύξηση στο κάλιο στους ασθενείς χωρίς υπολειπόμενη διούρηση μπορεί να εξηγηθεί από τις δράσεις των α-MEA στην εντερική απέκκριση του καλίου. Πειραματικές μελέτες σε ποντικούς έδειξαν ότι η έγχυση αλδοστερόνης αυξάνει την εντερική αποβολή του καλίου, διαμέσου δράσεων στους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η αγγειοτενσίνη-II αυξάνει τη μεταφορά του καλίου κατά μήκος του εντερικού βλεννογόνου διαμέσου δράσεων που μεσολαβούνται ανεξάρτητα από τους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών. Οι δράσεις αυτές αποκλείστηκαν μετά από χορήγηση λοσαρτάνης στα πειραματόζωα.

Μικρές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση έδειξαν ότι η προσθήκη ενός α-MEA ή AT-1 αποκλειστή, δεν συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα του καλίου. Σε μία μελέτη με 21 νορμοκαλιαιμικούς ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, θεραπεία με καντεσαρτάνη (8 mg/24ωρο) ή εναλαπρίλη (10 mg/24ωρο) δεν μετέβαλε σημαντικά τα επίπεδα του καλίου από τη βασική τιμή του. Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας (κάλιο >5,5 mEq/l) ήταν 13% στους ασθενείς και των δύο ομάδων και σχετίστηκε με χαμηλή επάρκεια κάθαρσης ( $Kt/V < 2$ ) και τους χαμηλούς ή χαμηλούς ενδιάμεσους μεταφορείς (low ή low-average transporting status) στις δοκιμασίες περιτοναϊκής εξισορρόπησης. Σε μία αναδρομική μελέτη με 32 μη διαβητικούς ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση φάνηκε ότι η απομάκρυνση καλίου από την περιτοναϊκή μεμβράνη ήταν μικρότερη στην ομάδα των ασθενών που λάμβανε α-MEA, σε σύγκριση μ' εκείνους που δεν λάμβαναν αποκλεισμό του ΣΡΑΑ (91,9 mEq/kgΣΒ/24ωρο έναντι 394 mEq/kgΣΒ/24ωρο). Η διαφορά αυτή φάνηκε παρά το ότι η πλειονότητα των ασθενών στην ομάδα του α-MEA ήταν ταχείς-ενδιάμεσοι μεταφορείς (high-average transporters). Η μειωμένη απομάκρυνση καλίου διαμέσου της περιτοναϊκής μεμβράνης συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα καλίου στον ορό στην ομάδα των ασθενών που λάμβανε α-MEA, έναντι της ομάδας ελέγχου. Αυτό το ενδιαφέρον εύρημα, ωστόσο, δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες μελέτες.

Δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να συνέκριναν τους α-MEA και τους

AT-1 αποκλειστές σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, αλλά υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι οι AT-1 αποκλειστές πιθανά να σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη διασταυρούμενης σειράς (cross-over) που συνέκρινε τη λισινοπρίλη (10 mg/24ωρο) με τη βαλσαρτάνη (80 mg/24ωρο), φάνηκε ότι η άνοδος των επιπέδων καλίου στον ορό ήταν μικρότερη στη φάση θεραπείας με βαλσαρτάνη σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Η σπιρονολακτόνη και η επλερερόνη πιθανά αποτελούν παράγοντες με καρδιοπροστατευτικά οφέλη, αλλά η ασφάλειά τους δεν είναι καλά τεκμηριωμένη και ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας φάνηκε να είναι στατιστικά και κλινικά σημαντικός. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξε ότι η χρήση ανταγωνιστών της αλδοστερόνης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση σχετίστηκε με μείωση κατά 60% του κινδύνου ολικής θνητότητας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, η θεραπεία με σπιρονολακτόνη ή επλερερόνη προκάλεσε αύξηση της επίπτωσης της σοβαρής υπερκαλιαιμίας κατά 3,1 φορές. Ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης αξιολογήθηκε, επίσης, σε μία πρόσφατη κλινική δοκιμή μη-κατωτερότητας στην οποία 144 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε επλερερόνη (50 mg/24ωρο) ή εικονικό φάρμακο για 13 εβδομάδες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η επίπτωση της σοβαρής υπερκαλιαιμίας (επίπεδα καλίου >6,5 mEq/l) ήταν κατά 4,5 φορές υψηλότερη στην ομάδα της επλερερόνης. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών αλδοστερόνης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση και ως τη δημοσίευση μεγαλύτερων μελετών με σκληρά καταληκτικά σημεία, η ευρεία χρήση των φαρμάκων αυτών δε συστήνεται.

#### **4. Θεραπεία της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση**

Στο γενικό πληθυσμό, θεραπείες όπως η φθοριούδροκορτιζόνη και το σουλφονικό πολυστυρένιο (sodium polystyrene sulfonate-kayexalate) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της χρόνιας υπερκαλιαιμίας. Η φθοριούδροκορτιζόνη είναι ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές με ισχυρή αλατοκορτικοειδική δράση, που προκαλεί κατακράτηση νατρίου και απέκκριση καλίου στα φλοιϊκά αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού. Τα περισσότερα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα επίσης εκφράζουν τον υποδοχέα των αλατο-

κορτικοειδών και αυτό πιθανά ερμηνεύει τα ευρήματα μελετών που έδειξαν ότι η φθοριοϋδροκορτιζόνη ελαττώνει το κάλιο του ορού σε ανουρικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σε μία μελέτη που περιέλαβε 21 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η χορήγηση φθοριοϋδροκορτιζόνης (0,1-0,3 mg/24ωρο) μείωσε τη μέση συγκέντρωση καλίου του ορού κατά 0,7 mEq/l στη διάρκεια 3-6 μηνών παρακολούθησης. Ωστόσο, μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με 37 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έδειξε ότι 0,1 mg φθοριοϋδροκορτιζόνης ημερησίως δεν προκάλεσαν σημαντική μεταβολή των επιπέδων του καλίου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια 3 μηνών παρακολούθησης. Παρά το γεγονός ότι στις μελέτες αυτές η δόση της φθοριοϋδροκορτιζόνης ήταν καλά ανεκτή και δεν σχετίστηκε με σοβαρές ανεπιθύμητες επιδράσεις, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του παράγοντα αυτού πρέπει να αξιολογηθεί σε μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες.

Το *calcium* χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη για τη μακροχρόνια πρόληψη από την υπερκαλιαιμία. Το δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτού του παράγοντα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είναι, ωστόσο, ελάχιστα. Οι ιοντανταλλακτικές ρητίνες, θεωρητικά τουλάχιστον, έχουν πιθανά θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, καθώς άλλες παρεμβάσεις όπως η χρήση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης με χαμηλή συγκέντρωση καλίου έχει τεκμηριωθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών αρρυθμιών και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Σε μία αναδρομική μονοκεντρική μελέτη από τα Ην. Αραβικά Εμιράτα, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με επίπεδα καλίου προ αιμοκάθαρσης >6 mEq/l έλαβαν μακροχρόνια θεραπεία με *calcium*. Στην υπο-ομάδα των ασθενών με ικανοποιητική συμμόρφωση στη θεραπεία παρατηρήθηκε αρχικά σημαντική μείωση των επιπέδων του καλίου σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν κακή συμμόρφωση. Ωστόσο, η διαφορά αυτή εξαφανίστηκε με την πάροδο του χρόνου, καθώς η ομάδα συμμόρφωσης εμφάνισε παρενέργειες από το γαστρεντερικό και διέκοψε προοδευτικά τη λήψη του φαρμάκου. Σε μία άλλη μελέτη, η θεραπεία με *calcium* σε συνδυασμό με σορβιτόλη δεν ήταν αποτελεσματική στη διόρθωση της επείγουσας υπερκαλιαιμίας σε διάστημα 12 ωρών.

Η αιμοκάθαρση είναι η θεραπεία εκλογής για την υπερκαλιαιμία στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Προσωρινά μέτρα, όπως η ινσουλίνη, η γλυκόζη, η νεφελοποιημένη αλμπουτερόλη και το γλυκονικό ασβέστιο έχουν όλα αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

Τα μέτρα αυτά, όμως, με εξαίρεση το γλυκονικό ασβέστιο, ελαττώνουν επίσης την απομάκρυνση του καλίου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας και θα πρέπει να αποφεύγονται εάν υπάρχει η δυνατότητα άμεσης αιμοκάθαρσης. Η γλυκόζη φαίνεται να ασκεί μία πιο έντονη επίδραση στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, ενώ η παρατεταμένη περίοδος νηστείας σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε αξιοσημείωτες αυξήσεις του καλίου που δεν παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επίσης, η βραχυχρόνια χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου δεν έχει φανεί να μειώνει το κάλιο του ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου.

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έχει πολλές αιτίες, αλλά η υπερκαλιαιμία και η ταχεία μείωση του καλίου στη διάρκεια της συνεδρίας αποτελούν αναμφίβολα σημαντικούς παράγοντες κινδύνου. Η εντατικοποιημένη αιμοκάθαρση (λ.χ. short daily/thrice-weekly nocturnal hemodialysis) πιθανά να αμβλύνει τις μεγάλες διακυμάνσεις του καλίου, προσφέροντας επιπλέον οφέλη στην υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Η μελέτη Implantable Cardioverter Defibrillator in Dialysis Patients (ICD2) σχεδιάστηκε με στόχο να αξιολογήσει κατά πόσο η προφυλακτική τοποθέτηση εμφυτεύσιμου βηματοδότη/απινιδωτή σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μπορεί να μειώσει τη συχνότητα του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, καθώς και δεδομένα από άλλες μελέτες θα απαιτηθούν πριν την ευρεία εφαρμογή αυτής της παρέμβασης στην καθημερινή κλινική πράξη.

## 5. Συμπεράσματα

Παρότι η ίδια η αιμοκάθαρση αποτελεί την κύρια θεραπεία της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, η διατήρηση της ομοιοστασίας του καλίου εξακολουθεί να αποτελεί μία σημαντική πρόκληση σ' αυτό τον ειδικό πληθυσμό. Παρόλο που ένα μικρό ποσοστό ασθενών είναι χρονίως υποκαλιαιμικοί, η υπερκαλιαιμία είναι μακράν η συχνότερη διαταραχή στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σχετίζεται με αυξημένη συνολική θνητότητα και υψηλό κίνδυνο σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή καρδιακών αρρυθμιών. Η απομάκρυνση του καλίου κατά τη διάρκεια της συνεδρίας είναι υψηλότερη με τη χρήση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης με χαμηλή συγκέντρωση καλίου, αλλά η χρήση τους δεν συστήνεται, καθώς μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη συσχέτιση των διαλυμάτων συγκέντρωσης

καλίου <2 mEq/l με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Μελέτες επίσης έδειξαν ότι οι ασθενείς είναι γνώστες των κινδύνων που ενέχει η υπερκαλιαιμία, όμως η συμμόρφωση σε δίαιτες πτωχές σε κάλιο είναι μη ικανοποιητική. Φάρμακα όπως οι α-MEA, οι AT-1 αποκλειστές και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης έχει φανεί σε μελέτες ότι προκαλούν αύξηση των επιπέδων του καλίου, ακόμη και σε ανουρικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας έχει οδηγήσει σε περιορισμένη χρήση των αποκλειστών του ΣΡΑΑ, παρότι οι παράγοντες αυτοί φαίνεται να ασκούν καρδιο-προστατευτικές δράσεις. Η φθοριοϋδροκορτιζόνη και τα δεσμευτικά του καλίου δεν έχουν αποδειχτεί ωφέλιμα στη διατήρηση χαμηλών επιπέδων καλίου μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης. Τα εντατικοποιημένα σχήματα αιμοκάθαρσης ίσως είναι μία ρεαλιστική θεραπευτική επιλογή, ενώ μελέτες που αφορούν την προφυλακτική τοποθέτηση εμφυτεύσιμου βηματοδότη/απινιδωτή βρίσκονται σε εξέλιξη.

## 6. Βιβλιογραφία

1. Sanghavi S, Whiting S, Uribarri J. Potassium balance in dialysis patients. *Semin Dial* 2013; 26: 597-603.
2. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1099-1107.
3. Zhang H, Schaubel DE, Kalbfleisch JD, et al. Dialysis outcomes and analysis of practice patterns suggests the dialysis schedule affects day-of-week mortality. *Kidney Int* 2012; 81: 1108-1115.
4. Saran R, Bragg-Gresham J, Rayner HC, et al. Nonadherence in hemodialysis: Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 64: 254-262.
5. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1272-1284.
6. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1050-1060.
7. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis. *Adv Physiol Educ* 2016; 40: 480-490.
8. Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. Pathophysiology of potas-

sium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology* 1994; 107: 548-571.

9. Bourgoignie JJ, Kaplan M, Pincus J, Gavellas G, Rabinovitch A. Renal handling of potassium in dogs with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1981; 20: 482-490.

10. Clegg DJ, Hill Gallant K. Plant based diets in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 141-143.

11. Hayes CP, Robinson RR. Fecal potassium excretion in patients on chronic intermittent hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1965; 11: 242-246.

12. Stanton BA. Renal potassium transport: morphological and functional adaptations. *Am J Physiol* 1989; 257: R989-R997.

13. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1370-1373.

14. Turban S, Thompson CB, Parekh RS, Appell LJ. Effects of sodium intake and diet on racial differences in urinary potassium excretion: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Sodium trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 88-95.

15. Sherman RA, Hwang ER, Bernholc AS, Eisinger RP. Variability in potassium removal by hemodialysis. *Am J Nephrol* 1986; 6: 284-288.

16. Yang LY, Ge X, Wang YL, et al. Angiotensin receptor blockers reduce left ventricular hypertrophy in dialysis patients: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2013; 45: 1-9.

17. Georgianos PI, Agarwal R. Pharmacotherapy of hypertension in chronic dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 11: 2062-2075.

18. Georgianos PI, Agarwal R. Blood pressure control in conventional hemodialysis. *Semin Dial* 2018; 31: 557-562.

19. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int* 2018; 93: 325-334.

20. Georgianos PI, Sarafidis PA, Sinha AD, Agarwal R. Adverse effects of conventional thrice-weekly hemodialysis: is it time to avoid 3-day interdialytic intervals? *Am J Nephrol* 2015; 41: 400-408.

21. Georgianos PI, Vaios V, Eleftheriadis T, Zebekakis P, Liakopoulos V. Mineralocorticoid antagonists in ESRD: An overview of clinical trial evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 15: 599-606.



22. Kaiser MO, Wiggins KJ, Sturtevant JM, et al. A randomized controlled trial of fludrocortisone for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 809-814.

23. Chaaban A, Abouchacra S, Gebran N, et al. Potassium binders in hemodialysis patients: a friend or foe? *Ren Fail* 2013; 35: 185-188.

24. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363: 2287-2300.

25. National Kidney Foundation: A to Z health guide (potassium in your diet). Available at <http://www.kidney.org/atoz/content/potassium.cfm>. Accessed July 6, 2019.

## Ερωτήσεις

**1) Τι από τα παρακάτω ισχύει σχετικά με τον κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση;**

α) Τόσο η υποκαλιαιμία, όσο και η υπερκαλιαιμία αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο;

β) Συχνότερη είναι η εκδήλωση επεισοδίων αιφνίδιου θανάτου στο τέλος του 3ημέρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος και στη διάρκεια της πρώτης συνεδρίας αιμοκάθαρσης της εβδομάδας;

γ) Ο κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου είναι σταθερός στις ημέρες της εβδομάδας στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση, λόγω της συνεχούς κάθαρσης που παρέχει η μέθοδος και των μικρότερων διακυμάνσεων στα επίπεδα καλίου;

δ) Όλα τα παραπάνω είναι αληθή;

**2) Η χρήση διαλυμάτων αιμοκάθαρσης με χαμηλή συγκέντρωση καλίου αποτελεί ασφαλή παρέμβαση στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ως μέτρο πρόληψης ή θεραπείας της υπερκαλιαιμίας;**

α) Η παραπάνω πρόταση είναι σωστή;

β) Η παραπάνω πρόταση είναι λάθος;

**3) Ποιο από τα παρακάτω δεν ισχύει σχετικά με τη διατήρηση του ισοζυγίου του καλίου στους ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση;**

α) Μία κλασική 4ωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης με  $Q_b=300$  ml/min και

*Qd=500 ml/min δεν μπορεί να επιτύχει επαρκή κάθαρση της ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης καλίου;*

*β) Και οι δύο βασικές μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση) μπορούν να επιτύχουν επαρκή κάθαρση της συνήθους ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης καλίου;*

*γ) Σημαντικό ποσοστό των ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση είναι σε χρόνια βάση υποκαλιαιμικοί και χρειάζονται συμπληρωματική χορήγηση καλίου;*

*γ) Η αντισταθμιστική αύξηση της απέκκρισης του καλίου δια της εντερικής οδού συμβάλλει στη διατήρηση της ομοιοστασίας του καλίου στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση;*

**4) Σε ασθενή με επίπεδα καλίου 4,0 mEq/l στον ορό, μία τυπική συνταγογράφηση ΣΦΠΚ 10 λίτρων/24ωρο με διαλύματα μηδενικής συγκέντρωσης καλίου δεν μπορεί να απομακρύνει περισσότερα από:**

*α) 30 mEq καλίου/24ωρο;*

*β) 40 mEq καλίου/24ωρο;*

*γ) 50 mEq καλίου/24ωρο;*

*δ) 60 mEq καλίου/24ωρο;*

**5) Σχετικά με τη χρήση αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση:**

*α) Οι α-MEA και οι AT-1 αποκλειστές συστήνονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την υπέρταση στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση;*

*β) Τα φάρμακα αυτά έχει φανεί σε μελέτες ότι έχουν πιθανά καρδιοπροστατευτικά οφέλη, αλλά η χρήση τους στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς περιορίζεται εξαιτίας του κινδύνου υπερκαλιαιμίας;*

*γ) Οι αποκλειστές του άξονα δεν προκαλούν αύξηση των επιπέδων καλίου σε ανουρικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς;*

*δ) Όλα τα παραπάνω ισχύουν;*

### **Απαντήσεις**

1. δ
2. β
3. β
4. β
5. β

# Σχέση της δίαιτας υψηλού καλίου από λαχανικά και καλίου ορού σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

*Ηλίας Μηνασίδης,*

*Επιμελητής Νεφρολογίας, 424 ΓΣΝΕ και ΜΧΑ «Θεραπευτική»,*

*Θεσσαλονίκη*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Διαιτητική πρόσληψη καλίου
3. Διαιτητικό κάλιο και η σχέση του με το κάλιο του ορού
  - 3.1. Ανακατανομή καλίου
  - 3.2. Εξωνεφρική αποβολή καλίου
4. Χαρακτηριστικά των φυτικών τροφών
5. Διαιτητικές οδηγίες για τον περιορισμό της πρόσληψης καλίου
6. Συμπεράσματα
7. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Για την πρόληψη της υπερκαλιαιμίας, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς συμβουλεύονται να ακολουθούν μία δίαιτα πτωχή σε κάλιο, κυρίως με την αποφυγή φυτικής προέλευσης τροφών

- Οι περιορισμοί για τις πλούσιες σε κάλιο τροφές δεν υποστηρίζονται πλήρως από τη σύγχρονη βιβλιογραφία

- Πλήθος παραγόντων μπορεί να τροποποιήσει την επίδραση του διαιτητικού καλίου στη συγκέντρωση του καλίου στον ορό

- Οι ζωικές τροφές έχουν εξίσου υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο

- Η δίαιτα πτωχή σε φρούτα και λαχανικά έχει αρνητική καρδιαγγειακή και συνολική επίδραση

- Απαιτούνται εναλλακτικές λύσεις για να αποφεύγονται οι αρνητικές συνέπειες των διατροφικών περιορισμών

## 1. Εισαγωγή

Το κάλιο είναι το κυριότερο ενδοκυττάριο ιόν, έχοντας ρυθμιστικό ρόλο στο δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών και μυικών ινών, γεγονός που καθιστά ιδιαίτερα σημαντική τη ρύθμιση της συγκέντρωσής του στον ορό του αίματος<sup>(1)</sup>.

Η υπερκαλιαιμία είναι μία συνήθης ηλεκτρολυτική διαταραχή, η οποία

εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, με μεγαλύτερη επίπτωση στη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου<sup>(2)</sup>. Η κλινική της εικόνα περιλαμβάνει ποικιλία νευρομυικών επιπλοκών, όπως μυική αδυναμία και παραισθησίες, καθώς και επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες. Η σοβαρή υπερκαλιαιμία είναι, μάλιστα, μία επείγουσα κλινική κατάσταση, καθώς τόσο τα αυξημένα επίπεδα καλίου στον ορό, όσο και οι απότομες μεταβολές του, μπορεί να προκαλέσουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο<sup>(2)</sup>, ενώ αποτελεί και την ένδειξη σχεδόν στο ¼ των περιπτώσεων επείγουσας διενέργειας συνεδρίας αιμοκάθαρσης<sup>(1)</sup>.

Η κύρια αιτία υπερκαλιαιμίας είναι η μειωμένη αποβολή καλίου από τους νεφρούς, όπως συμβαίνει στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Επίσης, συμβολή σ' αυτή τη διαταραχή έχουν ορισμένα φάρμακα, κυρίως οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η ανακατανομή του καλίου μεταξύ του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου χώρου, καθώς και η αυξημένη διαιτητική του πρόσληψη.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι νεφροί αποβάλλουν τη μεγαλύτερη διαιτητική περίσσεια καλίου, περίπου το 80-90%, συντελώντας στη διατήρηση ηλεκτρολυτικής ισορροπίας. Η διαδικασία αυτή εξασθενεί όσο μειώνεται η σπειραματική διήθηση<sup>(1)</sup>, με αποτέλεσμα σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ και ιδιαίτερα στο τελικό της στάδιο (ΤΣΧΝΝ), το θετικό ισοζύγιο από εξωγενή πρόσληψη, συγκεκριμένα με τη δίαιτα, να έχει καίρια σημασία στην πρόκληση υπερκαλιαιμίας<sup>(2)</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, για την πρόληψη της υπερκαλιαιμίας, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς συμβουλεύονται να ακολουθούν μία δίαιτα πτωχή σε κάλιο (2.000-3.000 mg/24ωρο). Η δίαιτα αυτή βασίζεται στην αποφυγή κυρίως φυτικής προέλευσης τροφών με υψηλή συγκέντρωση καλίου (>200 mg/μερίδα), όπως είναι οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, τα φασόλια, τα μπιζέλια, οι φακές και πολλά φρούτα και λαχανικά, που καταναλώνονται ευρέως λ.χ. ντομάτες, πατάτες, μπανάνες.

Αν και αυτή η προσέγγιση φαίνεται λογική, τίθεται προς προβληματισμό το γεγονός ότι πολλοί παράγοντες μπορεί να τροποποιήσουν την επίδραση του διαιτητικού καλίου στη συγκέντρωσή του στον ορό, καθώς και η αρνητική επίδραση της δίαιτας αυτής σε σημαντικά προβλήματα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, με κυριότερη την καρδιαγγειακή νόσο<sup>(1)</sup>.

## 2. Διαιτητική πρόσληψη καλίου

Η Επιτροπή Τροφίμων και Διατροφής του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Ιατρικής (US Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine) έχει ορίσει σχετικά υψηλά επίπεδα ως επαρκή ποσότητα προσλαμβανόμενου καλίου από υγιείς ενήλικες, συγκεκριμένα 4,7 gr (120 mmol) το 24ωρο, ενώ ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συστήνει την ημερήσια πρόσληψη 3,9 gr (100 mmol) καλίου ή τουλάχιστον 90 mmol για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιαγγειακού κινδύνου (εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου)<sup>(2)</sup>.

Στα πλαίσια της προσπάθειας αυτής να καθιερωθεί μία πιο «υγιεινή» διατροφή, η σύγχρονη προσέγγιση στις περισσότερες Ευρωπαϊκές Χώρες είναι η προώθηση διατροφής, η οποία περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο μερίδες φρούτων και λαχανικών το 24ωρο. Η επικέντρωση, που γίνεται στη Μεσογειακή διατροφή, στη δίαιτα κατά της υπέρτασης (DASH) και στη χορτοφαγική διατροφή, φανερώνει τη σημασία της επαρκούς πρόσληψης καλίου για την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων και τους κινδύνους της υπερβολικής πρόσληψης ζωικών πρωτεϊνών<sup>(3)</sup>. Παρόμοια συμπεράσματα έχουν εξαχθεί και σε ασθενείς με ΧΝΝ, όπου μία παρόμοια «υγιεινή» δίαιτα σχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση, μέχρι και 30%<sup>(4)</sup>, καθώς τα συστατικά της (βιταμίνες, αντιοξειδωτικοί παράγοντες κ.ά), επιπρόσθετα της καρδιοπροστατευτικής δράσης, μειώνουν το οξειδωτικό στρες και την αρτηριακή πίεση και βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ και την ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>(5)</sup>.

Σε ασθενείς με στάδια ΧΝΝ 1-5, χωρίς την ανάγκη αιμοκάθαρσης, το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (NKF) προτείνει μία απεριόριστη πρόσληψη καλίου, εκτός εάν η συγκέντρωσή του στον ορό είναι αυξημένη, οπότε και περιορίζεται η διατροφική του πρόσληψη σε ποσό μικρότερο από 3 gr (77 mmol) ημερησίως. Γενικά, μία δίαιτα χαμηλού καλίου ορίζεται ως μία διαιτητική πρόσληψη 2-3 gr/24ωρο (περίπου 51-77 mmol/24ωρο).

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η επικρατούσα συνιστώμενη πρόσληψη καλίου είναι έως 2,7-3,1 gr το 24ωρο και σαφώς θεωρείται απαραίτητη η οποιαδήποτε περαιτέρω προσαρμογή, με βάση τα επίπεδα του καλίου στον ορό<sup>(2)</sup>. Οι περιορισμοί στη διαιτητική πρόσληψη καλίου από τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στηρίζεται σε μελέτες, όπως αυτή των Noori και συν., η οποία διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με υψηλότε-

ρη πρόσληψη καλίου είχαν μεγαλύτερη θερμιδική πρόσληψη, μεγαλύτερη πρόσληψη φωσφόρου και παρουσίαζαν μεγαλύτερη συγκέντρωση καλίου και φωσφόρου στον ορό πριν την αιμοκάθαρση. Το πιο σημαντικό, όμως, εύρημα ήταν ότι αυτή η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη καλίου συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα<sup>(6)</sup>.

Ωστόσο, έχει αποδειχτεί βιβλιογραφικά ότι η  $[K^+]$  ορού πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, που συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση, είναι 4,6-5,3 mEq/L, ενώ επίπεδα  $<4$  ή  $\geq 5,6$  mEq/L συσχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα, γεγονός που επισημαίνει ταυτόχρονα τη μεγάλη επικινδυνότητα και της υποκαλαιμίας<sup>(6)</sup>. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα είναι ότι η  $[K^+]$  ορού συσχετίζεται στενά με δείκτες διατροφής, ιδιαίτερα με την εμφάνιση πρωτεϊνικού αζώτου (PNA) και το ρυθμό πρωτεϊνικού καταβολισμού (PCR), υποδηλώνοντας ότι οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα καλίου ορού καταναλώνουν περισσότερη πρωτεΐνη, γεγονός που είναι επιθυμητό, καθώς συμβάλλει σε βελτίωση της θρέψης και της επιβίωσής τους<sup>(7)</sup>.

### 3. Διαιτητικό κάλιο και η σχέση του με το κάλιο του ορού

Η υπόθεση, ότι η διατροφική πρόσληψη καλίου είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για τη συγκέντρωσή του στον ορό των ασθενών, είναι θεμελιώδους σημασίας για τη σύσταση αποφυγής τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο. Ωστόσο, αν και τα προσλαμβανόμενα άλατα καλίου έχει αποδειχτεί ότι οδηγούν σε μεταγευματικές μεταβολές της  $[K^+]$  σε ασθενείς με XNN, αυτή η σχέση φαίνεται να είναι ασθενής.

Στη σχετική ανάλυση της μελέτης NIED από τους Noori και συν. διαπιστώθηκε ότι το αναφερόμενο από τους ασθενείς διατροφικό κάλιο εξηγούσε μόνο το 2% περίπου της διακύμανσης της μέσης προ αιμοκάθαρσης  $[K^+]$  ορού. Μάλιστα, από τη γραφική απεικόνιση αυτής τη σχέσης (γραμμική παλινδρόμηση), φαίνεται ότι από την χαμηλή διατροφική πρόσληψη καλίου (500 mg/24ωρο) στην υψηλή (4.500 mg/24ωρο), η  $[K^+]$  ορού αυξήθηκε μόνο κατά 0,4 mEq/L περίπου. Για την επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων, μελετήθηκε στατιστικά η σχέση της μέσης αναφερόμενης πρόσληψης καλίου (mg/24ωρο) και της πυκνότητας του (mg/1.000 kcal) με τη  $[K^+]$  ορού πριν την αιμοκάθαρση (μελέτη Balance Wise) και δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικοί συσχετισμοί, ακόμη και μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τη μάζα σώματος. Επομένως, η έλλει-

ψη μιας στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ αυτών των μεταβλητών έρχονταν σε αντίθεση με την πεποίθηση ότι η ποσότητα του καλίου, που καταναλώνεται από τους ασθενείς, επηρεάζει απόλυτα την  $[K^+]$  πριν την αιμοκάθαρση<sup>(7)</sup>.

Επίσης, είναι δεδομένο ότι η εβδομαδιαία ή μηνιαία μέτρηση της προ αιμοκάθαρσης  $[K^+]$  δεν μπορεί σε μεγάλο βαθμό να αντικατοπτρίσει το διαιτητικό φορτίο καλίου. Η συγκέντρωση αυτή μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, ως αποτέλεσμα σποραδικών λήψεων τροφών, όπως οι υδατάνθρακες, του προγράμματος και της δόσης αιμοκάθαρσης, του βαθμού υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας, της οξεοβασικής ισορροπίας και πιθανής καταστροφής ιστών, λ.χ. από λοίμωξη. Επιπλέον, στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, η  $[K^+]$  επηρεάζεται και από την καθαρή απορρόφηση ή αποβολή του καλίου από το έντερο, όπως λ.χ. σε διαρροϊκές κενώσεις. Επομένως, η προ αιμοκάθαρσης  $[K^+]$  αντιπροσωπεύει μία βραχεία χρονική περίοδο, σχετιζόμενη ασθενώς με το υπολογιζόμενο διαιτητικό φορτίο καλίου, ενώ μία αντίστοιχη ισχυρή σχέση φαίνεται να συμβαίνει σε ακραία, πολύ χαμηλά ή πολύ υψηλά, επίπεδα καλίου<sup>(8)</sup>.

Το παραπάνω εύρημα δεν αποτελεί, ασφαλώς, από μόνο του απόδειξη απενοχοποίησης των τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο για τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, ωστόσο εγείρει τον προβληματισμό για τη σημασία και άλλων παραγόντων, όπως για παράδειγμα η συνταγογράφηση της αιμοκάθαρσης ( $[K^+]$  του διαλύματος, συχνότητα και διάρκεια των συνεδριών)<sup>(9)</sup>. Άλλωστε, είναι γνωστό ότι η  $[K^+]$  ορού αντανακλά μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολυάριθμων ενδογενών παραγόντων, όπως νευροενδοκρινικοί (λ.χ. επινεφρίνη, αλδοστερόνη, ινσουλίνη), ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια χημικές συγκεντρώσεις (λ.χ. ωσμωτικότητα,  $[H^+]$ ), και εξωγενών παραγόντων, όπως τα φάρμακα<sup>(1)</sup>.

### **3.1. Ανακατανομή καλίου**

Είναι δεδομένο ότι αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν τη μετακίνηση του καλίου μεταξύ του ενδοκυττάρια και του εξωκυττάρια χώρου, μεταξύ των οσπίων και η οξεοβασική ισορροπία. Είναι, επομένως, αναμενόμενο το γεγονός ότι σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση οι συγκεντρώσεις των ιόντων υδρογόνου και καλίου έχουν αντίστροφη συσχέτιση, καθώς και το ότι υψηλότερα διαλύματα διττανθρακικού άλατος, συμβάλλουν σε ταχύτε-

ρη μείωση της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό, παρά την αφαίρεση μικρότερου συνολικού ποσού. Παρόμοια επίδραση έχουν και οι παρατεταμένες εγχύσεις διττανθρακικού νατρίου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με υπερκαλιαιμία, αν και το ήμισυ αυτής της μείωσης της  $[K^+]$  αποδίδεται στην αύξηση του εξωκυττάριου όγκου. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί, που συνδέουν την οξέωση και την υπερκαλιαιμία, φαίνεται να περιλαμβάνουν μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση πολυάριθμων μεταφορέων ιόντων (αντιμεταφορέας  $Na^+-H^+$ ,  $Na^+-H^+-ATPάση$  κ.ά), που συντελούν στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας του αίματος.

Η ινσουλίνη είναι ένας άλλος καθοριστικός παράγοντας της κατανομής του καλίου στον οργανισμό. Είναι γνωστό ότι το κάλιο επηρεάζει την απελευθέρωση της ινσουλίνης και, αντίστροφα, η ινσουλίνη μετατοπίζει το κάλιο ενδοκυττάρια, διαμέσου διέγερσης της δραστηριότητας της  $Na^+-H^+-ATPάσης$ . Ως επακόλουθο, διαιτητικά συστατικά, ιδιαίτερα η γλυκόζη, διεγείροντας την απελευθέρωση της ινσουλίνης, συμβάλλουν στη μετατόπιση του καλίου ενδοκυττάρια<sup>(1)</sup>. Αντίστοιχα, η αύξηση της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό, μετά από διαιτητική πρόσληψη καλίου, ελαττώνεται σε μεγάλο βαθμό σε περίπτωση συγχορήγησης γλυκόζης, παρόλο που οι σχετικές μελέτες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ενδεικτικά, πάντως, ορισμένες μελέτες επισημαίνουν ότι η νηστεία ενοχοποιείται για την υπερκαλιαιμία στο ΤΣΧΝΝ και, παρομοίως, η συγκέντρωση του καλίου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μειώνεται σημαντικά μετά την πρόσληψη υδατανθράκων. Στις παραπάνω περιπτώσεις, οι χαμηλές συγκεντρώσεις διττανθρακικών, ενδεικτικές μεταβολικής οξέωσης, συμμετέχουν στη διαπιστωμένη υπερκαλιαιμία και στις παρατηρούμενες διαφορές  $[K^+]$  μεταξύ των ασθενών<sup>(10)</sup>.

### **3.2. Εξωνεφρική αποβολή καλίου**

Παρόλο που οι ενδοκυττάριας μετατοπίσεις του καλίου βοηθούν στην πρόληψη της υπερκαλιαιμίας, η περίσσεια καλίου πρέπει τελικά να απομακρυνθεί από τον οργανισμό. Στην περίπτωση που οι νεφροί δεν μπορούν να αποβάλλουν το διατροφικό φορτίο, όπως στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, το έντερο γίνεται ιδιαίτερα σημαντικό για τη διατήρηση της ισορροπίας του καλίου<sup>(1)</sup>.

Το διαιτητικό κάλιο απορροφάται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και τη νή-



στιδα και η καθαρή απορρόφησή του είναι περίπου 90%. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η απέκκριση διαμέσου των κοπράνων είναι αρκετά σταθερή σε περίπου 10 mmol/24ωρο, με ένα μέγιστο επίπεδο 15-20 mmol/24ωρο<sup>(2)</sup>.

Η ικανότητα του εντέρου να εκκρίνει κάλιο έχει αντίστροφη συσχέτιση με τη υπολειμματική νεφρική λειτουργία και γίνεται η κύρια οδός έκκρισης του καλίου σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ<sup>(2)</sup>. Σύμφωνα με σχετική μελέτη, η έκκριση του καλίου στα κόπρανα είναι τριπλάσια σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό, φτάνοντας σχεδόν το 80% του διαιτητικού καλίου, μέχρι και 3.000 mg/24ωρο σε ορισμένους ασθενείς. Η παρατηρούμενη αύξηση της περιεκτικότητας του καλίου στο εντερικό περιεχόμενο ασθενών με ΧΝΝ, η οποία είναι σε αναλογία με το προσλαμβανόμενο, οφείλεται πιθανά σε προσαρμοζόμενη έκκρισή του, διαμέσου μεγαλύτερων διαύλων υψηλής διαπερατότητας στην αυλική επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων στο κόλο. Επομένως, ο σχετικά υψηλός επιπολασμός της δυσκοιλιότητας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση μπορεί να είναι ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς αυτούς<sup>(1)</sup>.

#### 4. Χαρακτηριστικά των φυτικών τροφών

Πολλά φυτικά προϊόντα έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, γεγονός που τα καθιστά προφανή στόχο για τον περιορισμό του διαιτητικού καλίου. Ωστόσο, σε σχετική μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Noori et al.), οι πέντε κυριότερες πηγές καλίου ήταν το βόειο κρέας, το κοτόπουλο, το μεξικάνικο φαγητό, τα χάμπουργκερ (hamburger) και τα όσπρια. Μία πιθανή ερμηνεία της παραπάνω διαπίστωσης είναι ότι οι ασθενείς ήδη περιορίζουν τα φυτικά τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο και ίσως υποεκτιμούν την κατανάλωσή τους. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι τα ζωικά προϊόντα με βάση τους μύες έχουν φυσιολογικά υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, η οποία μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω από προσθετικά (συμπληρώματα) των τροφίμων. Η συμβολή των προσθετικών στο διαιτητικό κάλιο είναι ουσιαστικά άγνωστη, καθώς δεν έχει καταγραφεί σε κλασικές αξιολογήσεις διατροφών, αλλά, ενδεικτικά, σε μία σχετική ανάλυση διαπιστώνεται ότι η ενισχυμένη με προσθετικά μπριζόλα, μπορεί να έχει μέχρι και 3πλάσια περιεκτικότητα καλίου (900 mg) σε σύγκριση με παρόμοιο, χωρίς προσθετικά, προϊόν.

Είναι γεγονός ότι τα κρέατα απουσιάζουν συνήθως από τις λίστες των

τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε κάλιο, παρόλο που περιέχουν περισσότερο από το συνιστώμενο όριο (>200 mg/δόση), ενώ ταυτόχρονα έχουν σχεδόν την ίδια ή και μεγαλύτερη περιεκτικότητα καλίου από πολλά φρούτα και λαχανικά, όπως τις ντομάτες (213 mg), τις μπανάνες (211 mg), το ακτινίδιο (215 mg), τα πορτοκάλια (237 mg) και τις ψημένες πατάτες (471 mg), όπως προκύπτει από τη *Βάση Δεδομένων* για τη *Θρεπτική Αξία* των Τροφίμων του Αμερικανικού Υπουργείου Γεωργίας (USDA National Nutrient Database for Standard Reference) και από το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (NKF). Αυτό είναι άλλωστε αναμενόμενο, καθώς το κάλιο βρίσκεται κυρίως ενδοκυττάρια, οπότε τροφές πλούσιες σε νευρικά και μυϊκά κύτταρα, όπως είναι οι ζωικές, αποτελούν σημαντικές πηγές καλίου.

Παρόλο που το κάλιο από διαφορετικά τρόφιμα είναι χημικά ισοδύναμο, κάποια συστατικά των τροφίμων επηρεάζουν την κατανομή και την απέκκρισή του. Σε αντίθεση με τα κρέατα, οι φυτικές τροφές, κυρίως τα φρούτα και τα λαχανικά, συμμετέχουν στην παραγωγή αλκάλων και παρουσιάζουν υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες. Επομένως, παρά την υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, συμβάλλουν στη μεταφορά του μεγαλύτερου ποσοστού του διατροφικού καλίου ενδοκυττάρια, λόγω της προκαλούμενης αλκάλωσης και της έκκρισης της ινσουλίνης και ταυτόχρονα στην απέκκρισή του με τα κόπρανα, διαμέσου αύξησης της ποσότητάς τους.

Στις επιδράσεις αυτές των συστατικών των φυτικών προϊόντων στη  $[K^+]$  πρέπει να προστεθούν και τα συνολικά οφέλη τους στην υγεία των ασθενών. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ΧΝΝ και ειδικότερα στο 4<sup>ο</sup> στάδιο αυτής, οι προκαλούμενες από τα φρούτα και λαχανικά μείωση της αρτηριακής πίεσης και αλκάλωση, μειώνουν το ρυθμό εξέλιξης της νόσου, χωρίς να αυξάνεται αισθητά η συχνότητα εμφάνισης υπερκαλαιμίας<sup>(1)</sup>. Επίσης, οι φυτικές τροφές μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του διαιτητικού φωσφόρου, περιορίζοντας έτσι την απορρόφησή του, σε σύγκριση με τις δίαιτες μεγαλύτερης λήψης ζωικών πρωτεϊνών.

Μία επιπλέον δράση των φρούτων και λαχανικών αφορά την παραγωγή αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως αυτή επιβεβαιώνεται σε σχετική μελέτη πρόσληψης από αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δύο μήλων Fuji την ημέρα για μία εβδομάδα. Στη μελέτη αυτή, η αύξηση του άλφα λιποϊκού οξέος (AA), καθώς και των ενζύμων περοξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και υπεροξειδίου της δισμουτάσης (SOD), πιθανά λόγω της

περιεκτικότητας των μήλων σε πολυφαινόλες, μείωσε τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και τα αζωτούχα παράγωγα, χωρίς σημαντική ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων καλίου.

Συνολικά, η ισορροπημένη πρόσληψη πρωτεΐνης, τόσο από ζωικές, όσο και από φυτικές πηγές, έχει αποδειχτεί και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, καθώς σχετίζεται με αισθητά μικρότερο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία, σε σύγκριση με μία μη ισορροπημένη διαίτα<sup>(11)</sup>.

## **5. Διαιτητικές οδηγίες για τον περιορισμό της πρόσληψης καλίου**

Η προσπάθεια πρόληψης της υπερκαλιαιμίας και ταυτόχρονα εκμετάλλευσης των ευεργετικών επιδράσεων των φρούτων και λαχανικών θα μπορούσε να οδηγήσει στη σύσταση χρήσης δεσμευτικών καλίου στο έντερο. Ωστόσο, η ικανότητά τους να απομακρύνουν το κάλιο είναι περιορισμένη, είναι ακριβά και το κυριότερο, ενοχοποιούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες (εντερική ισχαιμία). Επομένως, η μείωση του φορτίου καλίου περιορίζεται σε ορισμένες πρακτικές οδηγίες:

- εκπαίδευση σχετικά με τις τροφές, που περιέχουν περίσσεια καλίου (ανά μερίδα ή ανά μονάδα βάρους) και αυτά, που απαιτούνται για μία σωστή διατροφή και έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε κάλιο. Λόγω του γεγονότος ότι η ύπαρξη του καλίου είναι σχεδόν καθολική στα τρόφιμα, πιθανά απαιτείται η καθοδήγηση από ειδικευμένους διαιτολόγους,
- ταξινόμηση των τροφών με βάση την περιεκτικότητά τους σε κάλιο, η οποία υπολογίζεται ανά μονάδα φυτικής ίνας (mg/g), έτσι ώστε να συστήνεται η αποφυγή αυτών με πολύ υψηλή αναλογία καλίου ανά ίνα. Παρομοίως, με δεδομένο ότι η πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να αυξάνεται σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η ταξινόμηση και αντίστοιχα η επιλογή των τροφών με βάση την πρόσληψη καλίου ανά μονάδα (gr) πρωτεΐνης θα μπορούσε να είναι μία άλλη μέθοδος,
- εκπαίδευση σχετικά με τις διαδικασίες μαγειρέματος, κυρίως του βρασμού, το οποίο μπορεί να αφαιρέσει μέχρι και 60-80% της περιεκτικότητας του καλίου. Αυτές, βέβαια, οι πρακτικές επηρεάζουν αρνητικά τις διατροφικές ιδιότητες, τη γεύση και την εμφάνιση

- ση των τροφών, αλλά μπορεί να βελτιωθούν από διάφορα προσθετικά και τελικά να προσφέρουν το πλεονέκτημα της αύξησης της ποικιλίας των επιτρεπόμενων τροφίμων και
- αποφυγή των κρυφών πηγών καλίου (λ.χ. πρόσθετα τροφίμων και υποκατάστατα άλατος)<sup>(12)</sup>.

## 6. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών στον πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών είναι πολύ λιγότερη από ό,τι στο γενικό πληθυσμό, καθώς στους ασθενείς αυτούς παρέχεται η γενική οδηγία αποφυγής καλιούχων τροφών. Σ' αυτό το ήδη χαμηλό επίπεδο διαιτητικής πρόσληψης καλίου, μία σχετικά μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μπορεί να μειώσει την καρδιαγγειακή και λοιπή (λ.χ. από κακοήθεια) θνησιμότητα<sup>(13)</sup>.

Επίσης, ενώ είναι δεδομένο ότι η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών σημαίνει μεγαλύτερη λήψη καλίου, οι αυστηροί περιορισμοί για τις πλούσιες σε κάλιο τροφές δεν υποστηρίζονται πλήρως από την τρέχουσα βιβλιογραφία, καθώς δεν τεκμηριώνεται απόλυτα η πρόκληση υπερκαλιαιμίας. Το κάλιο, άλλωστε, βρίσκεται σχεδόν σ' όλες τις τροφές, χωρίς να εξαιρούνται και οι πρωτεϊνούχες. Μία πιο ελεύθερη κατανάλωση φυτικών προϊόντων πιθανά να βελτιώνει τη δυσκοιλιότητα και να συμβάλλει έτσι σε μεγαλύτερη εξωνεφρική αποβολή του καλίου, ενώ ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται και στο κάλιο που περιέχεται στα συντηρητικά τροφίμων.

Η επιμελής αντιμετώπιση της οξέωσης και τα προσαρμοσμένα χρονοδιαγράμματα αιμοκάθαρσης μπορούν να προσφέρουν εναλλακτικές λύσεις σε διατροφικούς περιορισμούς. Η χρήση δεσμευτικών του καλίου, που πιθανά θα απελευθερώσει σχετικά τη δίαιτα, εξακολουθεί να αποτελεί θέμα συζήτησης, τόσο σχετικά με τις παλαιότερες ρητίνες πολυστυρενίου, όσο και με τα νεότερα Patiromer και ZS-9, από τα οποία δεν λείπουν επίσης επιπλοκές, όπως ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπομαγνησισαιμία) και οίδημα, αντίστοιχα<sup>(3)</sup>.

Παρά τα θεωρητικά οφέλη μιας φυτικής διατροφής, οι μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αυξημένης πρόσληψης φρούτων και λαχανικών λείπουν από τους πληθυσμούς των ασθενών με ΧΝΝ και υπό αιμοκάθαρση. Αυτό το έλλειμμα αποδείξεων πρέπει να αντι-

μετωπιστεί με τυχαίοποιημένες μελέτες αξιολόγησης πιθανού οφέλους και βλάβης στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, προτού η παραπάνω δίαιτα μπορεί να συστήνεται στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς<sup>(14)</sup>.

## 7. Βιβλιογραφία

1. St-Jules DE, Goldfarb DS, Sevick MA. Nutrient non-equivalence: Does restricting high-potassium plant foods help to prevent hyperkalemia in hemodialysis patients? *J Ren Nutr* 2016; 26(5): 282-287.
2. Cupisti A, Kovesdy CP, D'Alessandro C, Kalantar-Zadeh K. Dietary approach to recurrent or chronic hyperkalaemia in patients with decreased kidney function. *Nutrients* 2018; 10(3).
3. Piccoli GB, Moio MR, Fois A, et al. The diet and haemodialysis dyad: Three eras, four open questions and four paradoxes. A narrative review, towards a personalized, patient-centered approach. *Nutrients* 2017; 9(4). pii: E372. doi: 10.3390/nu9040372.
4. Kelly JT, Palmer SC, Wai SN, et al. Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: A meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(2): 272-279.
5. Saglimbene V, Wong G, Ruospo M, et al. Fruit and vegetable intake and mortality in adults undergoing maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 250-260.
6. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(2): 338-347.
7. Sevick MA, Piraino BM, St-Jules DE, et al. No difference in sodium intake observed in a randomized trial with technology-supported behavioral interventions in adults undergoing maintenance hemodialysis in the United States: Primary outcome of the Balance Wise Study. *J Ren Nutr* 2016; 26(3): 149-158.
8. Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL, et al. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Semin Dial* 2015; 28(2): 159-168.
9. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5): 999-1007.

10. Allon M, Dansby L, Shanklin N. Glucose modulation of the disposal of an acute potassium load in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1993; 94: 475-482.

11. Giaretta AG, Schulz M, Silveira TT, et al. Apple intake improves antioxidant parameters in hemodialysis patients without affecting serum potassium levels. *Nutr Res* 2019; 64: 56-63.

12. Kelly JT, Rossi M, Johnson DW, Campbell KL. Beyond sodium, phosphate and potassium: Potential dietary interventions in kidney disease. *Semin Dial* 2017; 30(3): 197-202.

13. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5): 999-1007.

14. Luis D, Zlatkis K, Comenge B, et al. Dietary quality and adherence to dietary recommendations in patients undergoing hemodialysis. *J Ren Nutr* 2016; 26(3): 190-19.

## Ερωτήσεις

### 1) Η κύρια αιτία υπερκαλιαιμίας είναι:

- α) Η διαιτητική πρόσληψη;
- β) Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας;
- γ) Η μειωμένη νεφρική αποβολή;
- δ) Η χορήγηση φαρμάκων;

### 2) Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς συμβουλεύονται να ακολουθούν μία δίαιτα, που περιέχει κάλιο:

- α) Λιγότερο των 1.000 mg;
- β) Λιγότερο των 3.000 mg;
- γ) Τουλάχιστον 4.000 mg;
- δ) Απεριόριστο;

### 3) Υπερκαλιαιμία προκαλεί:

- α) Η αλκάλωση;
- β) Η διέγερση της ινσουλίνης;
- γ) Οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης;
- δ) Οι διάρροιες;

**4) Οι ζωικές τροφές:**

- α) Περιέχουν χημικά ασθενέστερο κάλιο από το αντίστοιχο των φυτικών τροφών;
- β) Βελτιώνουν την αποβολή καλίου με τα κόπρανα;
- γ) Προκαλούν αλκάλωση;
- δ) Περιέχουν περισσότερο κάλιο από κάποιες φυτικές τροφές;

**5) Η πρόληψη της υπερκαλιαιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς περιλαμβάνει:**

- α) Το βράσιμο των τροφών;
- β) Τη χρήση διαλύματος με χαμηλότερη συγκέντρωση διττανθρακικών;
- γ) Τη συνεχή χορήγηση δεσμευτικών ρητινών;
- δ) Την χορήγηση β-αναστολέων;

**Απαντήσεις**

- 1 γ
- 2 β
- 3 γ
- 4 δ
- 5 α

## Θεραπεία της υπο- και υπερ-καλιαιμίας

*Ελένη Μάνου,*

*Διευθύντρια Νεφρολογίας, Γ.Ν. «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη*

### Περιεχόμενα

#### 1. Εισαγωγή

#### 2. Υποκαλιαιμία

2.1. Ορισμός και συχνότερα αίτια της υποκαλιαιμίας

2.2. Αρχές θεραπείας της υποκαλιαιμίας

2.3. Ποιες παρεμβάσεις πρέπει να γίνουν για τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας;

2.3.1. Οριακή υποκαλιαιμία. Πρέπει να θεραπεύεται και ποιος ο ρόλος της στην καρδιακή νόσο;

2.3.2. Διόρθωση της υποκαλιαιμίας με τροφές που περιέχουν αυξημένες ποσότητες καλίου ( $K^+$ )

2.3.3. Σκευάσματα που περιέχουν  $K^+$  και χορηγούνται από το στόμα-τος

2.3.4. Ο ρόλος του μαγνησίου ( $Mg^{++}$ ) ορού στη διόρθωση της υποκαλιαιμίας

2.3.5. Υπολογισμός του ελλείμματος του  $K^+$  στον οργανισμό

2.3.6. Διόρθωση της υποκαλιαιμίας με ενδοφλέβια χορήγηση  $K^+$

2.4. Συμπεράσματα

#### 3. Υπερκαλιαιμία

3.1. Ορισμός και συχνότερα αίτια της υπερκαλιαιμίας

3.2. Αρχές θεραπείας της υπερκαλιαιμίας

3.3. Ποιες παρεμβάσεις πρέπει να γίνουν για τη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας;

3.3.1. Οξεία, απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαιμία

3.3.1.1. Προστασία της μυοκαρδιακής ίνας από την παρατεταμένη εκπόλωση - Ο ρόλος του ασβεστίου ( $Ca^{++}$ )

3.3.1.2. Προστασία της μυοκαρδιακής ίνας από την παρατεταμένη εκπόλωση - Ο ρόλος του νατρίου ( $Na^+$ )

3.3.1.3. Ανακατανομή του  $K^+$  μεταξύ ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου (ΕνΧ και ΕΞΧ) - Ο ρόλος της ινσουλίνης και της γλυκόζης

3.3.1.4. Ανακατανομή του  $K^+$  μεταξύ ΕνΧ και ΕΞΧ - Ο ρόλος του διττανθρακικού  $Na^+$  ( $NaHCO_3$ )

3.3.1.5. Ανακατανομή του  $K^+$  μεταξύ ΕνΧ και ΕΞΧ - Ο ρόλος των β αδρενεργικών διεγερτών

3.3.1.6. Απομάκρυνση του  $K^+$  από τον οργανισμό - Αύξηση της νεφρικής αποβολής

3.3.1.7. Απομάκρυνση του  $K^+$  από τον οργανισμό - Αύξηση της αποβολής από τον πεπτικό σωλήνα - Ο ρόλος των



**ιοανταλλακτικών σκευασμάτων**  
**3.3.1.8. Απομάκρυνση του  $K^+$  από τον οργανισμό - Εφαρμογή**  
**εξωνεφρικής κάθαρσης**  
**3.3.2. Χρόνια υπερκαλιαιμία που δε συνδυάζεται με απειλητικές για τη**  
**ζωή επιπλοκές**  
**3.4. Συμπεράσματα**

**Κύρια σημεία**

- Το κάλιο ( $K^+$ ) συνιστά ένα κατεξοχήν ενδοκυττάριο ιόν που κατέχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας όλων σχεδόν των κυττάρων, με κύρια επίδραση στα κύτταρα που ανήκουν σε ευερέθιστους ιστούς

- Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού που έχουν ως στόχο την αποφυγή των αποκλίσεων των επιπέδων του  $K^+$  του ορού, (υποκαλιαιμία ή υπερκαλιαιμία) και την προστασία ζωτικών οργάνων, όπως ο καρδιακός μυς, αλλά και του νευρομυϊκού συστήματος

- Η προσπάθεια επαναφοράς των επιπέδων του  $K^+$  του ορού μέσα στα φυσιολογικά όρια (3,5-5,3 meq/L) σε νοσηλευόμενους ασθενείς αποτελεί συχνό αίτιο παραπομπής στην ειδικότητα της νεφρολογίας, αφού οι νεφροί είναι επιφορτισμένοι με την αποβολή του 90-95% της καθημερινά προσλαμβανόμενης ποσότητας  $K^+$  από τον οργανισμό

- Η θεραπεία ασθενών με υποκαλιαιμία θα πρέπει να περιλαμβάνει, τόσο την ανεύρεση του αιτίου που την προκαλεί, όσο και την προσπάθεια αναπλήρωσης του ελλείμματος

- Τα τρία βασικά αίτια που οδηγούν σε υποκαλιαιμία είναι η απώλεια  $K^+$  από τους νεφρούς, από το πεπτικό σύστημα και η ανακατανομή του  $K^+$  ανάμεσα στον ενδοκυττάριο και στο εξωκυττάριο χώρο, οδηγώντας σε αυξημένη είσοδο του ενδοκυττάρια

- Το θετικό καρδιολογικό ιστορικό ή η λήψη δακτυλίτιδας όταν συνδυάζονται ακόμη και με οριακά χαμηλά επίπεδα  $K^+$  ορού αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων αρρυθμιών

- Βασική αρχή στη θεραπευτική προσέγγιση της υποκαλιαιμίας είναι ο έλεγχος της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς, αφού πολύ συχνά αυτή σε μεγάλο βαθμό επηρεάζει το νεφρικό χειρισμό και την ομοιοστασία του  $K^+$

- Η αναπλήρωση του  $K^+$  με τις τροφές συνιστά έναν ασφαλή και εύληπτο τρόπο, εφόσον πρόκειται για ήπιο έλλειμμα, με τη διαφορά ότι το  $K^+$  που βρίσκεται στα φρούτα και στα λαχανικά είναι συνήθως φωσφορικό, θειικό ή κιτρικό και όχι χλωριούχο, που αποτελεί το πιο αποτελεσματικό άλας  $K^+$  για τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας

- Η χορήγηση σκευασμάτων, που περιέχουν άλατα  $K^+$ , από του στόματος αποτελεί μία από τις θεραπευτικές επιλογές που θεωρείται ασφαλής, όταν οι ασθενείς είναι σε θέση να λάβουν τέτοια αγωγή και δεν έχουν επείγοντα λόγο να τους χορηγηθεί το  $K^+$  παρεντερικά

- Στην ανθιστάμενη στη θεραπεία υποκαλιαιμία θα πρέπει πάντοτε να ελέγχονται τα επίπεδα μαγνησίου ( $Mg^{2+}$ ) ορού και αν είναι χαμηλά να διορθώνονται, γιατί στον οργανισμό τα δύο ιόντα είναι αλληλένδετα, ως προς το μεταβολισμό και τη νεφρική

### απέκκρισή τους

- Η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστά τη συχνότερη μέθοδο αναπλήρωσης του  $K^+$  σε νοσηλεύμενους ασθενείς, θα πρέπει όμως να ακολουθούνται ασφαείς οδηγίες σχετικά με το πότε, το πώς και το πόσο γρήγορα θα πρέπει να χορηγείται το  $K^+$  παρεντερικά, με προσοχή πάντοτε στην υπερδιόρθωση και στην πρόκληση υπερκαλιαιμίας

- Ως γενική αρχή ισχύει ότι η μέγιστη συγκέντρωση του  $K^+$  στο χορηγούμενο διάλυμα θα πρέπει να είναι 40-80 meq/L, ενώ ο ρυθμός χορήγησης να κυμαίνεται στα 10-20 meq/ώρα

- Στη βαριά συμπτωματική και απειλητική υποκαλιαιμία (ύπαρξη σοβαρών αρρυθμιών ή μυϊκής παράλυσης) μπορεί να χορηγηθεί διάλυμα  $K^+$  που να φτάνει τα 100-200 meq/L, με ρυθμό χορήγησης μέχρι και τα 100 meq/ώρα

- Σε ασθενείς που βρίσκονται σε στάδια ΧΝΝ με επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ή που παρουσιάζουν ελαττωμένη διούρηση, η αναπλήρωση του  $K^+$  θα πρέπει να γίνεται με φειδώ, για τον κίνδυνο πρόκλησης υπερκαλιαιμίας, ανάλογα πάντοτε με την κλινική εικόνα των ασθενών

## 1. Εισαγωγή

Το κάλιο ( $K^+$ ) κατέχει έναν «ρόλο-κλειδί» στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας όλων σχεδόν των κυττάρων. Αυτή η σημαντική θέση του διασφαλίζεται αφενός με την ύπαρξη της «απανταχού παρούσας» αντλίας νατρίου-καλίου ( $Na^+-K^+$ ), γνωστής και ως  $Na^+-K^+-ATP$ άσης, της οποίας η κλασική δράση είναι να οδηγεί το  $Na^+$  έξω από τα κύτταρα και το  $K^+$  μέσα σ' αυτά και αφετέρου με την παρουσία πολλών ειδικών διαύλων  $K^+$  οι οποίοι, ανάλογα με τον τύπο τους, μεταφέρουν το  $K^+$  εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης.<sup>(1,2)</sup> Η επερχόμενη βαθμίδωση (gradient) του  $K^+$ , ανάμεσα στο εσωτερικό και στο εξωτερικό του κυττάρου, είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνη για τη δημιουργία της διαφοράς δυναμικού της μεμβράνης (potential membrane) που είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία όλων των κυττάρων, αλλά ιδίως εκείνων που ανήκουν σε ευερέθιστους ιστούς, όπως τα μυϊκά, τα νευρικά ή τα ερεθισματωγά κύτταρα της καρδιάς.<sup>(2)</sup>

Το  $K^+$  αποτελεί ένα κατεξοχήν ενδοκυττάριο ιόν με το 98% της συνολικής ποσότητάς του να βρίσκεται στον ενδοκυττάριο χώρο (ΕνΧ) και μόνο το 2% στον εξωκυττάριο χώρο (ΕξΧ). Το ολικό  $K^+$  του οργανισμού υπολογίζεται, σε χιλιοστοϊσοδύναμα (meq) ανά χιλόγραμμο (kg) βάρους σώματος (ΒΣ), περίπου στα 50 meq/KgΒΣ, ποσό που αντιστοιχεί σε ένα άτομο 70 kg στα 3.500 meq. Το εύρος των φυσιολογικών ορίων του στον ορό είναι πολύ στενό, μόλις 3,5-5,3 meq/L. Επομένως, είναι εύλογο ότι ο ανθρώπι-

νος οργανισμός θα πρέπει να αναπτύξει πολλούς μηχανισμούς άμυνας απέναντι στις αποκλίσεις των επιπέδων του  $K^+$  ορού, είτε προς τα όρια της υποκαλιαιμίας, είτε προς εκείνα της υπερκαλιαιμίας, ώστε να προστατεύσει ζωτικά όργανα, όπως ο καρδιακός μυς, καθώς και άλλα συστήματα όπως το νευρομυϊκό. Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο που είναι επιφορτισμένο με την απέκκριση του  $K^+$  από τον οργανισμό, αφού το 90-95% της καθημερινά προσλαμβανόμενης ποσότητας αποβάλλεται με τα ούρα και το υπόλοιπο 5-10% από τον πεπτικό σωλήνα.<sup>(2)</sup>

Το χαμηλό ποσοστό του  $K^+$  που βρίσκεται στον ΕΞΧ (2% της συνολικής ποσότητας) αποτελεί έναν φτωχό και αναξιόπιστο δείκτη της έλλειψης ή της επάρκειάς του στον οργανισμό. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της υποκαλιαιμίας, θεωρείται πως η μείωση της φυσιολογικής συγκέντρωσης του  $K^+$  ορού μόλις κατά 0,27-0,3 meq/L, αντιστοιχεί σε ένα συνολικό έλλειμμα του περίπου στα 100 meq, ενώ τιμές  $K^+$  ορού <3,0 και <2,5 meq/L είναι ενδεικτικές ενός ελλείμματος τουλάχιστον 200 και 500 meq αντίστοιχα.<sup>(3)</sup> Επιπρόσθετα, το «κομμάτι» του  $K^+$  που βρίσκεται εκτός κυττάρων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στις μετακινήσεις ανάμεσα στον ΕνΧ και ΕΞΧ, αφού αυτή η δυνατότητα ανακατανομής του  $K^+$  (potassium redistribution) ανάμεσα στους δύο χώρους συνιστά τον πρώτο και ταχύτερο τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός προλαμβάνει τις επικείμενες μεταβολές του  $K^+$ , με στόχο πάντοτε τη διατήρηση των επιπέδων του στον ορό μέσα στο στενό εύρος των προαναφερθεισών φυσιολογικών τιμών. Θα πρέπει να τονιστεί ότι το μέγεθος της ανακατανομής του  $K^+$  δεν είναι εφικτό να ποσοτικοποιηθεί, αφού αυτή η «διαμεμβρανική» μετακίνησή του επηρεάζεται σε άλλοτε άλλο βαθμό από πολλές παραμέτρους, όπως είναι η μυϊκή μάζα, η σωματική άσκηση, η αδρενεργική δραστηριότητα, η επίδραση της ινσουλίνης ή άλλων ορμονών, οι μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας κ.ά. Πάντως, είναι χαρακτηριστικό ότι η μεταβολή της κατανομής του  $K^+$  ανάμεσα στους δύο χώρους μόλις κατά 1%, μπορεί να προκαλέσει μία αντίστοιχη αλλαγή στα επίπεδα  $K^+$  του ορού της τάξης του 50%.

Είναι αξιοσημείωτο ότι ο σημερινός άνθρωπος προσλαμβάνει αρκετά χαμηλότερες ποσότητες  $K^+$  από τις συνιστώμενες, από τους Διεθνείς οργανισμούς, σε ημερήσια βάση. Οι άνδρες υπολογίζεται ότι προσλαμβάνουν περίπου 3.000 mg και οι γυναίκες 2.300 mg, όταν η σύσταση για επαρκή πρόσληψη φτάνει τα 4.700 mg/24ωρο.<sup>(4)</sup> Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι ο προϊστορικός άνθρωπος εκτιμάται ότι κατανάλωνε καθημερινά πολλαπλά-

σιες ποσότητες από τις σημερινές, που έφταναν το εντυπωσιακό νούμερο των 5.000-15.000 mg.<sup>(5,6)</sup>

Θα πρέπει να γίνει σαφές ότι αφενός το  $K^+$  είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την ομοίωση του οργανισμού και αφετέρου πως η μεταστροφή του σύγχρονου ανθρώπου σε σχετικά πιο καλιοπενική διατροφή, πιθανά να αποτελεί μία από τις αίτιες εξάπλωσης νοσημάτων που «μαστίζουν» τις σημερινές κοινωνίες, όπως η αρτηριακή υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η οστεοπόρωση, ακόμη και η νεφρολιθίαση, αφού έχει αποδειχτεί, με πολλές μελέτες, η ευεργετική δράση του  $K^+$  απέναντι σ' αυτά τα νοσήματα.

Η διόρθωση των διαταραχών των επιπέδων του  $K^+$  ορού αποτελεί πολύ συχνό αίτιο παραπομπής στην ειδικότητα της νεφρολογίας, απαιτώντας συνδυασμό των γνώσεων της παθοφυσιολογίας μ' αυτές της θεραπευτικής παρέμβασης.

## 2. Υποκαλιαιμία

### 2.1. Ορισμός και συχνότερα αίτια της υποκαλιαιμίας

Η υποκαλιαιμία αποτελεί μία από τις πιο κοινές ηλεκτρολυτικές διαταραχές που διαπιστώνεται κυρίως σε νοσηλεύομενους ασθενείς. Περίπου το 3% των ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομεία μπορεί να εμφανίζουν υποκαλιαιμία κατά την εισαγωγή τους, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνει >20% για τους ασθενείς που ήδη νοσηλεύονται και αναπτύσσουν υποκαλιαιμία, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, οφειλόμενη, είτε σε ιατρογενή αίτια (φαρμακευτική αγωγή), είτε σε λοιμώξεις.<sup>(3)</sup> Τιμή  $K^+$  ορού στα 3,5 meq/L συνήθως θεωρείται το κατώτερο φυσιολογικό όριο, κάτω από το οποίο ορίζεται η ύπαρξη υποκαλιαιμίας. Επίπεδα  $K^+$  ορού 2,5-3,0 meq/L χαρακτηρίζονται ως ήπια, ενώ <2,5 meq/L ως σοβαρή υποκαλιαιμία, μία ταξινόμηση που καθορίζει και τη θεραπεία που θα χορηγηθεί.<sup>(3)</sup>

Τα αίτια της εμφάνισής της ποικίλλουν και θα πρέπει σαφώς να αναγνωρίζονται από τους γιατρούς, ώστε η εφαρμοζόμενη θεραπεία, εκτός από την αμιγή προσπάθεια αναπλήρωσης του  $K^+$ , να στηρίζεται και στην άρση ή διόρθωση του υποκείμενου αιτίου που οδήγησε στην εμφάνιση της διαταραχής. Η αναλυτική αναφορά στα αίτια που οδηγούν σε υποκαλιαιμία δεν εμπίπτει στην ανάπτυξη του παρόντος κεφαλαίου. Οι πλέον συνήθεις λόγοι που οδηγούν σε υποκαλιαιμία είναι οι νεφρικές απώλειες, κυρίως

διαμέσου χορήγησης καλιο-απεκκριτικών διουρητικών, οι απώλειες από το πεπτικό σύστημα, λόγω εμέτων ή διαρροιών και η αυξημένη είσοδος του  $K^+$  μέσα στα κύτταρα. Επιπρόσθετα, η μειωμένη από του στόματος πρόσληψη του  $K^+$  ενώ εύλογα θα μπορούσε να οδηγήσει στη εμφάνιση υποκαλιαιμίας, συνήθως δεν είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει τη διαταραχή. Αυτό συμβαίνει γιατί ο φυσιολογικός νεφρός μπορεί, ως απάντηση σε συνθήκες χαμηλής πρόσληψης, να μειώσει σημαντικά την απέκκριση του  $K^+$ , έτσι ώστε να προφυλάξει τον οργανισμό, διατηρώντας τα επίπεδα του  $K^+$  ορού εντός φυσιολογικών ορίων. Έτσι, οι απώλειες του  $K^+$  αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο, συγκριτικά με την είσοδό του μέσα στα κύτταρα ή τη μειωμένη λήψη του με την τροφή, ενώ ο συνδυασμός όλων των παραπάνω, με άλλοτε άλλη συμβολή του κάθε αιτίου, οδηγεί σε υποκαλιαιμία, ειδικά αν οι ασθενείς βρίσκονται σε κάποια πιο «ευάλωτη» ομάδα. Έτσι, αξίζει να αναφερθούν ορισμένες από τις καταστάσεις που συνδυάζονται με την εμφάνιση της υποκαλιαιμίας και είναι συχνές στην καθημερινή πράξη. Αυτές αφορούν ασθενείς με κακή θρέψη και ελαττωμένη μυϊκή μάζα, με ψυχιατρικά νοσήματα ή αλκοολισμό, καθώς και με χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο. Όπως ήδη αναφέρθηκε, ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως διουρητικά σκευάσματα, ιδίως του τύπου των θειαζιδικών και περισσότερο οι γυναίκες, πιθανά λόγω μικρότερης μυϊκής μάζας, είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Πιο συγκεκριμένα, η χλωροθαλιδόνη ενοχοποιείται περισσότερο από την υδροχλωροθειαζίδη για την εμφάνιση υποκαλιαιμίας. Παρόλα αυτά η δεύτερη, λόγω της ευρύτερης χρήσης της, θεωρείται ως το συχνότερο διουρητικό που ευθύνεται για τη διαταραχή. Ας σημειωθεί ότι η υποκαλιαιμία που συνδυάζεται με τη χρήση διουρητικών συνήθως χαρακτηρίζεται ως ήπια με τιμές μεταξύ 3,0 και 3,5 meq/L. Τέλος, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) τελικού σταδίου που βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης (ΘΥ) της νεφρικής λειτουργίας με τη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης (ΠΚ) εμφανίζουν, επίσης συχνά, χαμηλά επίπεδα  $K^+$  ορού.<sup>(3)</sup>

## **2.2. Αρχές θεραπείας της υποκαλιαιμίας**

Η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με τη διάγνωση της υποκαλιαιμίας απαιτεί διττή προσέγγιση, αφενός την ανεύρεση του αιτίου που προκαλεί την πτώση των επιπέδων του  $K^+$  του ορού και αφετέρου την προ-

σπάθεια αναπλήρωσης του ελλείμματος. Έτσι, ο θεραπευτικός στόχος θα πρέπει να είναι η άρση της υπεύθυνης υποκείμενης διαταραχής, που οδηγεί στην υποκαλιαιμία, καθώς και η κλινικο-εργαστηριακή βελτίωση των ασθενών. Θα πρέπει να τονιστεί ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η υποκαλιαιμία δεν συνιστά μία επείγουσα κατάσταση. Αυτό συμβαίνει επειδή συχνά η διαταραχή, στην ήπια μορφή της, είναι ασυμπτωματική και βρίσκεται σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο. Με βάση τα παραπάνω, εκείνο που θα πρέπει άμεσα να διευκρινιστεί είναι αν η υποκαλιαιμία οφείλεται σε απώλεια  $K^+$ , είτε από τους νεφρούς, είτε από το πεπτικό σύστημα ή σχετίζεται με ανακατανομή του  $K^+$  ανάμεσα στον ΕνΧ και ΕξΧ, με αποτέλεσμα την αυξημένη είσοδο του μέσα στα κύτταρα. Στις περιπτώσεις της απώλειας και της παρουσίας σημαντικού ελλείμματος στον οργανισμό, η εξωγενής χορήγηση του  $K^+$  συνιστά την ενδεδειγμένη θεραπεία. Αντίθετα, όταν πρόκειται για περιπτώσεις ανακατανομής (redistributive hypokalemia), χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην αναπλήρωση του  $K^+$ , αφού σε καταστάσεις με οξεία μεταβολή των επιπέδων και έντονη συμπτωματολογία, όπως συμβαίνει σε κρίσεις περιοδικής υποκαλιαιμικής παράλυσης, η χορήγηση  $K^+$  μπορεί να επιβάλλεται, λαμβάνοντας όμως πάντοτε υπόψη τον παροδικό χαρακτήρα της υποκαλιαιμίας και τον κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, μετά τη διόρθωση της υποκείμενης διαταραχής και της εξόδου του  $K^+$  από τα κύτταρα.<sup>(7)</sup>

Η γνώση του status της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) αποτελεί επίσης ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία, αφού οι περισσότερες περιπτώσεις υποκαλιαιμίας, εκτός βέβαια ορισμένων εξαιρέσεων, όπως για παράδειγμα η προαναφερθείσα περιοδική υποκαλιαιμική παράλυση, συνδυάζονται με σοβαρές διαταραχές της ΟΒΙ που καθορίζουν το είδος της τελικά χορηγούμενης θεραπείας.

Η επιλογή της οδού αναπλήρωσης (από του στόματος ή ενδοφλεβίως), καθώς και ο ρυθμός και η ποσότητα του χορηγούμενου  $K^+$  στηρίζονται, αφενός στη βαρύτητα της υποκαλιαιμίας και αφετέρου στην κλινική κατάσταση και στα υποκείμενα νοσήματα του ασθενή. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπάρχουσα έλλειψη σαφών κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τον τρόπο πρόληψης και θεραπείας της υποκαλιαιμίας, καθώς και η αδυναμία αξιόπιστου τρόπου υπολογισμού του ελλείμματος, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει με άλλες ηλεκτρολυτικές ή οξεοβασικές διαταραχές, οδηγεί συχνά σε αποτυχημένες προσπάθειες διόρθωσης της διαταραχής, έχοντας αντί-

κυττο στη φυσιολογική λειτουργία πρωτίστως της καρδιάς και του νευρομυϊκού συστήματος. Επίσης, είναι γνωστό ότι ένα πλήθος φαρμάκων στην καθ' ημέρα πράξη, που χρησιμοποιούνται ευρέως σε νοσήματα όπως η αρτηριακή υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια, με κύριο εκπρόσωπο τα διουρητικά σκευάσματα, ασκεί σημαντική επίδραση στον χειρισμό του  $K^+$  από τους νεφρούς, συμβάλλοντας σημαντικά στην εμφάνιση της υποκαλιαιμίας. Θα πρέπει βέβαια να τονιστεί, ότι πολλά από αυτά τα φάρμακα ή συνδυασμοί τους, μπορούν να οδηγήσουν και προς την αντίθετη κατεύθυνση, αυτή της υπερκαλιαιμίας, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία. Για τους λόγους αυτούς, μία βασική αρχή στη θεραπεία της υποκαλιαιμίας είναι ο έλεγχος της φαρμακευτικής αγωγής που λαμβάνουν οι ασθενείς. Μέσα στο ευρύ φάσμα φαρμάκων που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την εμφάνιση της υποκαλιαιμίας, αλλά και την επιβάρυνση που αυτή μπορεί να προκαλέσει (λ.χ. αύξηση της τοξικότητας της δακτυλίτιδας), βρίσκονται εκτός από τα διουρητικά, η ινσουλίνη, οι β-διεγέρτες, κάποια αντιβιοτικά, όπως οι πενικιλίνες και η αμφοτερικίνη-B, τα άλατο-/γλυκο-ορτικοειδή, οι ξανθίνες (θεοφυλλίνη, καφεΐνη), τα υπακτικά κ.ά. Η δράση τους σχετίζεται, είτε με την αυξημένη αποβολή του  $K^+$  στα ούρα ή στα κόπρανα, είτε με την ανακατανομή του ανάμεσα στον ΕνΧ και στον ΕξΧ. Επιπρόσθετα, η  $Na^+-K^+$  ΑΤΡάση που αποτελεί, όπως ήδη αναφέρθηκε, «ακρογωνιαίο λίθο» στη ρύθμιση της μετακίνησης του  $K^+$  από το εξωτερικό προς το εσωτερικό του κυττάρου «προσβάλλεται» επίσης συχνά από διάφορα φάρμακα, όπως οι β-αποκλειστές, η δακτυλίτιδα, η ντοπαμίνη και η θυροξίνη, τα οποία αναστέλλοντας τη δράση της δεν επιτρέπουν στα ιόντα  $K^+$  να εισέλθουν ενδοκυττάρια. Τέτοιες πληροφορίες έχουν ιδιαίτερη σημασία, γιατί στην προσπάθεια διόρθωσης των επιπέδων  $K^+$  ορού, σε έδαφος λήψης τέτοιων φαρμάκων, πρέπει πάντα να συνυπολογίζονται όλες οι παραπάνω δράσεις. Από την άλλη πλευρά, η απώλεια  $K^+$  από το πεπτικό σύστημα (έμετοι ή διάρροιες) αποτελεί επίσης ένα ιδιαίτερα σύνηθες αίτιο υποκαλιαιμίας, που συνήθως χρήζει νοσηλείας και παρεντερικής χορήγησης  $K^+$  για τη διόρθωση της διαταραχής.

Επομένως, ο χειρισμός ασθενών με χαμηλά επίπεδα  $K^+$  ορού, ανάλογα με τα αίτια και τη βαρύτητα, συνιστά ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών προσεγγίσεων που κυμαίνεται από την απλή αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής και τις συστάσεις για αύξηση του προσλαμβανομένου  $K^+$  με τη διατροφή, μέχρι την ανάγκη νοσηλείας για την ταχεία αναπλήρωση του

ελλείμματος, ιδιαίτερα όταν αυτό συνοδεύεται από διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, επικίνδυνες για τη ζωή, όπως η πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία ή από σοβαρή συμπτωματολογία από το μυϊκό σύστημα, όπως γενικευμένη μυοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε εκδήλωση ραβδομυόλυσης.

### **2.3. Ποιες παρεμβάσεις πρέπει να γίνουν για τη διόρθωση της υποκαλιαιμίας;**

#### **2.3.1. Οριακή υποκαλιαιμία. Πρέπει να θεραπεύεται και ποιος ο ρόλος της στην καρδιακή νόσο;**

Η εγγενής δυσκολία, τόσο στον υπολογισμό του ελλείμματος του  $K^+$  στον οργανισμό, όσο και στη διατήρηση των επιπέδων του μέσα στο στενό εύρος των φυσιολογικών τιμών, ειδικά όταν χρησιμοποιούνται φάρμακα που διαταράσσουν το μεταβολισμό του, οδηγεί συχνά τους θεράποντες ιατρούς να μην ασχολούνται με μικρές «προς τα κάτω» αποκλίσεις, ακόμη κι αν αυτό προοιωνίζει την εμφάνιση μιας σοβαρότερης υποκαλιαιμίας. Μία γενική αρχή που ισχύει είναι πως όταν οι τιμές του  $K^+$  ορού βρίσκονται μεταξύ 3,5 και 4,0 meq/L, θα πρέπει να γίνεται σύσταση για αύξηση του προσλαμβανομένου  $K^+$  από του στόματος, έτσι ώστε να αποφεύγονται τυχόν ανεπιθύμητες μεταβολές προς ακόμη πιο χαμηλά επίπεδα, ιδίως όταν συνυπάρχει αυξημένη νεφρική αποβολή του  $K^+$  από τους νεφρούς, λόγω της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Επιπρόσθετα, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν τα επίπεδα  $K^+$  ορού, ακόμη και στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, αφορούν ασθενείς με υποκείμενο καρδιακό νόσημα, γεγονός που τους κάνει πιο ευάλωτους σε αρρυθμίες, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, ισχαιμία μυοκαρδίου, λήψη δακτυλιτιδης κ.ά.<sup>(8)</sup> Η ύπαρξη θετικού καρδιολογικού ιστορικού σε συνδυασμό ακόμη και με οριακή υποκαλιαιμία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών αρρυθμιών που μπορεί να αποβούν θανατηφόρες. Είναι γνωστό ότι η πλειονότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνει ικανές ποσότητες διουρητικών, είτε θειαζιδικών, είτε της ανγκύλης, με αποτέλεσμα να εμφανίζει ηλεκτρολυτικές διαταραχές, πρωτίστως υποκαλιαιμία, αλλά και υπομαγνησισαιμία που συντηρεί την πρώτη. Από την άλλη πλευρά, η παραδοχή ότι η συγχορήγηση ενός φαρμάκου που αναστέλλει τον άξονα



ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA) θα εξισορροπήσει την απώλεια  $K^+$  στα ούρα, είναι μάλλον επισφαλής, με το δεδομένο ότι οι συνήθως συνταγογραφούμενες δόσεις ανάλογων σκευασμάτων δεν επαρκούν να καλύψουν το υπάρχον έλλειμμα του  $K^+$ . Για τον λόγο αυτό, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό να χορηγούνται σ' αυτούς τους ασθενείς και καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως οι παλαιότεροι και νεώτεροι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης ή η αμιλορίδη. Επομένως, η όσο το δυνατόν αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής, με στόχο αφενός τη μείωση των διουρητικών που οδηγούν σε νεφρική απώλεια  $K^+$  και αφετέρου την προσθήκη καλιοσυντηρητικών σκευασμάτων ή/και αναστολέων του άξονα PAA, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί βασικό στοιχείο στο χειρισμό τέτοιων ασθενών, με προσεκτική πάντοτε παρακολούθηση των επιπέδων  $K^+$  του ορού. Σε παλαιότερες αναφορές, συστήνεται η διατήρηση των επιπέδων  $K^+$  ορού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που λαμβάνουν διουρητικά σκευάσματα, συχνά μαζί με δακτυλίτιδα, μεταξύ 4,5 και 5 meq/L, ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος σοβαρής αρρυθμίας ή ακόμη και αιφνιδίου θανάτου.<sup>(8)</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η εξίσωση του Nernst περιγράφει πώς ο λόγος του ενδο- και εξω-κυττάρου  $K^+$  ( $K^+_{i}/K^+_{e}$ ) επιδρά επάνω στο δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης της μυοκαρδιακής ίνας: (Resting Membrane Potential, RMP =  $\pm 61.5 \log [K^+_{i}/K^+_{e}]$ ). Μεταβολές αυτού του λόγου, όπως αυτές που προκαλούνται από τη χρήση των διουρητικών, επηρεάζουν την αγωγιμότητα και τον αυτοματισμό της καρδιακής αντλίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η υπάρχουσα υποκαλιαιμία να αυξάνει την αυτόματη εκπόλωση και να δημιουργεί έκτοπες συστολές.<sup>(9)</sup> Βέβαια, θα πρέπει να τονιστεί ότι πάντοτε ελλοχεύει ο κίνδυνος να υπάρξει «υπερδιόρθωση» που να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία, γεγονός που απαιτεί την εγρήγορση των θεραπόντων γιατρών.

### 2.3.2. Διόρθωση της υποκαλιαιμίας με τροφές που περιέχουν αυξημένες ποσότητες $K^+$

Η αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας με τη δίαιτα απαιτεί τη λήψη τροφών πλουσίων σε  $K^+$  και φτωχών σε  $Na^+$ , εφόσον η νεφρική απέκκριση του  $K^+$  σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη πρόσληψη του  $Na^+$  και την επίτευξη νατριούρησης. Εκτιμάται ότι ο πεπτικός σωλήνας απορροφά περίπου το 85-90% του προσλαμβανομένου  $K^+$  με την τροφή. Το  $K^+$  διαλύεται και δια-

χέεται γρήγορα στο νερό που περιέχεται στο ανώτερο τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Το λεπτό έντερο είναι η θέση απορρόφησης του  $K^+$ , με το 90% να γίνεται με παθητική διάχυση. Έτσι, συχνά επιλέγεται η γαστρεντερική οδός και οι καλιούχες τροφές για να αναπληρώσουν σχετικά μικρά και «μη επείγοντα» ελλείμματα  $K^+$ , επειδή ο τρόπος αυτός αναπλήρωσης είναι καλά ανεκτός και δεν έχει τις παρενέργειες, είτε της λήψης καλιούχων φαρμακευτικών σκευασμάτων, είτε της ενδοφλέβιας χορήγησης. Το  $K^+$  βρίσκεται σε μία μεγάλη ποικιλία φυτικών, ζωικών τροφών αλλά και ποτών. Ορισμένα φρούτα και λαχανικά αποτελούν εξαιρετικές πηγές  $K^+$ , καθώς και κάποια όσπρια, όπως η σόγια που περιέχει  $K^+$  σε ποσοστό 50% ή οι πατάτες. Επίσης, το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, τα γαλακτοκομικά, ο καφές, το τσάι και οι χυμοί αποτελούν σημαντικές πηγές  $K^+$  για τον οργανισμό. Χαρακτηριστικά, και με το δεδομένο ότι 1 μεq ισούται με 39,1 mg  $K^+$ , η περιεκτικότητα σε  $K^+$  ενός φλιτζανιού με φρέσκου χυμού πορτοκαλιού είναι περίπου 13 μεq ή 500 mg, μιας μεγάλης πατάτας 22 μεq ή 850 mg και μιας μέσου μεγέθους μπανάνας 12 μεq ή 460 mg  $K^+$ . Εδώ, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο τύπος του  $K^+$  που βρίσκεται στα φρούτα και στα λαχανικά είναι συνήθως φωσφορικό, θειικό ή κιτρικό  $K^+$  και όχι χλωριούχο, όπως αυτό που κυρίως περιέχουν τα άλατα  $K^+$  που χορηγούνται από του στόματος στους ασθενείς με υποκαλιαιμία. Επομένως, όταν μαζί με την πρόσληψη του  $K^+$ , προσλαμβάνονται λ.χ. και κιτρικά, είναι εύλογο ότι αυτό δεν βοηθάει στη διόρθωση μιας υποκείμενης μεταβολικής αλκάλωσης, που σε μεγάλο βαθμό συνοδεύει την υπάρχουσα υποκαλιαιμία. Επίσης, ένα ακόμη πρόβλημα που σχετίζεται με την επιλογή αναπλήρωσης του ελλείμματος  $K^+$  με τις τροφές, είναι ότι αυτές συνήθως προσφέρουν στο άτομο που τις καταναλώνει, εκτός από το επιθυμητό  $K^+$  και τις ανεπιθύμητες θερμίδες, γεγονός που αποτελεί αντένδειξη όταν πρόκειται για υπέρβαρα άτομα. Για παράδειγμα, για να προσλάβει ένας ασθενής 40-60 ή και 80 μεq  $K^+$  θα πρέπει να καταναλώσει 4-6 μπανάνες ή αντίστοιχα ποτήρια χυμού πορτοκαλιού, που είναι ευνόητο το πόσες θερμίδες του προσφέρουν.

Πάντως, το πρόβλημα με την αναπλήρωση του  $K^+$  με την τροφή είναι ότι τα στοιχεία που υπάρχουν για τη βιοδιαθεσιμότητά του, ειδικά όσο αφορά τη διαιτητική πρόσληψή του, είναι πολύ λίγα. Αυτό μεταφράζεται στο ότι δε μπορούμε να εξαγάγουμε αξιόπιστα συμπεράσματα για το πώς και το πόσο οι προσλαμβανόμενες καλιούχες τροφές θα αυξήσουν τα επίπεδα του  $K^+$  στον ορό των ασθενών, που είναι και το ζητούμενο. Σε μελέτη που

έχει γίνει, με στόχο τη σύγκριση της βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ του  $K^+$  που λαμβάνεται από διαφορετικές πηγές, πατάτες και σκεύασμα γλυκονικού  $K^+$ , δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη διενέργειας εξειδικευμένων μελετών ισορροπίας του  $K^+$ , με προσδιορισμό των απωλειών σε ούρα και κόπρανα, ώστε να μπορούν να εξαχθούν ορθότερα αποτελέσματα. Είναι ευνόητο ότι τέτοιου είδους μελέτες είναι δύσκολο να σχεδιαστούν και να πραγματοποιηθούν και για το λόγο αυτό οι γνώσεις μας σ' αυτά τα θέματα είναι περιορισμένες.<sup>(10,11)</sup>

### 2.3.3. Σκευάσματα που περιέχουν $K^+$ και χορηγούνται από το στόματος

Όταν το εκτιμώμενο έλλειμμα  $K^+$  είναι μεγαλύτερο, συχνά επιλέγεται από τους θεράποντες γιατρούς η χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν άλατα  $K^+$ , μαζί με τη σύσταση για αύξηση της πρόσληψης των καλιούχων τροφών. Υπάρχει μία γενική αρχή που υποστηρίζει ότι η από του στόματος χορήγηση του  $K^+$  αποτελεί πιο «φυσιολογική» μέθοδο αναπλήρωσής του, αφού φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος «πιο αργά», συγκριτικά με την ενδοφλέβια χορήγηση, και επομένως με μεγαλύτερη ασφάλεια. Αυτά τα σκευάσματα, ως προς το άλας του  $K^+$ , χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: το χλωριούχο ( $KCl$ ), που συνταγογραφείται περισσότερο και τα μη χλωριούχα άλατα του  $K^+$ . Στα δεύτερα ανήκουν το διπτανθρακικό ή όξινο ανθρακικό που περιέχει τη διπτανθρακική ρίζα ( $KHCO_3$ ), το οξικό ( $CH_3COOK$ ), το κιτρικό ( $K_3C_6H_5O_7$ ) και το γλυκονικό  $K^+(KC_6H_{11}O_7)$ . Αυτά περιέχουν στο μόριο τους ένα συνοδό οργανικό ανιόν, το οποίο στη συνέχεια θα μεταβολιστεί στον οργανισμό σε διπτανθρακικό. Επίσης, υπάρχει και το φωσφορικό  $K^+(KH_2PO_4)$  που επιλέγεται σε περιπτώσεις συνύπαρξης υποκαλιαιμίας με υποφωσφαταιμία. Σε μία άλλη ταξινόμηση το  $KCl$  και το  $KH_2PO_4$  αποτελούν τα ουδέτερα, ενώ τα υπόλοιπα τα αλκαλικά άλατα του  $K^+$ . Η επιλογή του κάθε σκευάσματος θα πρέπει να εξαρτάται από τη συνυπάρχουσα διαταραχή που προκαλεί την υποκαλιαιμία, ώστε εκτός από την αναπλήρωση του  $K^+$  να διορθώνεται και το υπόλοιπο μεταβολικό προφίλ. Για παράδειγμα, το  $KCl$  χρησιμοποιείται όταν η υποκαλιαιμία εμφανίζεται σε συνδυασμό με υποχλωραιμία και μεταβολική αλκάλωση, όπως συχνά συμβαίνει σε απώλειες από το ανώτερο πεπτικό ή σε χρήση διουρητικών σκευασμάτων, σε αντίθεση με τα μη χλωριούχα άλατα του  $K^+$  τα οποία έχουν θέση στη διόρθωση της υποκαλιαιμίας σε

έδαφος μεταβολικής οξέωσης, ενώ η χρήση τους σε μεταβολική αλκάλωση αντενδείκνυται, αφού η διπτανθρακική ρίζα ή το οργανικό ανιόν που περιέχουν θα επιτείνουν την περίσσεια βάσης.

Στη συνέχεια, θα αναφερθούν κάποια επιπλέον στοιχεία για τις διάφορες μορφές των σκευασμάτων που περιέχουν άλατα  $K^+$ . Το  $KCl$  αποτελεί την πιο διαδεδομένη μορφή άλατος  $K^+$  που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας. Θα πρέπει να επιλέγεται όταν η υποκαλιαιμία συνοδεύεται από μείωση του ενδαγγειακού όγκου και χαμηλά επίπεδα χλωρίου ( $Cl^-$ ). Τέτοιες καταστάσεις, όπως ήδη αναφέρθηκε, συναντώνται στη λήψη διουρητικών, σε εμέτους ή σε ύπαρξη ρινογαστρικής παροχέτευσης. Ας σημειωθεί ότι η απορρόφηση του  $KCl$  από τον πεπτικό σωλήνα είναι πολύ γρήγορη. Η υποκατάσταση του  $Cl^-$ , εκτός από εκείνη του  $K^+$ , βοηθά στη βελτίωση της συνυπάρχουσας μεταβολικής αλκάλωσης (contraction alkalosis). Παρότι η φόρμουλα του  $KCl$  χρησιμοποιείται ευρέως, παρουσιάζει παρενέργειες που οφείλονται στον ερεθισμό που προκαλεί στο βλεννογόνο του πεπτικού συστήματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης έλκους ή/και αιμορραγίας. Υπάρχει σε δύο μορφές, δισκία και υγρό (σιρόπι) και η σύσταση είναι να λαμβάνεται από τον ασθενή με άφθονα υγρά, ιδιαίτερα τα δισκία και όχι πριν από την κατάκλιση, έτσι ώστε να αποφεύγεται, όσο το δυνατό, η παραμονή του φαρμάκου για αρκετή ώρα στον κατώτερο οισοφάγο, κάτι που θα μπορούσε να δημιουργήσει τοπική εξέλκωση. Παρότι, η υγρή μορφή θεωρείται πιο ασφαλής, ως προς τις παρενέργειες, ενοχλεί τους ασθενείς ως προς τη γεύση, προκαλώντας συχνά δυσανεξία. Από την άλλη πλευρά, τα μη χλωριούχα άλατα του  $K^+$  θα πρέπει να επιλέγονται σε καταστάσεις, όπου η υποκαλιαιμία συνοδεύει απώλεια διπτανθρακικών, όπως συμβαίνει σε διάρροιες ή σε ύπαρξη νεφροσωληναριακής οξέωσης (ΝΣΟ) άπω ή εγγύς τύπου. Όσο αφορά το φωσφορικό  $K^+$ , αυτό επιλέγεται όταν το έλλειμμα  $K^+$  συνοδεύεται και από απώλεια ή μείωση ενδοκυττάρων ανιόντων, όπως τα φωσφορικά, λ.χ. σε έντονα αναβολικές καταστάσεις. Είναι χαρακτηριστικό ότι το  $KCl$  αν χορηγηθεί σε ίση δόση με το  $KHCO_3$  προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα  $K^+$  ορού, σε σχέση με το  $KHCO_3$ , γεγονός που οφείλεται στην ευκολότερη είσοδο και κατανομή της διπτανθρακικής ρίζας στον ενδοκυττάριο χώρο, μαζί με ιόντα  $K^+$ , συγκριτικά με τα ιόντα  $Cl^-$ .<sup>(12)</sup>

Στην ερώτηση ποια δόση άλατων  $K^+$  από του στόματος θα πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς με υποκαλιαιμία, δεν υπάρχει σαφής απάντηση.

Καταρχήν, η περιεκτικότητα σε  $K^+$  των διαφόρων σκευασμάτων διαφέρει. Στην Ελλάδα οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μορφές  $K^+$  από του στόματος είναι οι παρακάτω:

α. Το σιρόπι Sopa-K, στο οποίο σε κάθε 1 ml περιέχονται 312 mg γλυκονικού  $K^+$  που ισοδυναμούν με 52 mg ή 1,33 meq στοιχειακού  $K^+$ . Επομένως, τα 10 ml του φαρμάκου παρέχουν περίπου 13,5 meq  $K^+$ , ενώ η συνήθως συνιστώμενη δόση είναι τα 15 ml (1 κουταλιά της σούπας) δύο φορές την ημέρα, που περιέχουν 4.680 mg γλυκονικού  $K^+$  ή 20 meq  $K^+$ , δηλαδή 20-40 meq στοιχειακού  $K^+$  το 24ωρο, πάντα βέβαια σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή.

β. Τα αναβράζοντα δισκία Klorof που περιέχουν διπτανθρακικό  $K^+$  και υδροχλωρική βεταΐνη και τα οποία, αφού διαλυθούν στο νερό, αποδίδουν 6,7 meq στοιχειακού  $K^+$  ανά δισκίο, με συνιστώμενη δόση, πάλι ανάλογα με τις ανάγκες, τα 1-2 δισκία τρεις ή τέσσερις φορές την ημέρα, που ισοδυναμούν επίσης με δόση από 20 έως 40-50 meq το 24ωρο. Ας σημειωθεί ότι παρότι το αρχικό συστατικό είναι το διπτανθρακικό  $K^+$ , μέσα στον οργανισμό αποδίδεται τελικά χλωριούχο  $K^+$ , λόγω της υδροχλωρικής βεταΐνης που περιέχεται στο μόριο του φαρμάκου.

γ. Οι φακελίσκοι Foncitril 4000 που περιέχουν, σε μορφή κοκκίων για πόσιμο διάλυμα, 1,73 gr άνυδρου κιτρικού  $K^+$  ανά 10 gr φαρμάκου (κάθε φακελίσκος περιέχει 10 gr και συνολικά υπάρχουν 30 μέσα στη συσκευασία) μαζί με άνυδρο κιτρικό οξύ και άνυδρο κιτρικό  $Na^+$ . Αυτό μεταφράζεται σε 293 mg ή 7,5 meq στοιχειακού  $K^+$  ανά 10 gr και κατά συνέπεια η λήψη 3-4 τέτοιων φακελίσκων την ημέρα, προσφέρει στον οργανισμό περίπου 22-30 meq  $K^+$  το 24ωρο. Το συγκεκριμένο σκεύασμα και άλλα παρεμφερή με αυτό χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο για την αλκαλοποίηση των ούρων στη θεραπεία και την πρόληψη του σχηματισμού λίθων ουρικού οξέος και κυστίνης, έχουν όμως θέση και στην αντιμετώπιση περιπτώσεων υποκαλιαιμίας σε έδαφος κάποιας μορφής ΝΣΟ.

Σε γενικές γραμμές, όταν επιλέγεται θεραπεία της υποκαλιαιμίας με χορήγηση αλάτων  $K^+$  από του στόματος, συνήθως η χορηγούμενη δόση ξεπερνά τα 40 meq την ημέρα και κυμαίνεται στα 60-80, μπορεί όμως να φτάσει και στα 120 meq στοιχειακού  $K^+$  το 24ωρο. Αυτή η επιλογή αφορά κυρίως περιπτώσεις ήπιας ή μέσης βαρύτητας υποκαλιαιμίας (3-3,5 meq/L). Εκτιμάται ότι η λήψη 40-60 meq  $K^+$  μπορεί να αυξήσει τα επίπεδά του στον ορό κατά 1-1,5 meq/L, κάτι όμως που έχει παροδική διάρκεια. Αν

η παραπάνω πρόσληψη επαναλαμβάνεται ανά 4-6 ώρες μπορεί να διατηρήσει ικανοποιητικά επίπεδα  $K^+$  ορού, πάντοτε βέβαια με ιατρική παρακολούθηση.

#### 2.3.4. Ο ρόλος του μαγνησίου ( $Mg^{2+}$ ) ορού στη διόρθωση της υποκαλιαιμίας

Πριν γίνει αναφορά στην παρεντερική χορήγηση του  $K^+$  θα πρέπει να τονιστεί ο ρόλος των επιπέδων του  $Mg^{2+}$  ορού στη διόρθωση της υποκαλιαιμίας. Εκτιμάται ότι πάνω από το 50% των ασθενών με κλινικά σημαντική υποκαλιαιμία παρουσιάζει συγχρόνως και έλλειμμα  $Mg^{2+}$  ή αντίστροφα η συχνότερη εργαστηριακή διαταραχή που συνοδεύει την υπομαγνησισαιμία είναι η υποκαλιαιμία. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, αυτή η διπλή διαταραχή συναντάται σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποιας μορφής διουρητικό, είτε θειαζιδικό, είτε της αγκύλης. Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν τις διάρροιες, τον αλκοολισμό, κληρονομικά σύνδρομα (όπως το Bartter και το Gitelman), καθώς και σωληναριακές βλάβες από φάρμακα. Είναι χαρακτηριστικό ότι η υποκαλιαιμία η σχετιζόμενη με έλλειψη  $Mg^{2+}$  είναι συχνά ανθεκτική στη θεραπεία. Έτσι, όταν τα επίπεδα του  $K^+$  και του  $Mg^{2+}$  είναι μειωμένα, τόσο το εξωκυττάριο, όσο και το ενδοκυττάριο έλλειμμα του  $K^+$  δε μπορεί να διορθωθεί, ακόμη και αν αυτό χορηγείται παρεντερικά, αν πρώτα δεν αποκατασταθεί το έλλειμμα του  $Mg^{2+}$ .<sup>(13)</sup> Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η υπομαγνησισαιμία συντηρεί την υποκαλιαιμία δεν είναι σαφής. Και οι δύο αυτοί ηλεκτρολύτες αποτελούν κατεξοχήν ενδοκυττάρια ιόντα και για το λόγο αυτό, τόσο τα ελλείμματά τους, όσο και η αλληλεπιδράσεις τους δεν είναι πάντοτε εύκολα αναγνωρίσιμες. Υπάρχουν διάφορες υποθέσεις που συσχετίζουν την ύπαρξη υπομαγνησισαιμίας με τα χαμηλά επίπεδα  $K^+$  ορού. Μηχανισμοί που πιθανά ενέχονται είναι διαταραχή της  $Na^+-K^+-ATPά-$ σης, καθώς και νεφρική απώλεια  $K^+$ , διαμέσου αυξημένης άπω σωληναριακής έκκρισης.<sup>(14)</sup> Επομένως, η διόρθωση της υποκαλιαιμίας, ιδιαίτερα όταν αυτή είναι ανθεκτική στη θεραπεία, απαιτεί τον προσδιορισμό των επιπέδων  $Mg^{2+}$  ορού και την αναπλήρωσή τους, εφόσον αυτά είναι χαμηλά. Τα φυσιολογικά επίπεδα του  $Mg^{2+}$  του ορού είναι 1,6-2,43 mg/dl ή 0,66-1 mmol/L ή 1,32-2 meq/L, με τα συμπτώματα να είναι ασυνήθη σε επίπεδα  $>0,9$  mg/dl ή  $>0,4$  mmol/L ή  $>0,8$  meq/L. Συνήθως η ήπια ασυμπτωματική υπομαγνησισαιμία αντιμετωπίζεται με αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης  $Mg^{2+}$  με τροφές όπως κρέας, θαλασσινά, ξηροί καρποί, πράσινα λαχανικά,

γαλακτοκομικά προϊόντα και δημητριακά ολικής άλεσης. Συχνά χορηγούνται από του στόματος άλατα  $Mg^{2+}$  σε υψηλές δόσεις, όπως το ασπαρτικό υδροχλωρικό  $Mg^{2+}$  (Trofocard δισκία που περιέχουν ανά δισκίο 614,8 mg ασπαρτικού υδροχλωρικού  $Mg^{2+}$  ή 60,77 mg στοιχειακού  $Mg^{2+}$ , Trofocard κοκκία για πόσιμο διάλυμα που περιέχουν ανά φακελίσκο 1229,6 mg ασπαρτικού υδροχλωρικού  $Mg^{2+}$  ή 121,5 mg στοιχειακού  $Mg^{2+}$ ), το πινδολικό  $Mg^{2+}$  (Mag 2 πόσιμες φύσιγγες που περιέχουν ανά φύσιγγα 1,5g πινδολικού  $Mg^{2+}$  ή 122 mg στοιχειακού  $Mg^{2+}$ ). Ας σημειωθεί ότι πηγή  $Mg^{2+}$  θεωρούνται και τα διάφορα αντιόξινα σκευάσματα, που περιέχουν κυρίως υδροξείδιο του μαγνησίου, χωρίς όμως να χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αναπλήρωσης. Μία βασική παρενέργεια των αλάτων  $Mg^{2+}$  είναι η εμφάνιση διαρροϊκών κενώσεων που συχνά αποτρέπει τους ασθενείς να λάβουν την προτεινόμενη θεραπεία. Γενικά, δόσεις στοιχειακού  $Mg^{2+}$  μικρότερες από 100 mg ή 8 meq την ημέρα δεν θεωρούνται θεραπευτικές.<sup>(13)</sup> Συμπερασματικά, η από του στόματος διόρθωση της διαταραχής απαιτεί την ημερήσια λήψη 350-500 mg ή 30-40 mEq στοιχειακού  $Mg^{2+}$  σε σοβαρή υπομαγνησιαιμία, και 150-250 mg ή 10-20 mEq την ημέρα σε μικρότερη έλλειψη. Στις περιπτώσεις εκείνες που η παρουσία σοβαρής υπομαγνησιαιμίας αφενός προκαλεί συμπτωματολογία, κυρίως από το νευρομυϊκό σύστημα και την καρδιά και αφετέρου συμβάλλει στην παρουσία ανθιστάμενης υποκαλιαιμίας, θα πρέπει να χορηγηθεί το  $Mg^{2+}$  παρεντερικά. Η αντιμετώπιση της επείγουσας συμπτωματικής υπομαγνησιαιμίας δεν αφορά την παρούσα ανασκόπηση. Η αναπλήρωση του ελλείμματος του  $Mg^{2+}$  με ενδοφλέβια χορήγησή του, έχοντας ως στόχο τη διόρθωση της συνυπάρχουσας σοβαρής υποκαλιαιμίας, μπορεί να γίνει με υπολογισμό του ελλείμματος αυτού με βάση το ΒΣ του ασθενή σε kg. Ο τύπος που χρησιμοποιείται, παρότι όχι ιδιαίτερα ακριβής, εφόσον πρόκειται και πάλι για ενδοκυττάριο ιόν, είναι 12-24 mg/kgΒΣ. Συνήθως, απαιτείται η χορήγηση ποσότητας σημαντικά μεγαλύτερης από το εκτιμώμενο έλλειμμα, μέχρι και διπλάσια, όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Αυτό συμβαίνει γιατί αφενός το χορηγούμενο  $Mg^{2+}$  προσλαμβάνεται συνεχώς από τα κύτταρα, κυρίως τα μυϊκά, και αφετέρου αποβάλλεται με τα ούρα, παρά την υπάρχουσα ένδεια.<sup>(13)</sup> Η χορήγηση του θειικού  $Mg^{2+}$  ( $MgSO_4$ ), σύμφωνα με οδηγίες του Βρετανικού National Health Survey (NHS) σε περιπτώσεις σοβαρής υποκαλιαιμίας ( $K^+$  ορού <2,5 meq/L), θα πρέπει να προηγείται εκείνης του  $K^+$ . Προτείνεται η έγχυση αμπούλας  $MgSO_4$  50% (η περιεκτικότητα της αμπούλας σε  $MgSO_4$

είναι 5 gr σε διάλυμα 10 ml, που αντιστοιχούν σε 20 mmol ή 40 meq ή 500 mg στοιχειακού  $Mg^{2+}$ , αφού 1 gr  $MgSO_4$  αντιστοιχεί περίπου σε 4 mmol ή 8 meq ή 98 mg στοιχειακού  $Mg^{2+}$  σε αρχική δόση 4 ml (8 mmol ή 16 meq ή περίπου 200 mg στοιχειακού  $Mg^{2+}$ ), διαλυμένα σε 100 ml διαλύματος NaCl 0,9% με διάρκεια έγχυσης τα 10-20 min. Αυτή η δόση μπορεί να επαναληφθεί ανάλογα με τις επόμενες μετρήσεις του  $Mg^{2+}$  ορού. Η μέγιστη δόση που επιτρέπεται να χορηγηθεί ενδοφλέβια δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 1.200 mg στοιχειακού  $Mg^{2+}$  σε 12 ώρες, επειδή υπάρχει ο κίνδυνος της εμφάνισης υπερμαγνησιαιμίας (συχνά απαιτείται και έλεγχος των τενόντιων αντανάκλαστικών του ασθενή). Τέλος, ας σημειωθεί ότι το 50% της συνολικής ποσότητας του χορηγούμενου  $Mg^{2+}$  πρέπει να δοθεί το πρώτο 24ωρο, ενώ το υπόλοιπο στις επόμενες 4-5 ημέρες.<sup>(13)</sup>

Όλα τα παραπάνω σε σχέση με τα επίπεδα  $Mg^{2+}$  του ορού στους υποκαλιαιμικούς ασθενείς, αν και εκ πρώτης όψεως δεν αφορούν άμεσα το πρόβλημα της υποκαλιαιμίας, ωστόσο αποτελούν γνώσεις που δυστυχώς δεν έχουν τύχει ευρείας χρήσης από τους γιατρούς στην προσπάθεια αντιμετώπισης ασθενών με ανθεκτική υποκαλιαιμία.

### 2.3.5. Υπολογισμός του ελλείμματος του $K^+$ στον οργανισμό

Όπως συμβαίνει με το  $Na^+$ , έτσι και με το  $K^+$  έχουν γίνει προσπάθειες να υπολογιστεί με μαθηματικό τύπο το έλλειμμα, ώστε να χορηγηθεί η ορθή αναπλήρωση. Παρόλα αυτά και επειδή πρόκειται για ενδοκυττάριο ιόν, δεν υπάρχουν αξιόπιστοι τρόποι για να επιτευχθεί ο παραπάνω υπολογισμός. Σε γενικές γραμμές, όταν τα επίπεδα  $K^+$  ορού είναι χαμηλά, υπάρχουν κάποιες τιμές που θεωρητικά μπορούν να μεταφραστούν σε αντίστοιχες εκτιμώμενες απώλειες του συνολικού  $K^+$  του οργανισμού. Έτσι, όπως ήδη αναφέρθηκε στην αρχή του κεφαλαίου, για κάθε 100 meq ελλείμματος  $K^+$  μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της φυσιολογικής συγκέντρωσής του στον ορό κατά 0,27-0,3 meq/L. Αν αντίστοιχα οι τιμές  $K^+$  ορού μειωθούν κατά 1 meq/L και συγκεκριμένα από 4 σε 3 meq/L, η μείωση αυτή μπορεί να αντικατοπτρίζει έλλειμμα της τάξης των 200-300 meq, ενώ τιμές  $K^+$  ορού <2,5 και <2,0 meq/L είναι ενδεικτικές ενός ελλείμματος 500 και 700-1000 meq αντίστοιχα.

Διάφοροι μαθηματικοί τύποι έχουν χρησιμοποιηθεί σε βιβλιογραφικές αναφορές που έχουν ως στόχο τον προσδιορισμό του ελλείμματος του  $K^+$



στον οργανισμό. Δυστυχώς όμως έχουν εγγενή μειονεκτήματα, αφού αφενός δε λαμβάνουν πάντοτε υπόψη το ότι πρόκειται για ένα κατεχοχίνη ενδοκυττάριο ιόν και αφετέρου δεν περιλαμβάνουν τις υπάρχουσες μεταβολές του pH και κατά συνέπεια της οξεοβασικής ισορροπίας. Ένας τέτοιος τύπος που στηρίζεται στην ενδοκυττάρια κατανομή του  $K^+$  είναι ο παρακάτω:

$$\text{Έλλειμμα (σε mmol/meq)} = (\text{Τιμή } K^+ \text{ στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα} - \text{Μετρούμενη τιμή } K^+) \times B\Sigma(Kg) \times 0,4$$

Για παράδειγμα, ένας ασθενής 70 kg με τιμή  $K^+$  ορού 2,9 meq/L θα παρουσιάζει υπολογιζόμενο έλλειμμα στα 16,8 meq ή 650 mg  $K^+$ , δηλαδή  $[(3,5-2,9) \times 70 \times 0,4]$ . Πιο συγκεκριμένα, ο συντελεστής 0,4 προκύπτει από το 40% που αντιστοιχεί περίπου στην κατανομή του  $K^+$  στον ενδοκυττάριο χώρο. Παρόλα αυτά, η χρήση ανάλογων τύπων δεν έτυχε ευρείας αποδοχής και επομένως στην καθ' ημέρα πράξη δε χρησιμοποιείται κάποιος συγκεκριμένος μαθηματικός τύπος υπολογισμού του ελλείμματος. Εκείνο που θα πρέπει να σημειωθεί είναι ότι η αναπλήρωση του ελλείμματος του  $K^+$  θα πρέπει να γίνεται σταδιακά σε διάστημα ημερών ή και εβδομάδων.

### 2.3.6. Διόρθωση της υποκαλιαιμίας με ενδοφλέβια χορήγηση $K^+$

Η ενδοφλέβια αναπλήρωση  $K^+$  αποτελεί την συχνότερη μέθοδο αποκατάστασης των επιπέδων  $K^+$  ορού σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποια κριτήρια και σαφείς οδηγίες με βάση τα οποία η ενδοφλέβια χορήγηση του  $K^+$  αφενός πρέπει να επιλέγεται και αφετέρου να πραγματοποιείται. Ο πρώτος και μεγαλύτερος κίνδυνος είναι η πρόκληση υπερκαλιαιμίας, αφού το χορηγούμενο  $K^+$  μπορεί να προκαλέσει αντίθετα αποτελέσματα, με δραματική επίδραση στο μυοκάρδιο, αν χορηγηθεί αφειδώς και με μεγάλη ταχύτητα.<sup>(12)</sup> Στη συνέχεια θα αναφερθούν ορισμένες επισημάνσεις, σε μορφή μικρών παραγράφων, σχετικά με την ενδοφλέβια χορήγηση του  $K^+$ , που αφορούν το πότε, το πώς και το με ποια ταχύτητα θα πρέπει αυτός, ο σημαντικός για την ύπαρξη της ζωής, ηλεκτρολύτης να δίνεται σε υποκαλιαιμικούς ασθενείς.

1. Οι ασθενείς με υποκαλιαιμία που χρήζουν ενδοφλέβιας χορήγησης  $K^+$  θα πρέπει να ανήκουν σε μία ή περισσότερες από τις παρακάτω κατηγορίες.

- αδυναμία λήψης του  $K^+$  από του στόματος, με βάση ιατρική οδηγία ή λόγω δυσχέρειας κατάποσης, καθώς και δυσανεξία στη χορήγηση αλάτων  $K^+$  σε μορφή υγρού ή δισκίων,
- σοβαρή υποκαλιαιμία με επίπεδα  $K^+$  ορού  $<2-2,5$  meq/L,
- ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα συμβατή με σοβαρή αρρυθμία οφειλόμενη σε υποκαλιαιμία και
- σοβαρού βαθμού μυϊκή αδυναμία ή παράλυση με κίνδυνο καταστολής των αναπνευστικών μυών.

Οι περιπτώσεις β-δ είναι εύλογο ότι απαιτούν συχνά ταχεία ιατρική παρέμβαση, οπότε το επόμενο ερώτημα που τίθεται είναι το ποια είναι η επιτρεπτή συγκέντρωση ή το κατάλληλο διάλυμα  $K^+$ , καθώς και το πόσο γρήγορα επιτρέπεται να χορηγηθεί το  $K^+$  ενδοφλέβια στις περιπτώσεις που απειλείται η ζωή των ασθενών. Επίσης θα πρέπει να τονιστεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση  $K^+$  προϋποθέτει την ύπαρξη ικανοποιητικής διούρησης, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, καθώς και τη χρήση, είτε μεγάλης περιφερικής φλέβας, είτε κεντρικής φλεβικής γραμμής, διότι τα σχετικά πυκνά διαλύματα  $K^+$  προκαλούν επώδυνο και καταστροφικό ερεθισμό των φλεβών. Ενδομυϊκή χορήγηση  $K^+$  δεν ενδείκνυται.

2. Τα υπάρχοντα διαλύματα που περιέχουν  $K^+$  στην καθ' ημέρα πράξη βρίσκονται στις παρακάτω μορφές:

- οι μικρές φύσιγγες (amp) KCl που η καθεμία περιέχει 1g KCl σε 10 ml διαλύματος το οποίο αντιστοιχεί σε 13,4 meq στοιχειακού  $K^+$ ,
- το σακχαρούχο διάλυμα KCl (Kadalex) που περιέχει 2 gr KCl σε 1.000 ml διαλύματος δεξτρόζης 5% (50 gr) που ισοδυναμούν περίπου με 27 meq στοιχειακού  $K^+$ ,
- το διάλυμα Ringer's Lactate που περιέχει στα 1.000 ml 0,4 gr KCl που ισοδυναμούν περίπου με 4-5 meq στοιχειακού  $K^+$  και
- άλλα διαλύματα ηλεκτρολυτών, όπως το Plasma-Lyte που περιέχει 0,37 gr KCl που ισοδυναμούν, σε αντιστοιχία με το Ringer's Lactate, επίσης περίπου με 4-5 meq στοιχειακού  $K^+$ .

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του  $K^+$  και ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών αποφασίζεται από τον γιατρό ποια μορφή θα χρησιμοποιηθεί, έτσι ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα. Συνήθως επιλέγεται ο εμπλουτισμός νατριούχων όρων με amp KCl, εφόσον το επιτρέπει το κλινικο-εργαστηριακό status των ασθενών, αφού εάν το διάλυμα είναι σακχαρούχο προάγεται, διαμέσου της δράσης της ινσουλίνης, η είσοδος του  $K^+$

στα κύτταρα, με αποτέλεσμα να αποδυναμώνεται η προσπάθεια αναπλήρωσης.

3. Στη βαριά συμπτωματική υποκαλιαιμία, που απειλεί τη ζωή των ασθενών, μπορεί να χορηγηθεί διάλυμα  $K^+$  συγκέντρωσης έως και 100-200 meq/L, δηλαδή 7-15 amp KCl σε 1.000 ml διαλύματος, όταν συνήθως η μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση κυμαίνεται στα 40-80 meq/L, δηλαδή 3-6 amp KCl σε 1.000 ml διαλύματος. Ο ρυθμός χορήγησης σε τέτοιες καταστάσεις μπορεί να είναι υψηλός >20 ή >40 meq/ώρα, που θεωρείται το όριο ασφάλειας, και να φτάσει ακόμη και τα 100 meq/ώρα ή σε πιο ακραίες καταστάσεις, να χορηγηθούν 10 meq  $K^+$  μέσα σε διάρκεια 5-10 λεπτών, όπως έχει περιγραφεί σε ασθενή με κοιλιακή ταχυκαρδία και κυκλοφορική κατάρριψη.<sup>(15)</sup> Είναι ευνόητο ότι τέτοιου είδους «γενναίες» παρεμβάσεις απαιτούν κεντρική φλεβική γραμμή, συνεχές monitoring του ασθενή και συχνό προσδιορισμό των επιπέδων  $K^+$  του ορού.

4. Σε πιο ήπιες καταστάσεις και επίπεδα  $K^+$  ορού >2,5 meq/L, που δεν απαιτούν την επείγουσα ιατρική παρέμβαση, ισχύουν τα παρακάτω:

- η συγκέντρωση του  $K^+$  στο διάλυμα δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 40-80 meq/L,
- η ταχύτητα χορήγησης θα πρέπει να κυμαίνεται στα 10-20 meq/ώρα, δηλαδή περίπου 1 amp KCl ανά ώρα. Σε παλαιότερες μελέτες έχει βρεθεί ότι η χορήγηση  $K^+$  σε ρυθμό 20 meq/ώρα, μπορεί να αυξήσει τα επίπεδά του στον ορό περίπου κατά 0,25 mEq/L/ώρα.<sup>(16)</sup> και
- η συνολική ποσότητα του  $K^+$  που θα πρέπει να χορηγείται στη διάρκεια ενός 24ώρου, δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 150 meq, αυτό βέβαια πάντοτε σε συνάρτηση με το επείγον του χαρακτήρα της υποκαλιαιμίας και την εκτίμηση του ελλείμματος.

## 2.4. Συμπεράσματα

Η υποκαλιαιμία αποτελεί μία κοινή ηλεκτρολυτική διαταραχή με πολλά αίτια και με κλινική εικόνα που κυμαίνεται από την παντελή έλλειψη συμπτωμάτων, μέχρι βαριές καταστάσεις που μπορούν να οδηγήσουν τους ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Βασική γνώση είναι ότι η υποκαλιαιμία οδηγεί σε υπερπόλωση των κυττάρων, που σημαίνει ότι απαιτείται μεγαλύτερο ερέθισμα για να διεγερθούν ή αλλιώς καθιστά τα κύτταρα λιγότερο ευαίσθητα στο ηλεκτρικό ερέθισμα.<sup>(2,12)</sup> Η θεραπεία της απαιτεί

καλή γνώση των γιατρών για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδήγησαν στην εμφάνισή της, καθώς για τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς και η οποία συνήθως παίζει σημαντικό ρόλο στην πτώση των επιπέδων  $K^+$  ορού. Με βάση αυτά θα επιλεγεί ο τρόπος και η ταχύτητα αναπλήρωσης, έχοντας πάντοτε στραμμένη την προσοχή προς την αποφυγή πρόκλησης υπερκαλιαιμίας, λόγω υπερδιόρθωσης. Η άμεση εξάρτηση των επιπέδων  $K^+$  ορού από τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δηλώνει σαφώς την ανάγκη εγρήγορσης κατά την προσπάθεια διόρθωσης, όταν πρόκειται για ασθενείς που βρίσκονται σε όψιμα στάδια ΧΝΝ με επίπεδα  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ή που παρουσιάζουν, για διάφορους λόγους, ελαττωμένη διούρηση.

### 3. Υπερκαλιαιμία

#### 3.1. Ορισμός και συχνότερα αίτια της υπερκαλιαιμίας

Η υπερκαλιαιμία, στον αντίποδα της υποκαλιαιμίας, αποτελεί μία ηλεκτρολυτική διαταραχή, λιγότερο συχνή από την υποκαλιαιμία, που μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε επίπεδο ασθενών εξωτερικών ιατρείων, όσο και ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομεία, με ποσοστά εμφάνισης που κυμαίνονται στο 1,1-10%.<sup>(17)</sup> Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η εμφάνιση της υπερκαλιαιμίας είναι σχετικά ασυνήθης, ενώ το αντίθετο συμβαίνει σε ασθενείς που εμφανίζουν, είτε οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ), είτε ΧΝΝ, οι οποίοι αποτελούν και τις περισσότερες προσβεβλημένες ομάδες. Αυτό εξηγείται αφενός από τη μειωμένη δυνατότητα αποβολής του  $K^+$  από τους πάσχοντες νεφρούς, ειδικά όταν η τιμή του  $GFR$  είναι μικρότερη από τα 30 ή κατά άλλους από τα 10  $\text{ml/min/1,73 m}^2$  και αφετέρου από τη συνυπάρχουσα νοσηρότητα και τη φαρμακευτική αγωγή αυτών των ασθενών, όπως η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και η λήψη αναστολέων του άξονα ΡΑΑ ή/και καλιοσυντηρητικών διουρητικών.<sup>(18)</sup> Η φαρμακευτική αναστολή του άξονα ΡΑΑ μαζί με τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης, συνιστούν την πλέον βασική αιτία που προκαλεί την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, ΑΥ, ΣΔ και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), όπως έχει αναδειχθεί από πολλές μελέτες. Η υποομάδα των ασθενών με τελικό στάδιο ΧΝΝ που βρίσκονται σε ΘΥ, κυρίως σε χρόνια

περιοδική αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό (TN), παρουσιάζει τη διαταραχή σε ποσοστά 8-10%.<sup>(19)</sup>

Αν και οι ήπιες μορφές της υπερκαλιαιμίας είναι συχνά ασυμπτωματικές και ανευρίσκονται σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο, σε αναλογία με εκείνες της υποκαλιαιμίας, οι περιπτώσεις οξείας και σοβαρής υπερκαλιαιμίας μπορεί να προκαλέσουν καρδιοπληγία, οδηγώντας σε θανατηφόρες καρδιακές αρρυθμίες, όπως κοιλιακή μαρμαρυγή ή ασυστολία. Πιο συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα  $K^+$  ορού μεταβάλλουν το δυναμικό ηρεμίας (RMP) της μυοκαρδιακής ίνας από τα - 85 mV στα - 40 mV, αδρανοποιώντας τους διαύλους  $Na^+$ . Αυτή η εκπόλωση (depolarization) των κυττάρων εμποδίζει-μπλοκάρει την περαιτέρω ενδοκαρδιακή αγωγή του ενεργού δυναμικού, καταλήγοντας σε ασυστολία.<sup>(20)</sup>

Οι περισσότερες αναφορές χαρακτηρίζουν ως υπερκαλιαιμία τα επίπεδα  $K^+$  ορού  $>5,5$  meq/L. Η ταξινόμηση της υπερκαλιαιμίας ως προς τη βαρύτητά της μπορεί να γίνει σύμφωνα με τον παρακάτω διαχωρισμό: ήπια όταν τα επίπεδα  $K^+$  ορού κυμαίνονται στα 5,5-6,5 meq/L, μέτρια στα 6,5-7,5 meq/L και σοβαρή/βαριά όταν η τιμή του  $K^+$  ορού ξεπερνά τα 7,5 meq/L. Η δεύτερη και κυρίως η τρίτη συνιστούν ένα «ιατρικό επείγον», συνδυάζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και χρήζουν άμεσης νοσηλείας και ιατρικής παρέμβασης.

Σε γενικές γραμμές, ανάμεσα στα συχνότερα αίτια που οδηγούν σε υπερκαλιαιμία βρίσκονται:

- η μειωμένη αποβολή του  $K^+$  από τους νεφρούς λόγω νεφρικής νόσου ή σε καταστάσεις που μειώνουν την άπω νατριούρηση, όπως υπογκαιμία, υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός (κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς), οιδηματικές καταστάσεις (ΣΚΑ, ηπατική ανεπάρκεια) κ.ά,
- η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν είτε τον νεφρικό χειρισμό του  $K^+$ , με κύριο εκπρόσωπο τους αναστολείς του άξονα PAA και τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, είτε την ανακατανομή του  $K^+$  μεταξύ του ΕνΧ και του ΕξΧ, όπως συμβαίνει με τους β-αποκλειστές, τη δακτυλίτιδα, τη ντοπαμίνη ή τις θυρεοειδικές ορμόνες, διαμέσου αναστολής ή μείωσης της δράσης της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης. Άλλα φάρμακα που επίσης ενέχονται στην πρόκληση υπερκαλιαιμίας είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους), οι ηπαρίνες, σκευάσματα που περιέχουν άλατα  $K^+$  κ.ά,

- η αυξημένη πρόσληψή του, που όμως από μόνη της δε μπορεί εύκολα, σε έδαφος φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, να προκαλέσει υπερκαλιαιμία, αφού οι νεφροί μπορούν να αποβάλλουν την περίσσεια του  $K^+$ . Αξίζει να σημειωθεί, ότι η τιμή  $K^+$  ορού μπορεί αντίθετα να ανεβεί και σε περιόδους νηστείας, λόγω μη έκκρισης της ινσουλίνης, γεγονός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς υπό ΤΝ που δε σιτίζονται πριν από κάποια χειρουργική παρέμβαση και παρόλα αυτά μπορεί προεγχειρητικά να παρουσιάσουν «ανεξήγητη» υπερκαλιαιμία,
- η ενδογενής αύξηση του  $K^+$  στον οργανισμό, όπως συμβαίνει σε υπερκαταβολικές καταστάσεις, στη ραβδομύλυση, στην αιμόλυση, στο σύνδρομο λύσης όγκου, ακόμη και στην έντονη μυϊκή καταπόνηση, στις οποίες το  $K^+$  εκλύεται από τα κατεστραμμένα ή «καταπονημένα» κύτταρα και
- η συνύπαρξη μεταβολικής ή αναπνευστικής οξέωσης που οδηγούν στην έξοδο του  $K^+$  από τον ΕνΧ προς τον ΕξΧ, διαμέσου και πάλι αναστολής δράσης της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης, με την ανόργανη μεταβολική οξέωση να προκαλεί πιο έκδηλη υπερκαλιαιμία συγκριτικά με την οργανική μεταβολική ή την αναπνευστική οξέωση.

Τέλος, ανάμεσα στα πιθανά αίτια, αν και πρόκειται για ψευδές φαινόμενο, θα πρέπει να αναφερθεί και η οντότητα της ψευδοϋπερκαλιαιμίας. Αυτή συνιστά μία κατάσταση στην οποία τα υψηλά επίπεδα  $K^+$  ορού οφείλονται σε τεχνικά ή άλλα αίτια, όπως η παρατεταμένη περιδίεση και το σφίξιμο της παλάμης κατά τη φλεβοκέντηση, η δυσχερής αιμοληψία, η μεταφορά του δείγματος σε κρύο περιβάλλον ή με πνευματικό ταχυδρομείο, η καθυστέρηση στη μέτρηση του  $K^+$ , η συνύπαρξη λευκο-/θρομβο-κυττάρωσης κ.ά.

Η περαιτέρω αναφορά στα αίτια της υπερκαλιαιμίας, τα οποία είναι πάρα πολλά, δεν εμπίπτει στο θέμα του κεφαλαίου.

### **3.2. Αρχές θεραπείας της υπερκαλιαιμίας**

Κριτήριο για την επιλογή της θεραπείας στην υπερκαλιαιμία θα πρέπει να είναι αφενός η βαρύτητά της και αφετέρου η ταχύτητα με την οποία έχει εμφανιστεί. Ο συνδυασμός σοβαρής υπερκαλιαιμίας που έχει εγκατασταθεί ταχέως συνιστά ένα ιδιαίτερα επικίνδυνο «δίπολο» που μπορεί να οδηγήσει σε βαριές ηλεκτροκαρδιογραφικές (ΗΚΓ) αλλοιώσεις ή ακόμη και

σε καρδιακή παύση. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η υπερκαλιαιμία οδηγεί σε παρατεταμένη εκπόλωση της μυοκαρδιακής ίνας, καθυστερώντας την επαναπόλωση (repolarization) των κόλπων και των κοιλιών, προκαλώντας τις παραπάνω αλλοιώσεις. Οι πιο συχνές, κατά σειρά βαρύτητας μεταβολές στο ΗΚΓ, ενδεικτικές υπερκαλιαιμίας, οι οποίες θα πρέπει να αναγνωρίζονται έγκαιρα από τον γιατρό που διενεργεί την εξέταση είναι οι παρακάτω: οξυκόρυφα επάρματα T, επιμήκυνση του διαστήματος P-R, διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, επιπέδωση ή και εξαφάνιση του επάρματος p, περαιτέρω διεύρυνση του συμπλέγματος QRS και τελικά κοιλιακή μαρμαρυγή ή ασυστολία.<sup>(12)</sup> Βέβαια, θα πρέπει να τονιστεί και το αντίθετο, ότι δηλαδή μεταβολές στην τιμή  $K^+$  ορού δεν οδηγούν πάντοτε σε ΗΚΓ μεταβολές, αφού το ΗΚΓ από μόνο του αποτελεί έναν σχετικά «φτωχό εργαλείο» για την ανίχνευση της υπερκαλιαιμίας, διαθέτοντας ευαισθησία μόλις 34-43%.<sup>(20)</sup>

Επιπλέον κλινικές εκδηλώσεις από άλλα συστήματα, που επίσης παραβλάπτονται από την υπερκαλιαιμία, αναλόγως και πάλι της βαρύτητάς της, περιλαμβάνουν την έντονη μυϊκή αδυναμία και κόπωση, μέχρι και την εμφάνιση παραπάρεσης, το άλγος και τις παραισθησίες στους μύες, την αναπνευστική δυσχέρεια λόγω προσβολής των αναπνευστικών μυών, τα κωλικοειδή άλγη στο έντερο που συνοδεύονται με διάρροιες και μπορούν να οδηγήσουν σε ειλέο κ.ά.

Το κατά πόσο η κλινική εικόνα των ασθενών συνάδει με τα επίπεδα  $K^+$  ορού και ποια θα πρέπει είναι η αντίστοιχη θεραπεία καθορίζεται από την επικινδυνότητα των συμπτωμάτων για τη ζωή των ασθενών. Εφόσον η πρωταρχική και απειλητική επιπλοκή της υπερκαλιαιμίας είναι η προσβολή του ερεθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς, αυτή θα πρέπει να καθορίζει το είδος της χορηγούμενης κατεπείγουσας θεραπείας, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Συνολικά, η θεραπεία της υπερκαλιαιμίας θα πρέπει να περιλαμβάνει τέσσερις βασικούς πυλώνες:

- τη σταθεροποίηση της μεμβράνης της μυοκαρδιακής ίνας, εφόσον υπάρχουν έκδηλες ΗΚΓ αλλοιώσεις,
- την προσπάθεια ενδοκυττάριας μετακίνησης του  $K^+$  από τον ΕΞΧ στον ΕΝΧ,
- τον περιορισμό στην πρόσληψη  $K^+$ , καθώς και την ανεύρεση τυχόν αιτίου που προκαλεί έκλυση  $K^+$  και αύξηση των επιπέδων του και
- την απομάκρυνση του  $K^+$  από τον οργανισμό μέσω είτε της νεφρικής

είτε της πεπτικής οδού, καθώς και με την εφαρμογή, όταν αυτό επιβάλλεται, της εξωνεφρικής κάθαρσης.

Στη συνέχεια θα αναλυθούν οι τρόποι αντιμετώπισης της υπερκαλιαιμίας, τόσο σε επίπεδο οξείας εγκατάστασης (οξεία υπερκαλιαιμία), όσο και σε επίπεδο χρόνιας αύξησης των επιπέδων  $K^+$  ορού (χρόνια υπερκαλιαιμία) χωρίς συνοδό επείγουσα συμπτωματολογία.

### **3.3. Ποιες παρεμβάσεις πρέπει να γίνουν για τη διόρθωση της υπερκαλιαιμίας;**

#### **3.3.1. Οξεία, απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαιμία**

Επίπεδα  $K^+$  ορού  $>6$  meq/L που έχουν εγκατασταθεί απότομα και συνδυάζονται με ΗΚΓ αλλοιώσεις ή/και διαταραχές από το νευρομυϊκό σύστημα εμπίπτουν στην κατηγορία της οξείας-επείγουσας υπερκαλιαιμίας που απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Βέβαια, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, σε επίπεδα  $K^+$  ορού  $>6,7$  meq/L ή και περισσότερο, χωρίς όμως αυτό να αποτελεί τον κανόνα, γιατί κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί και σε χαμηλότερες τιμές.<sup>(12,20)</sup>

##### **3.3.1.1. Προστασία της μυοκαρδιακής ίνας από την παρατεταμένη εκπόλωση - Ο ρόλος του ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ )**

Η πρώτη και βασική ιατρική πράξη απέναντι σε ασθενείς με οξεία συμπτωματική υπερκαλιαιμία θα πρέπει να είναι η ενδοφλέβια χορήγηση  $Ca^{2+}$ . Αυτό ανταγωνίζεται την παρατεταμένη εκπόλωση που υφίσταται η μυοκαρδιακή ίνα, λόγω του υψηλού  $K^+$  ορού, αναστρέφοντας έτσι τη μειωμένη ευερεθιστότητα των κυττάρων και προάγοντας την αποπόλωσή τους. Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην τοξική δράση του  $K^+$  πάνω στο μυοκάρδιο συμβάλλει και η μείωση των διαύλων  $Na^+$ . Η χορήγηση του  $Ca^{2+}$ , ειδικά σε ασθενείς με υπασβεστιαϊμία, αλλά και σε νορμο-ασβεστιαϊμικούς, ομαλοποιεί τη διαφορά μεταξύ των RMP και ουδού (TMP, Threshold Membrane Potential), που οδηγεί στην παραγωγή του δυναμικού ενέργειας. Επίσης, ομαλοποιείται και ο αριθμός των διαύλων  $Na^+$ . Αυτή η ευεργετική επίδραση του  $Ca^{2+}$  είναι χαρακτηριστικό ότι ξεκινά μέσα σε μόλις λίγα λεπτά (1-3 min) από την έγχυσή του στους ασθενείς. Να σημειωθεί ότι το  $Ca^{2+}$  δεν προκα-



λεί ούτε απομάκρυνση του  $K^+$ , ούτε διαμεμβρανική μετακίνησή του. Αυτό εύλογα απαιτεί τη συνχορήγηση και άλλων φαρμάκων για την περαιτέρω αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, πέρα από την σταθεροποίηση της μυοκαρδιακής ίνας.

Η προστατευτική δράση του  $Ca^{2+}$ , παρότι αποβαίνει σωτήρια για τους ασθενείς με οξεία υπερκαλιαιμία, θα πρέπει να ακολουθεί κάποιους κανόνες ως προς τον τρόπο και την ταχύτητα χορήγησης, την επιλογή του σκευάσματος  $Ca^{2+}$  που θα χορηγηθεί, την ύπαρξη συνεχούς ΗΚΓ καταγραφής, καθώς και τη γνώση αντενδείξεων στη χορήγηση αυτή.<sup>(2)</sup> Υπάρχουν 2 μορφές αλάτων

$Ca^{2+}$  που μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλέβια, το χλωριούχο ( $CaCl_2$ ) και το γλυκονικό  $Ca^{2+}$ . Ένα gr  $CaCl_2$  περιέχει 273 mg ή 13,6 mEq στοιχειακού  $Ca^{2+}$  σε 10 ml, ενώ 1 gr γλυκονικού  $Ca^{2+}$  περιέχει 92 mg ή 4,6 mEq στοιχειακού  $Ca^{2+}$  σε 10 ml, δηλαδή το πρώτο περιέχει περίπου 3πλάσια ποσότητα. Μία σημαντική διαφορά τους είναι ότι το  $CaCl_2$  απαιτεί ύπαρξη μεγάλης ή κεντρικής φλέβας για τη χορήγησης του, λόγω του ότι μπορεί να προκαλέσει ιστική νέκρωση αν εξαγγειωθεί ή θρομβοφλεβίτιδα, ενώ το γλυκονικό δεν έχει τις παραπάνω παρενέργειες και μπορεί με ασφάλεια να δοθεί στους ασθενείς από περιφερική φλέβα.<sup>(20)</sup> Η δόση εφόδου είναι συνήθως 10-20 ml που αντιστοιχούν σε 1-2 gr γλυκονικού  $Ca^{2+}$  τα οποία πρέπει να χορηγηθούν σε βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 5-10 min. Όπως αναφέρθηκε, η δράση ξεκινά άμεσα, μέσα σε 1-3 min και διαρκεί περίπου 60 min. Αν στα πρώτα 5-10 min δεν επιτευχθεί υποστροφή των ΗΚΓ αλλοιώσεων, η οποία κυρίως φαίνεται με την σμίκρυνση των διευρυμένων QRS, τότε μπορεί να επιχειρηθεί η χορήγηση και της δεύτερης δόσης. Περαιτέρω χορήγηση δε θα επιφέρει αποτέλεσμα. Αν υπάρχει διαθέσιμη κεντρική φλέβα, ή εμφάνιση καρδιακής ανακοπής, τότε μπορεί απευθείας να χορηγηθούν 10 ml  $CaCl_2$  που από πολλούς συγγραφείς θεωρείται πιο αποτελεσματικό, συγκριτικά με το γλυκονικό  $Ca^{2+}$ .<sup>(12,20)</sup> Η επιτρεπόμενη δόση του  $CaCl_2$  εκτιμάται στα 10-25 mg/kgBΣ ή 700-1.750 mg σε άτομο 70 kg, που αντιστοιχεί περίπου σε 0,7-1,7 amp  $CaCl_2$ . Εφόσον η ΗΚΓ εικόνα έχει αναταχθεί, μπορεί περαιτέρω αυτό να διατηρηθεί με τη συνέχιση στάγδην έγχυσης γλυκονικού  $Ca^{2+}$  σε διάλυμα NaCl 0,9% (συνήθως 6 amp σε 1.000 ml) και σε δόση 1ml/kgBΣ/ώρα. Προσοχή ιδιαίτερη απαιτείται σε ασθενείς που αφενός είναι υπερκαλιαιμικοί και αφετέρου θεωρούνται δακτυλιδισμένοι. Σ' αυτούς τους ασθενείς η προκαλούμενη υπερασβεστιαμία, από την ενδοφλέβια χορήγηση  $Ca^{2+}$

μπορεί να δράσει αρνητικά, αυξάνοντας την τοξικότητα της δακτυλίτιδας πάνω στο ήδη προσβεβλημένο από την υπερκαλιαιμία μυοκάρδιο και προκαλώντας χειρότερη αρρυθμία ή/και καρδιακή ανακοπή.

### **3.3.1.2. Προστασία της μυοκαρδιακής ίνας από την παρατεταμένη εκπόλωση - Ο ρόλος του $\text{Na}^+$**

Εκτός από τον αδιαμφισβήτητο ρόλο του  $\text{Ca}^{2+}$  στη διασφάλιση ικανοποιητικής καρδιακής λειτουργίας σε συνθήκες υπερκαλιαιμίας, υπάρχει και αυτός του  $\text{Na}^+$  που επίσης ασκεί προστατευτική δράση απέναντι στο μυοκάρδιο, η οποία πιθανά σχετίζεται με τον μειωμένο αριθμό των διαύλων  $\text{Na}^+$ . Έτσι, από παλαιότερες μελέτες της 10ετίας του '60 και του '70 είχε αναδειχθεί η θέση της χορήγησης υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας. Ουσιαστικά επρόκειτο για χορήγηση υπέρτονου διαλύματος  $\text{NaCl}$  3% (50-100 meq) σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία, που «ιδανικά» συνδυαζόταν με την παρουσία υπονατριαιμίας. Από τις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η παραπάνω λήψη του  $\text{Na}^+$  προσέφερε επιπλέον σταθεροποίηση της μυοκαρδιακής ίνας, χωρίς όμως να έχει μελετηθεί το αποτέλεσμα μιας τέτοιας θεραπευτικής προσέγγισης σε νορμονατριαιμικούς ασθενείς.<sup>(21)</sup>

### **3.3.1.3. Ανακατανομή του $\text{K}^+$ μεταξύ $\text{EnX}$ και $\text{EEX}$ - Ο ρόλος της ινσουλίνης και της γλυκόζης**

Ο δεύτερος παράγοντας-κλειδί στην αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας είναι η προσπάθεια να εισέλθουν τα ιόντα  $\text{K}^+$  στο εσωτερικό των κυττάρων. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση διαφόρων φαρμακευτικών συνδυασμών, από τους οποίους ο πιο αποτελεσματικός και ευρέως χρησιμοποιούμενος είναι αυτός της ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης μαζί με υπέρτονο διάλυμα γλυκόζης. Είναι γνωστό ότι η ενδοφλέβια δράση της ινσουλίνης επιτρέπει εύκολα και γρήγορα την είσοδο του  $\text{K}^+$  ενδοκυττάρια, κυρίως τα μυικά και τα ηπατικά, διαμέσου ενεργοποίησης της  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ , καθώς και προσέλκυσης ειδικών υποδοχέων (GLUT4 receptors) στην κυτταρική μεμβράνη. Να σημειωθεί ότι αυτή η δράση της ινσουλίνης δε σχετίζεται πάντοτε με εκείνη της μεταφοράς της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα. Στην τυπική ενδοφλέβια χορήγηση δίνονται συνήθως

εφάπαξ (bolus) 10-20 μονάδες ινσουλίνης ταχείας δράσης μαζί με υπέρτονο διάλυμα γλυκόζης που κυμαίνεται στα 20 ή κατά άλλους στα 25 gr.<sup>(20)</sup> Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες υπέρτονες amp γλυκόζης έχουν περιεκτικότητα 35%, δηλαδή περιέχουν 350 mg γλυκόζης ανά 1 ml ή 3.500 mg (3,5 gr) ανά amp (10 ml). Επομένως, αν χορηγηθούν 50-60 ml ή 5-6 amp υπέρτονου διαλύματος γλυκόζης 35% θα δοθούν ουσιαστικά 17,5-21 gr γλυκόζης. Η δόση αυτή είναι συνάρτηση των επιπέδων γλυκόζης ορού που θα πρέπει να βρίσκονται <250 mg/dL, για την αποφυγή υπεργλυκαιμίας. Η μείωση των επιπέδων K<sup>+</sup> ορού που αναμένεται, κυμαίνεται μεταξύ 0,6-1,2 meq/L σε διάστημα περίπου 1 ώρας. Η έναρξη δράσης είναι πολύ γρήγορη (<15 min) και μπορεί το αποτέλεσμα να διαρκέσει 4-6 ώρες, μετά την πάροδο των οποίων και πάντα με προσοχή στα επίπεδα γλυκόζης ορού, θα πρέπει ενδεχομένως να επαναχορηγηθεί.<sup>(12,20)</sup> Είναι χαρακτηριστικό ότι παρότι στο παραπάνω χρονικό διάστημα η υποκαλιαιμική δράση της ινσουλίνης εξαντλείται, παραμένει η υπογλυκαιμική δράση της, γεγονός που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα σε έδαφος επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, όπου ο νεφρικός μεταβολισμός και απέκκριση της ινσουλίνης υπολείπονται, με ποσοστά που μπορεί να φτάσουν και το 30%.<sup>(20)</sup> Για τον λόγο αυτό είναι προτιμότερο να επιλέγονται οι νεότεροι τύποι συνθετικής ινσουλίνης ταχείας δράσης (lyspro ή ασπαρτική) που συγκριτικά με την παλαιότερη μορφή της actrapid ινσουλίνης, έχουν μικρότερη νεφρική εμπλοκή στο μεταβολισμό τους, καθώς και ταχύτερη απορρόφηση.<sup>(20)</sup> Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί και το φαινόμενο της rebound υπερκαλιαιμίας, αν δεν υπάρξουν και άλλοι τρόποι μείωσης των επιπέδων K<sup>+</sup> ορού. Τέλος, δεν συστήνεται η χορήγηση υπέρτονου διαλύματος γλυκόζης, χωρίς την προσθήκη ινσουλίνης, γιατί αφενός η ενδογενής έκλυση της ινσουλίνης ποικίλλει και δεν είναι αξιόπιστη και αφετέρου η επερχόμενη υπεργλυκαιμία μπορεί διαμέσου υπερωσμωτικότητας να προκαλέσει επιπλέον έξοδο του K<sup>+</sup> από τα κύτταρα.<sup>(20)</sup>

#### **3.3.1.4. Ανακατανομή του K<sup>+</sup> μεταξύ ΕνΧ και ΕΞΧ - Ο ρόλος του διπτανθρακικού Na<sup>+</sup> (NaHCO<sub>3</sub>)**

Ο ρόλος της ενδοφλέβιας χορήγησης NaHCO<sub>3</sub> στην αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας έχει κατά καιρούς αμφισβητηθεί. Υπάρχει μία άποψη που υποστηρίζει, στηριζόμενη σε προηγούμενες μελέτες, ότι το NaHCO<sub>3</sub> δεν

έχει θέση στην αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας, αφού προκαλεί μηδαμινή ή ελάχιστη (<1 meq/L) μείωση των επιπέδων  $K^+$  ορού, ενώ αντίθετα άλλες μελέτες δίνουν πολύ καλύτερα αποτελέσματα με μείωση της τάξης του 1,5-3 meq/L.<sup>(22)</sup> Στην πραγματικότητα, φαίνεται ότι η υποκαλιαιμική απάντηση στη χορήγηση του  $NaHCO_3$  σχετίζεται αφενός με την ύπαρξη ή μη προϋπάρχουσας μεταβολικής οξέωσης και ελλείμματος βάσης, αφού στις μελέτες οι ασθενείς με  $pH < 7,3$  και επίπεδα διττανθρακικών ( $HCO_3^-$ ) ορού <17 meq/L είχαν καλύτερη απάντηση και αφετέρου με τα επίπεδα  $K^+$  ορού και τη χορηγούμενη δόση  $NaHCO_3$ , καθώς δόσεις >120 meq και  $K^+$  ορού >6 meq/L επίσης έδιναν καλύτερο αποτέλεσμα. Γενικά ισχύει ότι σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία κάθε αύξηση του  $pH$  κατά 0,1 μονάδες, από τη χορήγηση  $NaHCO_3$ , μπορεί να προκαλέσει μείωση των επιπέδων  $K^+$  ορού περίπου κατά 1,3 meq/L.<sup>(12)</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι υπερκαλιαιμικοί ασθενείς που βρίσκονται σε ΘΥ με TN συνήθως δεν απαντούν ικανοποιητικά στην ενδοφλέβια χορήγηση  $NaHCO_3$ . Η μείωση των επιπέδων  $K^+$  ορού με τη χορήγηση  $NaHCO_3$  οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη διαμεμβρανική είσοδο του  $K^+$  στα κύτταρα, λόγω της επερχόμενης αλκαλοποίησης του ορού. Πολλοί μηχανισμοί ενέχονται σ' αυτή τη διαδικασία. Συγκεκριμένα, η αύξηση του επιπέδου των  $HCO_3^-$  στον ΕΣΧ προκαλεί ενδοκυττάρια μετακίνηση του  $K^+$ , με ανταλλαγή των υδρογονοκατιόντων ( $H^+$ ) με τα ιόντα  $K^+$ , μέσω του  $H^+-K^+$  ανιμεταφορέα (exchanger), καθώς επίσης επηρεάζει το σύστημα συμμεταφοράς  $Na^+-HCO_3^-$  και ανιμεταφοράς  $Na^+-H^+$  μέσα στα μυϊκά κύτταρα. Η ενδοκυττάρια αύξηση του  $Na^+$  διεγείρει στη συνέχεια την  $Na^+-K^+-ATP$ άση που οδηγεί σε περαιτέρω είσοδο του  $K^+$  στον ΕΝΧ.<sup>(20,22)</sup>

Ένας άλλος μηχανισμός σχετίζεται με την ελαττωμένη εγγύς επαναρρόφηση του  $K^+$ , καθώς και την αυξημένη έκκρισή του στον άπω νεφρώνα, στα πλαίσια της προκαλούμενης αλκαλιαιμίας. Τέλος, η επερχόμενη μείωση των επιπέδων  $K^+$  ορού οφείλεται σε κάποιο βαθμό και στο φαινόμενο της αραίωσης του ΕΣΧ.

Το πρόβλημα που υπάρχει με τη χορήγηση του  $NaHCO_3$  στην οξεία υπερκαλιαιμία είναι ότι η δράση του δεν είναι άμεση, αλλά συνήθως χρειάζεται τουλάχιστον 4 ώρες για να δώσει κάποιο αποτέλεσμα. Για το λόγο αυτό η συνήθης πρακτική είναι να χορηγείται σε μορφή διαλύματος σε στάγδην έγχυση. Η δόση δεν είναι πάντοτε εύκολο να καθοριστεί σαφώς και έχει σχέση με το  $pH$  των ασθενών. Συνήθως χορηγούνται 150 meq  $NaHCO_3$  (περίπου 1,5 ασκός περιεκτικότητας 8,4%, που περιέχει σχεδόν

100 meq  $\text{NaHCO}_3$  στα 100 ml) σε 1.000 ml διαλύματος γλυκόζης 5% για διάρκεια 4-6 ωρών. Παρόλα αυτά, στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις εφάπαξ (bolus) έγχυσης, με συνεχή παρακολούθηση αερίων αίματος για την αποφυγή πρόκλησης αλκάλωσης. Τέτοιου είδους παρεμβάσεις είναι καλό να επιλέγονται μόνο σε καταστάσεις που συνοδεύουν καρδιακή ανακοπή, με βαριά σύνοδο μεταβολική οξέωση. Σε ανάλογες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί πτώση των επιπέδων  $\text{K}^+$  ορού από 2,1 ως 3,0 meq/L, βέβαια σε βαριά οξεωτικούς ασθενείς με τιμές pH σε επίπεδα 7-7,1.<sup>(22)</sup>

Προσοχή απαιτείται στη χορήγηση  $\text{NaHCO}_3$  σε ασθενείς με υπερογκαιμία, για τον κίνδυνο υπερφόρτωσης με  $\text{Na}^+$ , καθώς και σε ασθενείς με υπασβεστιαμία για την πιθανότητα εμφάνισης τετανίας λόγω της προκαλούμενης αλκαλιαιμίας.

### **3.3.1.5. Ανακατανομή του $\text{K}^+$ μεταξύ ΕνΧ και ΕξΧ - Ο ρόλος των β-αδρενεργικών διεγερτών**

Η χρήση των β-αδρενεργικών διεγερτών στη θεραπεία της οξείας υπερκαλιαιμίας οφείλεται στο γεγονός ότι οι κατεχολαμίνες ευνοούν την ανακατανομή του  $\text{K}^+$  και την είσοδό του μέσα στα κύτταρα, διαμέσου διέγερσης της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ΑΤΡάσης και του συμμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  που εκτός από τα νεφρικά σωληνάκια εκφράζεται και σε πολλά άλλα κύτταρα του οργανισμού.<sup>(20)</sup> Η χορήγηση των β-διεγερτών μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους, όπως με εισπνοές, με νεφελοποίηση, υποδόρια και ενδοφλέβια. Η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την αλμπουτερόλη (στην Ελλάδα κυκλοφορεί ως σαλβουταμόλη), έναν μη εκλεκτικό β-διεγέρτη, που χορηγείται σε δόση 10-20 mg με τη βοήθεια νεφελοποιητή σε 4 ml φυσιολογικού ορού για 5-10 min (δόση πολύ μεγαλύτερη, 4πλάσια και πλέον, από τη συνήθη βρογχοδιασταλτική) και προκαλεί μείωση των επιπέδων  $\text{K}^+$  ορού κατά 0,6 meq/L σε διάστημα 30 min (δόση 10 mg) ή 1 meq/L σε διάστημα 1 ώρας (δόση 20 mg). Η άλλη εκδοχή είναι να χορηγηθεί το σκεύασμα ενδοφλέβια με στάγδην έγχυση διάρκειας 5-10 min και δόση 0,5 mg σε 100 ml διαλύματος γλυκόζης 5%.<sup>(12)</sup> Ο παραπάνω τρόπος ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών, κυρίως ταχυκαρδίας, αλλά και πρόκλησης τρόμου ή αισθήματος άγχους, περισσότερο από ό,τι συμβαίνει με τη νεφελοποίηση και για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή. Στο σημείο αυτό αξίζει να ση-

μειωθεί ότι ασθενείς που ήδη βρίσκονται σε θεραπεία με β-αναστολείς, κάτι που συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ, εμφανίζουν ανθεκτικότητα μέχρι και 40% στην υποκαλιαιμική δράση των β-αδρενεργικών διεγερτών.<sup>(20)</sup>

### **3.3.1.6. Απομάκρυνση του $K^+$ από τον οργανισμό - Αύξηση της νεφρικής αποβολής**

Όλες οι παραπάνω ενέργειες θα πρέπει να συνδυάζονται με προσπάθεια απομάκρυνσης του  $K^+$  από τον οργανισμό, ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία η μείωση των επιπέδων του στον ορό. Η πρώτη και εύλογη επιλογή είναι να επιτευχθεί καλιούρηση, εφόσον βέβαια η νεφρική λειτουργία και η ογκαιμία των ασθενών το επιτρέπουν. Σε περίπτωση υπογκαιμίας απαιτείται άμεση διόρθωση με χορήγηση υγρών, πριν γίνει προσπάθεια επιπλέον απομάκρυνσης του  $K^+$  μέσω της νεφρικής οδού.<sup>(20)</sup> Όπως είναι γνωστό, η επίτευξη της νεφρικής αποβολής του  $K^+$  εξαρτάται από 3 παραμέτρους, την αλδοστερόνη, την αυξημένη άπω σωληναριακή ροή  $Na^+$  και ύδατος και την παρουσία ωσμωτικής διούρησης.<sup>(12)</sup> Η χρήση των καλιοαπεκκριτικών διουρητικών συνιστά έναν αποτελεσματικό τρόπο πρόκλησης της επιθυμητής καλιούρησης, αφού τα περισσότερα διουρητικά σκευάσματα προκαλούν απώλεια  $K^+$ , σε έδαφος επαρκούς ή μέτρια επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, όντας βέβαια αναποτελεσματικά σε ανουρικούς ασθενείς. Τα διουρητικά της αγκύλης και συγκεκριμένα η χορήγηση φουροσεμίδης αποτελούν την πρώτη επιλογή, δίνοντας το καλύτερο αποτέλεσμα, συχνά σε συγχορήγηση και με θειαζιδικά διουρητικά που δρουν σε άλλο σημείο του νεφρικού σωληναρίου. Αντίθετα, η ακεταζολαμίδη που δρα στο εγγύς σωληνάριο, παρότι προάγει την αποβολή του  $K^+$ , θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της ανεπιθύμητης μεταβολικής οξέωσης που μπορεί να προκαλέσει, ειδικά σε ασθενείς με ΟΝΒ ή ΧΝΝ. Γενικά, η χρήση των διουρητικών στη θεραπεία της οξείας υπερκαλιαιμίας έχει θέση κυρίως στην αντιμετώπιση ασθενών με υπερογκαιμία, διαφορετικά μπορεί να επιδεινώσουν επιπλέον τη νεφρική λειτουργία. Η χορήγησή τους απαιτεί συχνή παρακολούθηση της διούρησης και των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στον ορό. Η συνήθης χορηγούμενη δόση της φουροσεμίδης κυμαίνεται στα 20-40 mg (1-2 amp) σε βραδεία ενδοφλέβια έγχυση η οποία θεωρείται πιο αποτελεσματική, συγκριτικά με την από του στόματος αγωγή. Γενικά ισχύει ότι υπερκαλιαιμικοί ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χρήζουν μεγαλύτερων δόσεων φουροσεμίδης για να έχουν την επιθυμητή απάντηση.

### 3.3.1.7. Απομάκρυνση του $K^+$ από τον οργανισμό - Αύξηση της αποβολής από τον πεπτικό σωλήνα - Ο ρόλος των ιοντανταλλακτικών σκευασμάτων

Μετά τους νεφρούς, η άλλη οδός αποβολής του  $K^+$  από τον οργανισμό είναι ο πεπτικός σωλήνας. Ο τρόπος απομάκρυνσης στηρίζεται στη χρήση ειδικών «καλιοδεσμευτικών» σκευασμάτων που περιέχουν μόρια με ιοντανταλλακτικές ιδιότητες, που έχουν δηλαδή τη δυνατότητα να ανταλλάσσουν τα ιόντα  $K^+$  με άλλα ιόντα, όπως  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  ή αμμώνιο ( $NH_4^+$ ), με αποτέλεσμα αφενός την αποβολή του πρώτου διαμέσου του εντέρου και αφετέρου την κατακράτηση των υπολοίπων στον οργανισμό. Οι ουσίες αυτές χημικά μπορεί να είναι ρητίνες, όπως το παλαιότερο sodium polystyrene sulfonate (SPS), με την εμπορική ονομασία Kayexalate, το οποίο αν και τείνει να καταργηθεί, χρησιμοποιείται ακόμη μέχρι σήμερα ή άλλα νεότερα συνθετικά πολυμερή, όπως το patiromer, με την εμπορική ονομασία Veltassa και το sodium zirconium cyclosilicate, με την κωδική ονομασία ZS-9 και την εμπορική Lokelma. Τα δύο νεότερα σκευάσματα δεν έχουν κυκλοφορήσει μέχρι σήμερα στην Ελλάδα.

Το sodium polystyrene sulfonate που πήρε έγκριση από τον FDA πριν από 60 και πλέον χρόνια, αποτελεί μία μη εκλεκτική κατιονική ιοντανταλλακτική ρητίνη με κρυσταλλική δομή που χορηγείται είτε από του στόματος με μορφή εναιωρήματος είτε από το ορθό με υποκλυσμούς. Καθώς το φάρμακο φτάνει στον εντερικό αυλό, προσροφά υγρά με αποτέλεσμα να διογκώνεται, επιτρέποντας έτσι την ανταλλαγή του  $Na^+$  που περιέχεται στο μόριο του φαρμάκου με τα ιόντα  $K^+$ , με στόχο την απομάκρυνση των τελευταίων με τις κενώσεις. Η έναρξη της δράσης του φαρμάκου υπολογίζεται σε 1-2 ώρες όταν χορηγείται από το στόμα και 30-60 min με τη μορφή των υποκλυσμών, ενώ η διάρκεια δράσης της είναι περίπου 2-4 ώρες, μετά την πάροδο των οποίων, θα πρέπει να επαναληφθεί. Επειδή δεν είναι εκλεκτικό δεσμευτικό του  $K^+$ , το φάρμακο συνδέεται και με άλλα ιόντα προκαλώντας δυνητικά και άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αφορούν το  $Ca^{2+}$  ή το  $Mg^{2+}$ . Δόση χορήγησης θεωρούνται τα 15-30 gr σκόνης από του στόματος, διαλυμένα μέσα σε 60 ml νερό που μπορεί να επαναληφθούν 4-5 φορές την ημέρα, ανάλογα με το αποτέλεσμα. Επίσης το φάρμακο μπορεί να δοθεί ως υποκλυσμός σε δόση 30-50 gr διαλυμένα σε 120-200 ml νερού. Παλαιότερα, στους υποκλυσμούς με SPS χρησιμοποιούσαν το καθαριστικό

σορβιτόλη για την αποφυγή της δυσκοιλιότητας, κάτι που πλέον έχει καταργηθεί, λόγω αύξησης των επιπλοκών, όπως η νέκρωση και η διάτρηση του εντέρου. Γενικά, η χρήση του SPS τείνει Διεθνώς να μειωθεί ή/και να καταργηθεί λόγω συχνών επιπλοκών από το πεπτικό όπως δυσκοιλιότητα, διάρροιες, ναυτία, αιμορραγία, νέκρωση κ.ά.<sup>(12,23)</sup>

Το 2015 εμφανίστηκε στο προσκήνιο ένα νεότερο φάρμακο, χορηγούμενο από το στόματος, με την ονομασία *patiomer*, που επίσης έχει ως στόχο τη δέσμευση του  $K^+$  μέσα στον εντερικό αυλό. Πρόκειται για ένα μη απορροφούμενο συνθετικό πολυμερές που δρα μέσα στο κόλον και παρουσιάζει λίγες παρενέργειες, συγκριτικά με το SPS, όπως αναφερόμενη ήπια αυτοπεριοριζόμενη δυσκοιλιότητα και υπομαγνησισαιμία. Οι μελέτες που το έχουν χορηγήσει περιλάμβαναν πληθυσμούς ασθενών με ΣΔ, ΣΚΑ και ΧΝΝ που ελάμβαναν αναστολείς του άξονα ΡΑΑ και εμφάνιζαν υπερκαλιαιμία. Δόση έναρξης του φαρμάκου θεωρούνται τα 8,4 gr μία φορά την ημέρα, που μπορεί να αυξηθεί σε 12,8 gr για περιπτώσεις ήπιας υπερκαλιαιμίας και σε 21,4 gr σε μέτρια και σοβαρή υπερκαλιαιμία. Η θέση του στην αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας είναι απλά επικουρική, αφού η πτώση των επιπέδων  $K^+$  ορού εμφανίζεται τουλάχιστον 7 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου και διαρκεί περίπου 1-2 ημέρες.<sup>(23)</sup>

Τέλος, το *sodium zirconium cyclosilicate* ή ZS-9, το τρίτο «καλιοδεσμευτικό» σκεύασμα, συνιστά ένα μη απορροφούμενο μικροπορώδες συστατικό, που σε αντίθεση με το *patiomer* δεν είναι πολυμερές και λειτουργεί ως ένας κατιονικός  $Na^+-K^+$  αντιμεταφορέας, ο οποίος στην πορεία του μέσα τον εντερικό αυλό και εξαιτίας του μεγέθους των πόρων του δεσμεύει τα ιόντα  $K^+$ , αφήνοντας σε μεγάλο βαθμό ελεύθερα άλλα ιόντα, όπως είναι το  $Ca^{2+}$  και το  $Mg^{2+}$ . Ας σημειωθεί ότι λόγω της δομής του το ZS-9 συνδέει και τα ιόντα  $NH_4^+$ . Θεωρείται ότι δεσμεύει 9 φορές περισσότερα ιόντα  $K^+$  από το SPS.<sup>(20)</sup> Μελέτες έχουν δείξει ότι η δράση του ZS-9 είναι δοσοεξαρτώμενη και για το λόγο αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα δοσολογικά σχήματα, από τα 0,3 μέχρι τα 15 gr σκόνης σε ένα ποτήρι (240 ml) νερού, ανάλογα με τα επίπεδα  $K^+$  ορού. Φαίνεται ότι το ZS-9 παρουσιάζει γρηγορότερη έναρξη δράσης (η δόση των 10 mg δρα σε 1-6 ώρες, έχοντας συνολική διάρκεια δράσης τις 12 ώρες), συγκριτικά με το *patiomer*, και επομένως ίσως να έχει μία καλύτερη θέση στη φαρμάκων για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας.<sup>(12,23)</sup>



**3.3.1.8. Απομάκρυνση του  $K^+$  από τον οργανισμό - Εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης**

Η εφαρμογή εξωνεφρικής κάθαρσης, κυρίως η αιμοκάθαρση με TN, αποτελεί την τελευταία κατά σειρά, αλλά και την πιο αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης της οξείας υπερκαλιαιμίας. Η διενέργεια μίας συνεδρίας TN μπορεί να πετύχει μείωση των επιπέδων  $K^+$  ορού περίπου κατά 1-1.5 meq/L την πρώτη ώρα και επιπλέον κατά 2 meq/L τις επόμενες 2-3 ώρες, βελτιώνοντας συγχρόνως τη συνυπάρχουσα οξέωση και την υπερογκαιμία, αν αυτή υφίσταται. Αυτός ο ρυθμός μείωσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα στοιχεία της συνεδρίας TN, όπως η μέθοδος που έχει επιλεγεί (αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση ή αιμοδιαδιήθηση), η παροχή της αντλίας αίματος, καθώς και η περιεκτικότητα σε  $K^+$  του διαλύματος αιμοκάθαρσης.<sup>(12,20)</sup> Υπολογίζεται πως αν η διαφορά μεταξύ της τιμής του  $K^+$  ορού και εκείνης του διαλύματος ξεπερνά τα 5 meq/L, μπορεί να επιτευχθεί μείωση των επιπέδων του  $K^+$  ορού κατά 1 meq/L, μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της συνεδρίας.<sup>(20)</sup> Αυτό αποτελεί ουσιαστικά μία κλίση συγκέντρωσης από το αίμα του ασθενή προς το διάλυμα αιμοκάθαρσης.<sup>(12)</sup> Ας σημειωθεί ότι σημαντικό ρόλο στην επίτευξη νορμοκαλιαιμίας παίζει και η διαφορά του ρυθμού με τον οποίο μετακινείται το  $K^+$  από τον ενδαγγειακό χώρο προς το διάλυμα αιμοκάθαρσης από εκείνον της μετακίνησης του  $K^+$  από τον ΕνΧ στον ΕξΧ. Η δεύτερη περίπτωση γίνεται πιο αργά από την πρώτη και ενδεχομένως έχει ήδη επηρεαστεί από θεραπευτικές προσπάθειες που προηγήθηκαν της εφαρμογής του TN, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης και υπέρτονου διαλύματος γλυκόζης για την αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας. Σε αυτή την παράμετρο στηρίζεται και το φαινόμενο αναπήδησης του  $K^+$  (rebound), ο βαθμός του οποίου εξαρτάται από τις προ της συνεδρίας τιμές του  $K^+$  ορού, αφού το 35% της αρχικά επιτευχθείσας μείωσης μπορεί να χαθεί σε 1 ώρα μετά το τέλος της συνεδρίας και μέσα σε 6 ώρες το ποσοστό αυτό να φτάσει ακόμη και το 70%. Για το λόγο αυτό, είναι πολύ σημαντικό να επανελέγχονται τα επίπεδα  $K^+$  ορού σε δεύτερο χρόνο, αφού έχει εκλείψει η απειλή της οξείας υπερκαλιαιμίας.

Όσο αφορά την περιεκτικότητα σε  $K^+$  του διαλύματος αιμοκάθαρσης, θα πρέπει να γίνει σαφές ότι η επιλογή διαλύματος ελεύθερου  $K^+$  θα πρέπει να αποφεύγεται ή να επιχειρείται μόνο σε κατεπείγουσες καταστάσεις, με  $K^+$  ορού  $>7$  meq/L, για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, ώστε να μην υπάρξουν επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες από την οξεία πτώση των επιπέδων του

K<sup>+</sup> ορού.<sup>(22)</sup>

Όσο αφορά την εφαρμογή της ΠΚ, ο ρόλος της στην θεραπεία της οξείας υπερκαλιαιμίας είναι σαφώς κατώτερος εκείνου της αιμοκάθαρσης με TN. Εύλογα, η εφαρμογή αυξημένων σε αριθμό αλλαγών της ΠΚ, αλλά αναγκαστικά μειωμένων σε διάρκεια, δεν επαρκεί συνήθως για την αντιμετώπιση μίας οξείας υπερκαλιαιμίας, αφού χρειάζεται πάροδος πολλών ωρών (μέχρι και 12) για να επιτευχθεί μείωση των επιπέδων K<sup>+</sup> ορού κατά 50%. Παρόλα αυτά, σε έλλειψη άλλων μεθόδων αντιμετώπισης του προβλήματος, όπως συμβαίνει σε πλήρη αδυναμία αγγειακής προσπέλασης, θα πρέπει να επιχειρηθεί ακόμη και αυτή η μειωμένη δυνατότητα που παρέχει η μέθοδος της ΠΚ.<sup>(2,12)</sup>

Η περαιτέρω λεπτομερής ανάπτυξη της θέσης της εξωνεφρικής κάθαρσης στην αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας δεν αφορά την παρούσα ανασκόπηση και έχει αναπτυχθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο.

### **3.3.2. Χρόνια υπερκαλιαιμία που δε συνδυάζεται με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές**

Εκτός από την οξεία απειλητική για τη ζωή υπερκαλιαιμία, όπως αναπτύχθηκε λεπτομερώς, υπάρχει και η ήπια ασυμπτωματική συνήθως υπερκαλιαιμία, η οποία αποτελεί πολύ συχνό πρόβλημα στη διαχείριση ασθενών με ΧΝΝ που συνήθως πάσχουν από ΑΥ, ΣΔ ή/και ΣΚΑ και στην πλειονότητά τους λαμβάνουν φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ΡΑΑ, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν συχνά τιμές K<sup>+</sup> ορού πάνω από τα φυσιολογικά όρια.

Η προσπάθεια των θεραπόντων γιατρών θα πρέπει να στοχεύει στη μείωση της διαιτητικής πρόσληψης του K<sup>+</sup>, όσο αυτό είναι δυνατό, κάτω από 50 meq ή 2.000 mg την ημέρα, καθώς και στην αποφυγή διατροφικών προϊόντων που συχνά εμπεριέχουν K<sup>+</sup> σε αντικατάσταση του Na<sup>+</sup>, όπως σκευάσματα άλατος που αντί για NaCl περιέχουν KCl.

Το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας, με βάση τον εκτιμώμενο GFR καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την επίτευξη νορμοκαλιαιμίας στις παραπάνω κατηγορίες ασθενών που λαμβάνουν καλιοσυντηρητική φαρμακευτική αγωγή. Η απόφαση για το ποια αγωγή θα πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν οι ασθενείς με ήπια υπερκαλιαιμία, δεν είναι πάντοτε εύκολη και απαιτεί τη συνεργασία ειδικοτήτων, όπως νεφρολόγων και καρδιολόγων. Συνήθως,

επιλέγεται η διατήρηση ενός φαρμάκου που αναστέλλει τον άξονα ΡΑΑ σε συνδυασμό με ένα καλιοαπτεκκριτικό διουρητικό, του τύπου της αγκύλης ή των θειαζιδικών, ώστε να εξισορροπείται ο νεφρικός χειρισμός του  $K^+$ . Αυτό προϋποθέτει τον συχνό προσδιορισμό του  $K^+$  ορού για να διασφαλιστεί η καλή ρύθμισή του. Η διόρθωση παραμέτρων όπως η παρουσία οξυαιμίας, με τη συστηματική χορήγηση  $NaHCO_3$ , καθώς και η διατήρηση ευογκαιμίας για την καλύτερη άπω σωληναριακή έκκριση του  $K^+$ , αποτελούν επίσης επιπρόσθετους τρόπους αντιμετώπισης του προβλήματος. Τέλος, τα νεότερα «καλιοδεσμευτικά» σκευάσματα, όπως αναφέρθηκαν προηγουμένως, ενδεχομένως να αποτελέσουν ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο, στην αποφυγή της υπερκαλιαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς και κυρίως να δώσουν την ευκαιρία για τη συνέχιση όλων εκείνων των φαρμάκων που αποδεδειγμένα βελτιώνουν την επιβίωση και η χορήγησή τους είναι σε μεγάλο βαθμό επιβεβλημένη.

### **3.4. Συμπεράσματα**

Η υπερκαλιαιμία δε συναντάται το ίδιο συχνά με την υποκαλιαιμία, όμως σε συνθήκες οξείας εγκατάστασής της με τιμές  $K^+$  ορού  $>6$  meq/L μπορεί να αποβεί θανατηφόρα, προκαλώντας σοβαρότατες και μη αναστρέψιμες, αν δεν γίνει άμεση ιατρική παρέμβαση, ΗΚΓ μεταβολές. Η θεραπεία της αφορά δύο διαφορετικές οντότητες, αυτή της οξείας συμπτωματικής και απειλητικής για τη ζωή και αυτή της χρόνιας ήπιας ασυμπτωματικής υπερκαλιαιμίας.

Η οξεία υπερκαλιαιμία συνιστά επείγουσα κατάσταση που χρήζει άμεσης και αποτελεσματικής θεραπείας, απαιτώντας συχνά monitoring των ασθενών κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισής της. Η χρόνια υπερκαλιαιμία παρότι δίνει τον χρόνο στους θεράποντες ιατρούς να τροποποιήσουν την αγωγή των ασθενών τους με στόχο την επίτευξη της νορμοκαλιαιμίας, παραμένει μία «λανθάνουσα» απειλή, αφού πάντοτε υπάρχει το ενδεχόμενο, κάτω από κάποιες συνθήκες, να μεταπέσει σε οξεία κατάσταση με ό,τι αυτό συνεπάγεται. Η νεφρική λειτουργία, όπως και στις περιπτώσεις υποκαλιαιμίας συνιστά τον βασικό άξονα με τον οποίο συνδέεται η παθοφυσιολογία της διαταραχής, καθορίζοντας σε σημαντικό βαθμό ένα μεγάλο τμήμα των θεραπευτικών επιλογών, όπως αυτές εφαρμόζονται κατά βάση μέσα από την ειδικότητα της νεφρολογίας.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Cheng CJ, Kuo E, Huang CL. Extracellular potassium homeostasis: insight from hypokalemic periodic paralysis. *Semin Nephrol* 2013; 33(3): 237-247.
2. Palmer BF, DuBose TD. Disorders of potassium metabolism. In: Schrier RW, editor. *Renal and electrolyte disorders*. 8th edition. Philadelphia, Wolters Kluwer; 2018: 137-161.
3. Unwin RJ, Luft FC Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(2): 75-84.
4. De Salvo K, Olson R, Casavale K. Dietary guidelines for Americans. *J Am Med Assoc* 2016; 315(5): 457-458.
5. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Eng J Med* 1985; 312(5): 283-289.
6. Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, et al. The evolution-informed optimal dietary potassium intake of human beings greatly exceeds current and recommended intakes. *Semin Nephrol* 2006; 26(6): 447-453.
7. Mount DB. Clinical manifestations and treatment of hypokalemia in adults. UpToDate 2017..
8. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160(16): 2429-2436.
9. Caralis PV, Materson BJ, Perez-Stable E. Potassium and diuretic-induced ventricular arrhythmias in ambulatory hypertensive patients. *Miner Electrolyte Metab* 1984; 10(3): 148-154.
10. Macdonald-Clarke CJ, Martin BR, McCabe LD et al. Bioavailability of potassium from potatoes and potassium gluconate: A randomized dose response trial. *Am J Clin Nutr* 2016; 104(2): 346-353.
11. Stone MS, Martyn L, Weaver CM. Potassium intake, bioavailability, hypertension, and glucose control. *Nutrients* 2016; 8(7): 444-456.
12. Μαυροματίδης Κ. Κάλιο. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Κ. Μαυροματίδης, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006.
13. Μαυροματίδης Κ. Μαγνήσιο. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Κ. Μαυροματίδης, University

Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006.

14. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(10): 2649-2652.

15. Philips DA, Bauch TD. Rapid correction of hypokalemia in a patient with an implantable cardioverter-defibrillator and recurrent ventricular tachycardia. *J Emerg Med* 2010; 38(3): 308-316.

16. Kruse IA, Carbson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 1990; 150(3): 613-617.

17. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, et al. Hyperkalemia in hospitalized patients causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158(8): 917-924.

18. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl* 2016; 6(1): 3-6.

19. Choi HY, Ha SK. Potassium balances in maintenance hemodialysis. *Electrolyte Blood Press* 2013; 11(1): 9-16.

20. Long B, Warix JR, Koyfman A. Controversies in management of hyperkalemia. *J Emerg Med* 2018; 55(2): 192-205.

21. Ballantyne F, Davis LD, Reynolds EW Jr. Cellular basis for reversal of hyperkalemic electrocardiographic changes by sodium. *Am J Physiol* 1975; 229(4): 935-940.

22. Abuelo JG. Treatment of severe hyperkalemia: confronting 4 fallacies. *Kidney Int Rep* 2017; 3(1): 47-55.

23. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-Binding Agents for the Clinical Management of Hyperkalemia. *Pharmacy and Therapeutics* 2016; 41(1): 43-50.

## Ερωτήσεις

**1. Για τα χαμηλά επίπεδα  $K^+$  ορού ισχύει ένα από τα παρακάτω:**

α) Αποτελούν άριστο δείκτη της έλλειψης του  $K^+$  στον οργανισμό;

β) Η διόρθωσή τους απαιτεί πάντοτε επείγουσα αντιμετώπιση;

γ) Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η παρουσία τους είναι ασυμπτωματική;

δ) Δε σχετίζονται σχεδόν ποτέ με τη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούν οι ασθενείς;

**2. Η θεραπεία της υποκαλιαιμίας δε σχετίζεται με:**

- α) Τη γνώση των αιτίων που προκάλεσαν την απώλεια του  $K^+$ ;
- β) Την αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής;
- γ) Την ύπαρξη θετικού καρδιολογικού ιστορικού;
- δ) Την παρουσία υψηλών επιπέδων του  $Mg^{2+}$  ορού;

**3. Στην επείγουσα αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας ισχύει ένα από τα παρακάτω:**

- α) Επιτρέπεται η χορήγηση διαλυμάτων  $K^+$  με ρυθμό  $>40$  meq/ώρα;
- β) Πρώτη επιλογή η αύξηση των καλιούχων τροφών;
- γ) Επιβάλλεται η χορήγηση σακχαρούχων διαλυμάτων  $K^+$ ;
- δ) Δεν χρειάζεται ύπαρξη κεντρικής φλεβικής γραμμής ή παρακολούθηση των επιπέδων  $K^+$  ορού;

**4. Η θεραπεία της οξείας υπερκαλιαιμίας στηρίζεται στις παρακάτω επιλογές εκτός από μία:**

- α) Σταθεροποίηση της μεμβράνης της μυοκαρδιακής ίνας;
- β) Προσπάθεια εισόδου του  $K^+$  μέσα στα κύτταρα;
- γ) Αποβολή  $K^+$  μέσω της νεφρικής οδού;
- δ) Ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης χωρίς ινσουλίνη;

**5. Για την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης και υπέρτονου διαλύματος γλυκόζης ισχύει ένα από τα παρακάτω:**

- α) Δεν αποτελεί μέτρο αντιμετώπισης της οξείας υπερκαλιαιμίας;
- β) Μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ;
- γ) Χρησιμοποιεί ινσουλίνη βραδείας διάρκειας;
- δ) Χρειάζεται  $>2$  ώρες για να προκαλέσει μείωση των επιπέδων  $K^+$  ορού;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. δ
- 3. α
- 4. δ
- 5. β

**Στρογγυλό τραπέζι V: Ηλεκτρολυτικές  
και οξεοβασικές διαταραχές**  
**Προεδρείο: Α. Παπαγιάννη - Φ. Χριστίδου**

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε περιόδους παρατεταμένης αυξημένης  
θερμοκρασίας περιβάλλοντος  
**Γ. Κουτρούμπας**

Ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές σε ασθενείς με εγκαύματα  
**Π. Κρίκη**

Νευρολογικές εκδηλώσεις της διαβητικής κετοξέωσης -  
Σημασία των οξεοβασικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών  
**Γ. Σπανός**

Επικίνδυνες για τη ζωή ηλεκτρολυτικές διαταραχές  
και η αντιμετώπισή τους  
**Ε. Φράγκου**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Μ. Θεοδωρίδης**

# Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σε περιόδους παρατεταμένης αυξημένης θερμοκρασίας περιβάλλοντος

**Γιώργος Χ. Κουτρούμπας,**  
Νεφρολόγος, Επιμελητής Α', Νεφρολογικό Τμήμα,  
Γ.Ν. Βόλου «Αχιλλοπούλειο»

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
  - 1.1. Ορισμοί
  - 1.2. Παθοφυσιολογία της θερμοπληξίας
  - 1.3. Απώλειες ηλεκτρολυτών με τον ιδρώτα
2. Οξεοβασικές διαταραχές θερμοπληξίας
3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
  - 3.1. Νάτριο
  - 3.2. Κάλιο
  - 3.3. Ασβέστιο
  - 3.4. Φωσφορικά
  - 3.5. Μαγνήσιο
4. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Ο μηχανισμός πρόκλησης ηλεκτρολυτικών διαταραχών από τον καύσωνα είναι η αυξημένη εφίδρωση, η αφυδάτωση και εξαρτάται από την αναπλήρωση των υγρών
- Οι συνηθέστερες διαταραχές είναι η υπονατριαιμία, η υποκαλιαιμία, η υποφωσφαταιμία, η υπασβεστιαίμια και η υπομαγνησισαιμία
- Όταν δεν αναπληρωθούν οι απώλειες μπορεί να παρατηρηθεί υπερνατριαιμία
- Σε περιπτώσεις θερμοπληξίας με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (ραβδομυόλυση και οξεία νεφρική βλάβη) μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία και υπερμαγνησισαιμία

## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Ορισμοί

**Καύσωνας (Heat wave)** Τρεις ή περισσότερες μέρες που η θερμοκρασία του αέρα περιβάλλοντος παραμένει >32,2 °C.



**Υπερθερμία** Αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος πάνω από το υποθαλαμικό σημείο ρύθμισης, όταν διαταραχθούν οι μηχανισμοί διάχυσης της θερμότητας (από φάρμακα ή ασθένειες) ή υπερνικηθούν από την εξωτερική θερμότητα (περιβαλλοντική ή επαγόμενη) ή την εσωτερική (μεταβολική) θερμότητα.

**Θερμική καταπόνηση (*Heat stress*)** Αντιληπτή δυσφορία και φυσιολογική καταπόνηση που συνδέονται με την έκθεση σ' ένα ζεστό περιβάλλον, ειδικά κατά τη διάρκεια της φυσικής εργασίας.

**Θερμική εξάντληση ή ελαφρά θερμοπληξία (*Heat exhaustion*)** Ήπια έως μέτρια ασθένεια λόγω αφυδάτωσης ή έλλειψης νερού και  $\text{Na}^+$  που προκύπτει από την έκθεση σε υψηλά επίπεδα περιβαλλοντικής θερμοκρασίας ή και σε έντονη σωματική άσκηση. Τα συμπτώματα και σημεία είναι έντονη δίψα, αδυναμία, δυσφορία, άγχος, ζάλη, λιποθυμική τάση και κεφαλαλγία. Η θερμοκρασία πυρήνα μπορεί να είναι φυσιολογική, κάτω από την κανονική ή ελαφρώς αυξημένη ( $>37^\circ\text{C}$  αλλά  $<40^\circ\text{C}$ ).

**Θερμοπληξία (*Heat stroke*)** Σοβαρή ασθένεια που χαρακτηρίζεται από τη θερμοκρασία πυρήνα  $>40^\circ\text{C}$  και από συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως παραλήρημα, σπασμούς ή κώμα που οφείλεται σε έκθεση σε περιβάλλον υψηλής θερμοκρασίας (κλασική θερμοπληξία ή non-exertional heat stroke) ή κατά την έντονη σωματική άσκηση (θερμοπληξία άσκησης ή exertional heat stroke). Πολλές φορές, εξαιτίας της διόρθωσης της θερμοκρασίας του σώματος κατά τη μεταφορά του ασθενούς στο νοσοκομείο, αυτός ο ορισμός αποκλείει τη διάγνωση της θερμοπληξίας στους ασθενείς αυτούς. Γι αυτό προτείνεται ο ορισμός «μία μορφή υπερθερμίας που συνδυάζεται με συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και οδηγεί σε σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων με εξέχουσα την εγκεφαλική δυσλειτουργία»<sup>1,2</sup>.

Γενικά η θερμοπληξία αναφέρεται από πολύ παλιά σε ιστορικά κείμενα και συνήθως συνδυάζεται με στρατιώτες που ασκούνται ή μάχονται σε καύσωνα στον ήλιο<sup>2</sup>. Υπάρχει μία συγκεκριμένη αναφορά για Ρωμαίους στρατιώτες σε μία εκστρατεία στην Αραβία το 24 π.Χ. που αποδεκατίστηκαν από θερμοπληξία<sup>3</sup>. Στο σύγχρονο κόσμο η συχνότητα της θερμοπληξίας ποικίλλει και κυμαίνεται στις ΗΠΑ από 17,6-26,5 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό, ενώ στη Σαουδική Αραβία περιγράφεται μία εποχιακή κατανομή που κυμαίνεται από 22-250 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού<sup>1</sup>.

Για να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός δημιουργίας των ηλεκτρολυτικών

διαταραχών που συνδέονται με τη θερμοπληξία θα πρέπει να παρατεθούν ορισμένα στοιχεία για τη φυσιολογία και παθοφυσιολογία της καθώς και καταστάσεις που προδιαθέτουν σε θερμοπληξία, επειδή ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει ήδη κάποιες ηλεκτρολυτικές διαταραχές προ της θερμοπληξίας.

## **1.2. Παθοφυσιολογία της θερμοπληξίας**

Η κεντρική θερμοκρασία (core temperature) του σώματος παραμένει σταθερή στους 37,5° C. Κατά τη διάρκεια όμως της λειτουργίας των μυών και κατά τον μεταβολισμό παράγεται θερμότητα που πρέπει να αποβληθεί για να παραμείνει σταθερή η θερμοκρασία του σώματος. Αυτή η θερμότητα παραλαμβάνεται από το αίμα και μεταφέρεται στα τριχοειδή του δέρματος που ψύχονται από τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Στο δέρμα παράλληλα υπάρχουν οι ιδρωτοποιοί αδένες που παράγουν τον ιδρώτα που εξατμίζεται απομακρύνοντας με αυτό τον τρόπο τη θερμότητα και μειώνεται έτσι η θερμοκρασία του δέρματος<sup>4</sup>.

Η απόρριψη της επιπλέον θερμότητας που παράγεται γίνεται και με ακόμη 3 μηχανισμούς, την ακτινοβολία, τη μεταγωγή (convection) και την απαγωγή-μεταβίβαση (conduction). Η ακτινοβολία είναι η μεταφορά θερμότητας στον αέρα που περιβάλλει το σώμα. Μεταγωγή είναι η μεταφορά του θερμού αέρα γύρω από το σώμα και η ανανέωσή του με δροσερό αέρα. Τέλος μεταβίβαση είναι η μεταφορά της θερμότητας διαμέσου της επαφής του δέρματος με ένα δροσερό υλικό όπως κρύο νερό, δροσερά ρούχα, βρεγμένη πετσέτα κ.ά, όπως επίσης μεταβίβαση είναι και η κατάποση κρύου ή παγωμένου νερού<sup>4</sup>.

Άρα η απόρριψη της επιπλέον θερμότητας εξαρτάται από πολλούς εξωτερικούς παράγοντες όπως η θερμοκρασία του περιβάλλοντος, η υγρασία, η ακτινοβολία θερμότητας, η δύναμη του ανέμου, η έκθεση στον ήλιο και το είδος του ρουχισμού. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ικανότητα του ατόμου να αντιληφθεί και να απομακρυνθεί από ένα τέτοιο θερμό και υγρό περιβάλλον που του προκαλεί δυσφορία. Άρα οι ασθενείς που είναι ηλικιωμένοι, κατάκοιτοι και εξαρτώνται απόλυτα από κάποιον άλλον για οτιδήποτε, είναι πιο επιρρεπείς στη θερμοπληξία. Ιδιαίτερη σημασία έχει και η πρόσβαση σε νερό ή και ηλεκτρολύτες. Αναλόγως της πρόσβασης σε νερό μόνο ή και σε ηλεκτρολύτες, διαφέρουν οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που μπορεί να

συνοδεύουν τη θερμοπληξία<sup>4</sup>. Επίσης έχει ιδιαίτερη σημασία η κυκλοφορία του αίματος μια και αυτός είναι ο κύριος μηχανισμός απομάκρυνσης της θερμότητας. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια, όπως και οι ασθενείς με υπέρταση έχουν μειωμένη αντίσταση στη θερμοπληξία. Έχει ιδιαίτερη σημασία η ευογκαιμία. Η αφυδάτωση λόγω μη κατανάλωσης νερού ή λήψης διουρητικών επομένως οδηγούν σε μειωμένη αντίσταση στη θερμοπληξία. Η ίδια η ζέστη προκαλεί μείωση της όρεξης και μείωση της ενεργητικότητας που μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση σε ηλικιωμένα άτομα. Όλα αυτά όμως είναι κατανοητό ότι μπορεί να επηρεάσουν και τους ηλεκτρολύτες<sup>4</sup>.

Η βλάβη που οδηγεί στη θερμοπληξία είναι η αύξηση της κεντρικής θερμοκρασίας του σώματος. Η αύξηση της θερμοκρασίας οδηγεί σε μετουσίωση και αδρανοποίηση των ενζύμων, διαταραχή στα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και διαταραχή στους φυσιολογικούς χημικούς δεσμούς. Αυτές οι βλάβες σε κυτταρικό επίπεδο εμφανίζονται όταν η κεντρική θερμοκρασία αυξηθεί πάνω από τους 42 °C και η ιστική βλάβη είναι βέβαιη πάνω από τους 46 °C<sup>2</sup>.

Όταν η θερμοκρασία του περιβάλλοντος ανέβει, η ακτινοβολία θερμότητας, για την αποβολή της από τον οργανισμό γίνεται δύσκολη. Επίσης η υγρασία του περιβάλλοντος μειώνει την αποτελεσματικότητα της εξάτμισης του ιδρώτα να αποβάλλει θερμότητα και έτσι να μειώσει τη θερμοκρασία του δέρματος. Πολύ αίμα λιμνάζει στο δέρμα προσπαθώντας να αποβάλλει θερμότητα. Παράλληλα υπάρχει μείωση του ύδατος και νατρίου λόγω της έντονης εφίδρωσης. Ο οργανισμός προσπαθεί να μη μειώσει την αιμάτωση του δέρματος που είναι η μόνη λύση για την αποβολή θερμότητας και για να παραμείνει σταθερός ο κυκλοφορούν όγκος αίματος μειώνει την αιμάτωση των σπλάχνων με σπλαχνική αγγειοσύσπαση. Η ισχαιμία αυτή του εντέρου παράλληλα με την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, οδηγεί σε χαλαρότητα των σφιχτών συνδέσεων μεταξύ των κυττάρων του εντέρου και «διαρροή» ενδοτοξινών από τα Gram (-) βακτηρίδια του εντέρου στην κυκλοφορία. Η πρώτη επίδραση είναι στο ήπαρ διαμέσου της πυλαίας και στη συνέχεια στη συστηματική κυκλοφορία. Έτσι εξηγείται η γενικευμένη φλεγμονώδης αντίδραση που εμφανίζεται κατά τη θερμοπληξία. Αυτή η γενικευμένη φλεγμονώδης αντίδραση οδηγεί σε ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων.

Η ίδια η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος οδηγεί επίσης σε συ-

σηματική φλεγμονώδη αντίδραση με την απευθείας ενεργοποίηση λευκοκυττάρων και κυτοκινών υπεύθυνες να βοηθήσουν στην επούλωση. Επίσης οδηγεί και σε αύξηση της παραγωγής των heat-shock πρωτεϊνών και ενεργοποιείται ο ενδοκυττάριος καταρράκτης φλεγμονώδους αντίδρασης.

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που εμπλέκεται στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές κατά την θερμοπληξία. Η μείωση του ενδαγγειακού όγκου, η αφυδάτωση, η υπόταση, η ραβδομύλυση και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι οι συνηθέστερες αιτίες της. Εμφανίζεται πιο συχνά κατά τη θερμοπληξία που σχετίζεται με τη σωματική άσκηση (λόγω της ραβδομύλυσης) και συνδέεται με τις πιο σοβαρές μορφές που συνοδεύονται από πολυοργανική ανεπάρκεια.

### **1.3. Απώλειες ηλεκτρολυτών με τον ιδρώτα**

Η παραγωγή του ιδρώτα είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς αποβολής θερμότητας από το σώμα. Ο ιδρώτας μπορεί να αυξηθεί πολύ κατά τη διάρκεια επεισοδίων καύσωνα και κυρίως μετά σωματική άσκηση. Η ποσότητα του ιδρώτα μπορεί να φτάσει τα 2 L την ώρα και να τα ξεπεράσει<sup>5</sup>. Έχουν αναφερθεί ποσότητες ιδρώτα που φτάνουν τα 5 L την ώρα μετά από σωματική άσκηση<sup>5</sup>. Το χαρακτηριστικό εύρημα όμως της θερμοπληξίας είναι η ανιδρωσία (ρήξη της αντιρρόπησης)<sup>1</sup>.

Η συγκέντρωση του ιδρώτα σε ηλεκτρολύτες φυσιολογικά έχει μία σημαντική διακύμανση μεταξύ ατόμων, μεταξύ διαφορετικών ημερών στο ίδιο άτομο, αλλά και μεταξύ διαφορετικών σημείων του σώματος στο ίδιο άτομο<sup>6</sup>. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις είναι<sup>7</sup>:

Na <sup>+</sup>	24-56 mEq/L
K <sup>+</sup>	5-9 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	18-54 mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0,2-2,5 mEq/L
Lac <sup>+</sup>	6,5-13 mEq/L

Παράλληλα έχει αποδειχτεί ότι με την αύξηση της ποσότητας του ιδρώτα αυξάνεται ή τουλάχιστον παραμένει σταθερή, η συγκέντρωση των ιόντων σε αυτόν. Έτσι παρατηρείται μία μεγάλη απώλεια ηλεκτρολυτών με τον ιδρώτα, όταν παραμένει σ' αυτούς τους ρυθμούς που προαναφέρθηκαν (2 L/ώρα) για αρκετές ώρες<sup>5</sup>. Σε μία μελέτη<sup>8</sup> σε μεταλλωρύχους μετρήθηκαν οι απώλειες ηλεκτρολυτών και ιχνοστοιχείων κατά τη διάρκεια 8ωρης ερ-

γασίας σε διαφορετικές θερμοκρασίες περιβάλλοντος. Έτσι παρατηρήθηκε από την εργασία στους 30-35 °C στην εργασία στους 40-43 °C, αύξηση της ποσότητας του ιδρώτα από 2,7±0,4 L σε 4,1±0,3 L και τις ποσότητες των ηλεκτρολυτών: Na<sup>+</sup> από 2,9 gr σε 4,7 gr, K<sup>+</sup> από 439 mg σε 693 mg, Ca<sup>2+</sup> από 82,8 σε 131,3 mg, Mg<sup>2+</sup> από 13,8 σε 23,7 mg. Μάλιστα οι απώλειες του K<sup>+</sup> του Ca<sup>2+</sup> και της βιταμίνης C έδειξαν να συσχετίζονται με αύξηση της συστολικής και διαστολικής πίεσης<sup>8</sup>.

## 2. Οξεοβασικές διαταραχές θερμοπληξίας

Ένα από τα πιο σταθερά ευρήματα από την ήπια κιάλας θερμοπληξία είναι η αναπνευστική αλκάλωση. Εμφανίζεται σχεδόν πάντοτε στους ασθενείς με θερμοπληξία χωρίς σωματική άσκηση και σε συνδυασμό με γαλακτική οξέωση σε ασθενείς με θερμοπληξία άσκησης. Οφείλεται σε απευθείας διέγερση του αναπνευστικού κέντρου στον εγκέφαλο από την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος. Βέβαια σε σειρές ασθενών με κλασική θερμοπληξία κατά την άφιξή τους στο νοσοκομείο αναπνευστική αλκάλωση παρατηρήθηκε σε 36,9% των περιπτώσεων και μεταβολική οξέωση στο 41%<sup>9</sup>. Σε μία άλλη σειρά ασθενών<sup>10</sup> το 44% παρουσίαζε αναπνευστική αλκάλωση σε συνδυασμό με μεταβολική οξέωση, είτε υπερχλωραιμική 24%, είτε με αυξημένο χάσμα ανιόντων στο 20%. Η αναπνευστική αυτή αλκάλωση μπορεί να οφείλεται σε σοβαρές περιπτώσεις και σε πνευμονικό οίδημα, πνευμονικό έμφρακτο ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων<sup>11</sup>.

Η υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση πιθανά οφείλεται σε οξεία νεφρική βλάβη, ίσως σε συνδυασμό με την υπερκορτιζολαιμία και τον υπεραλδοστερονισμό<sup>1,11</sup>. Η γαλακτική οξέωση, αλλά και γενικά η μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων φαίνεται να οφείλονται στην υποάρδευση των ιστών, στην ηπατική ισχαιμία, στην ισχαιμική καταστροφή των ιστών (μύωση) και στην οξεία νεφρική βλάβη<sup>1,11</sup>. Η μεταβολική αλκάλωση ενώ λογικά θα μπορούσε να εξηγηθεί από την αιμοσυμπύκνωση και την υποκαλιαιμία, δεν έχει παρατηρηθεί, ούτε σε έναν ασθενή από τις σειρές που προαναφέρθηκαν<sup>9,10</sup>. Τελικά οξεία αναπνευστική οξέωση μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς σε βαριά κατάσταση σε αναπνευστική ανεπάρκεια από καταστολή της αναπνοής και σε αναπνευστική κόπωση από πνευμονικό οίδημα ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων<sup>11</sup>.

### 3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

#### 3.1. Νάτριο

Οι διαταραχές του  $\text{Na}^+$  είναι αρκετά συχνές σε ασθενείς με θερμοπληξία. Κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε θερμό περιβάλλον ο οργανισμός προσπαθώντας να αποβάλλει τη θερμότητα που παράγει χρησιμοποιεί τον μηχανισμό της εφίδρωσης και της εξάτμισης του ιδρώτα<sup>4</sup>. Έτσι παράγει σημαντικές ποσότητες ιδρώτα που εξατμίζονται που παράλληλα περιέχουν και ηλεκτρολύτες, εκ των οποίων το  $\text{Na}^+$  σε μεγαλύτερη ποσότητα. Μπορεί να παραχθούν πάνω από 2 L την ώρα, τα οποία μπορεί να περιέχουν περίπου 50 mEq/L  $\text{Na}^+$ <sup>7</sup>. Η ποσότητα του παραγόμενου ιδρώτα καθώς και η περιεκτικότητά του σε ηλεκτρολύτες διαφέρουν σημαντικά, ακόμη και στο ίδιο άτομο και εξαρτάται από πάρα πολλούς παράγοντες και μηχανισμούς<sup>6</sup>. Ένα από τα σταθερά ευρήματα σε μελέτες είναι η μείωση του  $\text{Na}^+$  και άλλων ηλεκτρολυτών μετά την προσαρμογή σε έντονα θερμό κλίμα ( $\text{Na}^+$  από 54,6 mEq/L σε 37,4 mEq/L)<sup>12</sup>.

Το χαρακτηριστικό των ασθενών με θερμοπληξία είναι η απώλεια υγρών και ηλεκτρολυτών. Αναλόγως αν θα αναπληρωθεί αυτή η απώλεια και ανάλογα με τη σύσταση των υγρών που θα χρησιμοποιηθούν για την αναπλήρωση αυτή, μπορεί να προκύψουν σημαντικές διαταραχές του  $\text{Na}^+$ . Έτσι οι ασθενείς με θερμοπληξία μπορεί να εμφανιστούν, είτε με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  ορού, με υπονατριαιμία ή με υπερνατριαιμία. Στην καλύτερα σχεδιασμένη αναδρομική μελέτη<sup>13</sup> 1.456 ασθενών που προσήλθαν με κλασική θερμοπληξία (χωρίς σωματική άσκηση) στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια καύσωνα, το 87% είχε μέτρηση  $\text{Na}^+$  ορού και περίπου οι μισοί ασθενείς (51%) εμφανίστηκαν με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$ . Από τους υπόλοιπους το 32% είχε υπονατριαιμία (το 5% σοβαρή υπονατριαιμία  $\leq 120$  mEq/L) και το 17% υπερνατριαιμία. Οι ασθενείς με υπερνατριαιμία ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, ήταν περισσότεροι με νευροψυχιατρικές διαταραχές, περισσότεροι κληνίη-ρεις σε σχέση με τους υπόλοιπους, ενώ οι υπονατριαιμικοί λάμβαναν περισσότερα διουρητικά. Υπερνατριαιμία αναπτύσσεται στους ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε νερό, είτε επειδή δεν μπορούν ή δεν νοιώθουν τη δίψα. Αντίθετα σε υπονατριαιμία οδηγούνται αυτοί που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα νερού ελεύθερου ηλεκτρολυτών.

Στις μελέτες που συμπεριλαμβάνουν και νεαρότερους ασθενείς με θερ-

μοπληξία μετά σωματική άσκηση, η υπονατρίαμία υπερέρχει σε μεγάλο βαθμό. Έτσι σε μία μελέτη σε 78 ασθενείς με θερμοπληξία σωματικής άσκησης στην Ινδία, η μέση τιμή  $\text{Na}^+$  ορού ήταν  $124,5 \pm 8,4$  και υπονατρίαμία είχε το 79%<sup>14</sup>. Σε μία άλλη μελέτη υπονατρίαμία είχε το 34% των ασθενών<sup>15</sup>. Σε μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, υπονατρίαμία είχε το 53%, ενώ υπερνατρίαμία είχε μόλις το 4,5% των ασθενών<sup>16</sup>. Στις παλαιότερες μελέτες τα ποσοστά των ασθενών με υπερνατρίαμία εμφανίζονται ψηλότερα και τα ποσοστά με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  αρκετά πιο χαμηλά (υπερνατρίαμία >50%)<sup>17,18</sup>. Ίσως ήταν μικρότερη η ενημέρωση των ασθενών ή η ευαισθησία του ιατρικού κόσμου για τη σημασία της ενυδάτωσης.

Ένα χαρακτηριστικό της θερμοπληξίας είναι η μεγάλη μείωση του  $\text{Na}^+$  των ούρων μετά τα αρχικά στάδια. Υπεύθυνες γι' αυτό είναι η συμπαθητικοτονία, η υπερκορτιζολαιμία, αλλά κυρίως ο υπεραλδοστερονισμός και αυτό είναι γνωστό από πολύ παλιά<sup>17</sup>. Ο υπεραλδοστερονισμός είναι υπεύθυνος και για τη μείωση του  $\text{Na}^+$  του ιδρώτα κατά την προσαρμογή στο θερμό κλίμα<sup>12</sup>.

### 3.2. Κάλιο

Και οι διαταραχές του  $\text{K}^+$  είναι πολύ συχνές κατά τη διάρκεια της θερμοπληξίας. Η ποσότητα του  $\text{K}^+$  που βρίσκεται στον ιδρώτα είναι μικρή. Ακόμη και μεγάλες ποσότητες ιδρώτα όταν παράγονται, επειδή η συγκέντρωση σπάνια μπορεί να υπερβεί τα 9 mEq/L, η συνολική απώλεια  $\text{K}^+$  είναι μικρή<sup>1</sup>. Έτσι σε μία μελέτη<sup>8</sup> σε εργάτες μετάλλου κατά την 8ωρη εργασία στους 30-35 °C, παρατηρήθηκε απώλεια  $\text{K}^+$  στον ιδρώτα  $439,9 \pm 174$  mg, ενώ στους 40-43 °C παρατηρήθηκε απώλεια  $\text{K}^+$   $693,5 \pm 225,9$  mg. Οι διαταραχές όμως του  $\text{K}^+$  μπορεί να παρουσιαστούν και λόγω της μεταφοράς του μέσα και έξω από τα κύτταρα ή μέσω απωλειών από τα ούρα.

Τα αίτια που μπορεί να οδηγήσουν σε υποκαλιαιμία εμφανίζονται κατά τα αρχικά στάδια της θερμοπληξίας, ενώ αντίθετα οι σοβαρές περιπτώσεις ή τα τελικά στάδια συχνά συνοδεύονται από υπερκαλιαιμία. Η αναπνευστική αλκάλωση που εμφανίζεται στα αρχικά στάδια λόγω της υπερπυρεξίας οδηγεί σε αυξημένη είσοδο  $\text{K}^+$  στα κύτταρα και υποκαλιαιμία. Οι απώλειες  $\text{K}^+$  από τον ιδρώτα όπως αναφέρθηκαν είναι μικρές, αλλά όταν αυξηθεί πολύ ο χρόνος απώλειας υγρών με τον ιδρώτα, χωρίς να αναπληρώνεται το  $\text{K}^+$  μπορεί να εμφανιστεί και πραγματική ένδεια  $\text{K}^+$ . Ένας ακόμη μηχαν-

νισμός, που είναι μάλλον ο κυρίαρχος, είναι ο υπεραλδοστερονισμός που παρατηρείται εξαιτίας της απώλειας υγρών με τον ιδρώτα και όχι μόνο<sup>19</sup>. Στην προσπάθεια ο νεφρός να κατακρατήσει  $\text{Na}^+$  διαμέσου της αλδοστερόνης, προκαλεί την αποβολή  $\text{K}^+$  και  $\text{H}^+$ . Έτσι παρατηρείται καλιούρηση ακόμη κι αν υπάρχει πραγματική ένδεια  $\text{K}^+$ . Αυτό είναι γνωστό από πολύ παλιά<sup>17</sup>. Μάλιστα στη μελέτη αυτή<sup>17</sup> του 1961 υπάρχει αναφορά σε μελέτες (1944-1949) που διαπιστώνουν την καλιούρηση και πολυουρία πριν την εμφάνιση της θερμοπληξίας, διαμέσου μηχανισμών που δεν ελέγχονται από την βαζοπρεσίνη και αυξάνουν την αλδοστερόνη. Τελικά να μην υποτιμούμε το γεγονός ότι ο γερασμένος πληθυσμός, που συνήθως παθαίνει κλασική θερμοπληξία, λαμβάνει μία πλειάδα φαρμάκων και έχει μία σημαντική συννοσηρότητα και μπορεί να έχει έλλειμμα  $\text{K}^+$  ή υποκαλιαιμία εξ αρχής, πριν τη θερμοπληξία. Τέλος η υποκαλιαιμία ή καλύτερα η ένδεια  $\text{K}^+$  προδιαθέτει για ραβδομύωση που επιπλέκει τις σοβαρές μορφές θερμοπληξίας, διαμέσου της διαταραχής της διαπερατότητας και της ακεραιότητας της βασικής μεμβράνης<sup>20</sup>.

Η υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε τελικά συνήθως στάδια θερμοπληξίας όταν υπάρχει καταστροφή ιστών, ραβδομύωση και οξεία νεφρική βλάβη<sup>1</sup>. Στη θερμοπληξία της σωματικής άσκησης πιο εύκολα αναπτύσσεται υπερκαλιαιμία<sup>21</sup>. Σε μελέτη σε μαραθωνοδρόμους, που έτρεχαν σε μαραθώνιους με χαμηλή και υψηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος, παρατηρήθηκε αμέσως μετά αύξηση του  $\text{K}^+$  σ' αυτούς που έτρεχαν στη ζέστη και όχι μείωση<sup>21</sup>.

Στη μεγαλύτερη μελέτη ασθενών με θερμοπληξία<sup>13</sup>, που είχε ως αντικείμενο όμως το  $\text{Na}^+$  των ασθενών, αυτοί με φυσιολογικό  $\text{Na}^+$  είχαν  $\text{K}^+=3,8\pm 0,7$  mEq/L, αυτοί με υπονατριάιμία είχαν  $\text{K}^+=3,9\pm 0,7$  mEq/L και εκείνοι με υπερνατριάιμία είχαν  $\text{K}^+=3,8\pm 0,7$  mEq/L και δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ τους. Στη μελέτη των ασθενών με θερμοπληξία και οξεία νεφρική βλάβη το 71,2% των ασθενών είχε υποκαλιαιμία, το 4,5% υπερκαλιαιμία και το υπόλοιπο 25,3% είχε φυσιολογικό  $\text{K}^+$ . Από τους ασθενείς με υποκαλιαιμία το 54,2% είχε καλιούρηση ( $\text{K}^+$  ούρων  $>15$  mEq/L)<sup>16</sup>. Στη μελέτη στρατιωτών με θερμοπληξία μετά σωματική άσκηση η μέση τιμή  $\text{K}^+$  ήταν  $3,45\pm 0,04$  mEq/L και το 41% των ασθενών παρουσίαζε υποκαλιαιμία κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο<sup>14</sup>. Σε μία παλαιότερη μελέτη<sup>9</sup> σε κλασική θερμοπληξία το 35,9% παρουσίαζε υποκαλιαιμία, το 23,1% υπερκαλιαιμία, ενώ το υπόλοιπο 41% είχε φυσιολογικό  $\text{K}^+$ .



### 3.3. Ασβέστιο

Οι διαταραχές του  $\text{Ca}^{2+}$  κατά τη θερμοπληξία είναι επίσης συχνές. Η απώλεια ασβεστίου με τον ιδρώτα κατά τα πρώτα στάδια της θερμοπληξίας δεν είναι μικρή<sup>8</sup>. Στη μελέτη<sup>9</sup> που έχει προαναφερθεί στους μεταλλεργάτες παρατηρήθηκαν απώλειες  $\text{Ca}^{2+}$  στους 30-35 °C 82,8±24,4 mg κατά το δωρο, ενώ στους 40-43 °C οι απώλειες ήταν 131,3±18,6 mg. Όμως πιστεύετε ότι οι διαταραχές του ασβεστίου δεν οφείλονται κυρίως στις απώλειες, αλλά στη μετακίνησή του μέσα ή έξω από τα κύτταρα, απώλειες με τα ούρα και τη συμπίκνωση ή αραιώση του ορού<sup>1</sup>. Η υπερασβεστιαμία που μπορεί να παρατηρηθεί στα αρχικά στάδια πιθανολογείται ότι οφείλεται στην αιμοσυμπύκνωση, λόγω της αφυδάτωσης από τη μεγάλη απώλεια υγρών και υποτίθεται ότι συνοδεύεται από υπεραλβουμιναιμία<sup>1</sup>. Στις μελέτες όμως σε ασθενείς με θερμοπληξία δεν αναφέρονται καθόλου περιπτώσεις με υπερασβεστιαμία και υπεραλβουμιναιμία<sup>9,10,14-16</sup>.

Σε αρκετές μελέτες φαίνεται να υπάρχει υπασβεστιαμία. Αυτή τουλάχιστον στα αρχικά στάδια μπορεί να οφείλεται στην αναπνευστική αλκάλωση που συνοδεύει την υπερπυρεξία. Η αναπνευστική αλκάλωση οδηγεί σε υπασβεστιαμία με φυσιολογική παραθορμόνη και αύξηση της αποβολής ασβεστίου στα ούρα, ίσως στα πλαίσια μείωσης της απάντησης των νεφρικών σωληναρίων στην PTH<sup>22</sup>. Στα τελικά στάδια το ασβέστιο φαίνεται να καθιζάνει στους νεκρωμένους ιστούς, μετά τη μύλυση και να εξουδετερώνει μερικώς τουλάχιστον τη σημαντική υπερφωσφαταιμία, ενώ η νεφρική βλάβη εφόσον προκύψει οδηγεί σε περαιτέρω μείωση του ασβεστίου<sup>1</sup>.

Από τις προαναφερθείσες μελέτες παρατηρήθηκε γενικά υπασβεστιαμία. Στη μελέτη των ασθενών με οξεία νεφρική βλάβη το 51,5% των ασθενών είχε υπασβεστιαμία και το υπόλοιπο 48,5% είχε ασβέστιο στα φυσιολογικά πλαίσια<sup>16</sup>. Στις μελέτες των στρατιωτών από την Ινδία υπασβεστιαμία είχε το 56,1% των ασθενών<sup>14</sup> και 70% των ασθενών<sup>15</sup> αντίστοιχα.

### 3.4. Φωσφορικά

Τα φωσφορικά επηρεάζονται κατά τη διάρκεια της θερμοπληξίας<sup>1</sup>. Ένα από τα πιο σταθερά ευρήματα στα αρχικά τουλάχιστον στάδια της θερμοπληξίας είναι η υποφωσφαταιμία. Αυτή φαίνεται να οφείλεται απευθεί-

ας στην αναπνευστική αλκάλωση, που συνοδεύει την υπερπυρεξία, λόγω της εισόδου των φωσφορικών του ορού μέσα στα κύτταρα<sup>1,2</sup>. Παράλληλα φαίνεται ότι η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση αυξάνει την ποσότητα των φωσφορικών στα ούρα χωρίς την αύξηση της ΡΤΗ<sup>22</sup>. Όταν επέλθει η καταστροφή ιστών, η ραβδομύωση και η οξεία νεφρική βλάβη φαίνεται ότι η έξοδος των φωσφορικών από τα κύτταρα και η κατακράτηση αυτών φαίνεται να οδηγεί σε υπερφωσφαταιμία<sup>1,2</sup>.

Στις μελέτες των ασθενών με θερμοπληξία τα φωσφορικά φαίνεται να ακολουθούν τη συγκεκριμένη πορεία. Στη μελέτη των ασθενών με θερμοπληξία και οξεία νεφρική βλάβη υποφωσφαταιμία είχε το 59,1% των ασθενών, υπερφωσφαταιμία είχε το 7,6% και το υπόλοιπο 33,3% είχε φυσιολογικό φώσφορο ορού<sup>16</sup>. Επίσης παρατηρήθηκε αυξημένη φωσφατουρία στο 86,7% των ασθενών (κλασματική απέκκριση φωσφορικών >5%)<sup>16</sup>. Στις μελέτες των στρατιωτών από την Ινδία υποφωσφαταιμία παρατηρήθηκε στο 52,1% των ασθενών<sup>14</sup> και στο 98% των ασθενών<sup>15</sup> αντίστοιχα.

### 3.5. Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο φαίνεται γενικά να επηρεάζεται λιγότερο από τη θερμοπληξία, αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Γενικά οι διαταραχές του μαγνησίου ακολουθούν τις διαταραχές του  $K^+$ . Η ένδεια  $K^+$  προκαλεί μείωση της επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  από την παρακυττάρια οδό στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle<sup>23</sup> και οδηγεί σε απώλειες μαγνησίου στα ούρα. Οι απώλειες μαγνησίου στον ιδρώτα είναι σχετικά μικρές. Στη γνωστή πλέον μελέτη<sup>8</sup> στους μεταλλεργάτες παρατηρήθηκαν απώλειες  $Mg^{2+}$  στους 30-35 °C  $13,8 \pm 2$  mg κατά το 8ωρο, ενώ στους 40-43 °C οι απώλειες ήταν  $23,7 \pm 3,2$  mg.

Η υπερμαγνησισαιμία φαίνεται να είναι πιο σπάνια και μάλλον οφείλεται στην καταστροφή των ιστών (ενδοκυττάριο κυρίως ιόν) και στην οξεία νεφρική βλάβη<sup>2</sup>.

Η υπομαγνησισαιμία είναι η συνηθέστερη διαταραχή του μαγνησίου που παρατηρείται κατά τη θερμοπληξία. Στη μελέτη σε ασθενείς που παρουσίασαν και οξεία νεφρική βλάβη, το 34,9% των ασθενών είχε υπομαγνησισαιμία, το 9,1% είχε υπερμαγνησισαιμία και το υπόλοιπο 56% είχε φυσιολογικό μαγνήσιο ορού<sup>16</sup>. Το 83,3% των ασθενών με υπομαγνησισαιμία είχε απώλειες μαγνησίου στα ούρα ( $FEMg^{2+} > 2\%$ )<sup>16</sup>. Σε παλιότερες μελέτες τα

ευρήματα ήταν παρόμοια, η υπομαγνησισαιμία στο 28% των ασθενών με κλασική θερμοπληξία<sup>18</sup> και στο 30% σε ασθενείς με θερμοπληξία μετά σωματική άσκηση<sup>15</sup>.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med* 2002; 346(25): 1978-1988.
2. Hunt PA, Smith JE. Heat illness. *J R Army Med Corps* 2005; 151(4): 234-242.
3. A roman experience with heat stroke in 24 B.C. *Bull NY Acad Med* 1967; 43(8): 767-768.
4. Miyake Y. Pathophysiology of heat illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation. *JMAJ* 2013; 56(3): 167-173.
5. Shamsuddin AK, Yanagimoto S, Kuwahara T, Zhang Y, Nomura C, Kondo N. Changes in the index of sweat ion concentration with increasing sweat during passive heat stress in humans. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94(3): 292-297.
6. Gagnon D, Crandall CG. Sweating as a heat loss thermoeffector. *Handb Clin Neurol* 2018; 156: 211-232.
7. Patterson MJ, Galloway SD, Nimmo MA. Variations in regional sweat composition in normal human males. *Exp Physiol* 2000; 85(6): 869-875.
8. Tang YM, Wang DG, Li J, et al. Relationships between micronutrient losses in sweat and blood pressure among heat-exposed steelworkers. *Ind Health* 2016; 54(3): 215-223.
9. Jiménez-Mejías ME, Montañó Díaz M, Villalonga J, et al. [Classical heatstroke in Spain. Analysis of a series 78 cases]. *Med Clin (Barc)* 1990; 94(13): 481-486 (abstract).
10. Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med* 1998; 129(3): 173-181.
11. 36<sup>th</sup> International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care* 2016; 20(Suppl 2): 94.
12. Chinevere TD, Kenefick RW, Cheuvront SN, Lukaski HC, Sawka

MN. Effect of heat acclimation on sweat minerals. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(5): 886-891.

13. Hausfater P, Mégarbane B, Fabricatore L, et al. Serum sodium abnormalities during nonexertional heatstroke: incidence and prognostic values. *Am J Emerg Med* 2012; 30(5): 741-748.

14. Deshwal R, Tiwari D, Singh R. Clinical and biochemical characteristics of exceptional heat stroke among paratroopers in Agra, India. *J Assoc Physicians India* 2017; 65(2): 57-61.

15. Rana A, Nabalawi. Renal and electrolyte abnormalities in heat stroke during Hajj. *Saudi J Intern Med* 2011; 1: 33-36.

16. Satirapoj B, Kongthaworn S, Choovichian P, Supasyndh O. Electrolyte disturbances and risk factors of acute kidney injury patients receiving dialysis in exertional heat stroke. *BMC Nephrol* 2016; 17(1): 55.

17. Knochel JP, Beisel WR, Herndon Jr EG, Gerard ES, Barry KG. The renal, cardiovascular, hematologic and serum electrolyte abnormalities of heat stroke. *Am J Med* 1961; 30: 299-309.

18. Tucker LE, Stanford J, Graves B, Swetnam J, Hamburger S, Anwar A. Classical heatstroke: clinical and laboratory assessment. *South Med J* 1985; 78(1): 20-25.

19. Gaffin SL, Hubbard R. Experimental approaches to therapy and prophylaxis for heat stress and heatstroke. *Wilderness Environ Med* 1996; 7(4): 312-334.

20. Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972; 51(7): 1750-1758.

21. Oliveira RA, Sierra APR, Benetti M, et al. Impact of hot environment on fluid and electrolyte imbalance, Renal damage, hemolysis, and immune activation postmarathon. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 9824192.

22. Krapf R, Jaeger P, Hulter HN. Chronic respiratory alkalosis induces renal PTH-resistance, hyperphosphatemia and hypocalcemia in humans. *Kidney Int* 1992; 42(3): 727-734.

23. Elkjaer ML, Kwon TH, Wang W, et al. Altered expression of renal NHE3, TSC, BSC-1, and ENaC subunits in potassium-depleted rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002c; 283(6): F1376-F1388.

## Ερωτήσεις

### 1. Στη θερμοπληξία παρατηρείται:

- α) Υπονατριαιμία;
- β) Υπερνατριαιμία;
- γ) Φυσιολογικό  $\text{Na}^+$ ;
- δ) Μπορεί να εμφανιστούν όλα;

### 2. Η συνηθέστερη διαταραχή του $\text{K}^+$ κατά τη θερμοπληξία είναι:

- α) Η υποκαλιαιμία;
- β) Η υπερκαλιαιμία;
- γ) Δεν είναι συχνές οι διαταραχές του  $\text{K}^+$ ;

### 3. Στη θερμοπληξία παρατηρείται:

- α) Αναπνευστική αλκάλωση;
- β) Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση;
- γ) Μεταβολική οξέωση με αύξηση του χάσματος ανιόντων;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 4. Η υποφωσφαταιμία που συνοδεύει συνήθως τη θερμοπληξία:

- α) Οφείλεται στην υποκαλιαιμία;
- β) Οφείλεται στην υπασβεστιαίμια;
- γ) Οφείλεται στην αναπνευστική αλκάλωση;
- δ) Οφείλεται στη μεταβολική οξέωση;

### 5. Για τις διαταραχές ασβεστίου κατά τη θερμοπληξία ισχύει:

- α) Η υπερασβεστιαίμια είναι η συνηθέστερη;
- β) Η υπασβεστιαίμια είναι η συνηθέστερη;
- γ) Οφείλονται κυρίως στις απώλειες με τον ιδρώτα;
- δ) Πηγαίνουν παράλληλα με τις διαταραχές του μαγνησίου;

## Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. α
- 3. δ
- 4. γ
- 5. β

# Ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές σε ασθενείς με εγκαύματα

*Πελαγία Κρίκη,*

*Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική κλινική  
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Ανατομία - Λειτουργία δέρματος
3. Ταξινόμηση εγκαυμάτων
4. Κυτταρικές αντιδράσεις
5. Συστηματικές αντιδράσεις
6. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
7. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας
8. Θεραπεία
9. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Τα εγκαύματα θεωρούνται από τις καταστροφικές μορφές τραύματος
- Προκαλούν όχι μόνο τοπικές βλάβες στο δέρμα, αλλά αποτελούν μία γενικευμένη συστηματική αντίδραση του οργανισμού
- Τοπικά στις περιοχές του εγκαύματος απελευθερώνονται αγγειοδραστικές ουσίες, που αυξάνουν τη διαπερατότητα των μεμβρανών και μ' αυτό τον τρόπο ύδωρ, ηλεκτρολύτες και πρωτεΐνες εξέρχονται από την κυκλοφορία στο διάμεσο διστό
- Οι διαταραχές των υγρών, ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην απελευθέρωση και την κυκλοφορία αυτών των μεσολαβητών και στη βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων
- Όλες οι διαταραχές σχετίζονται με την έκταση του εγκαύματος και επηρεάζουν τη συνολική έκβαση του ασθενούς

## 1. Εισαγωγή

Έγκαυμα είναι η καταστροφή κυττάρων του δέρματος ή άλλων ιστών από θερμότητα, ρεύμα, τριβή, ακτινοβολία και διάφορους χημικούς ηλεκτρικούς και φυσικούς παράγοντες. Θεωρείται μία από τις κυριότερες και πιο καταστροφικές αιτίες τραυματικής βλάβης, με τοπικές και συστηματικές επιπτώσεις που διαταρράσσουν την ομοιόσταση του οργανισμού, επηρεάζουν

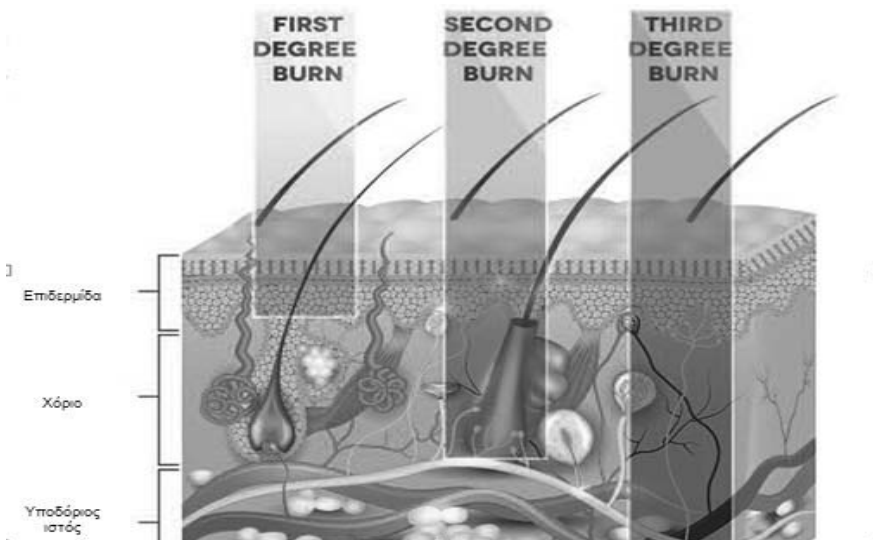
ζοντας ασθενείς όλων των ηλικιών. Στην Αμερική 500.000 ασθενείς χρειάζονται θεραπεία κάθε έτος. Από αυτούς οι 40.000 έχουν ανάγκη νοσηλείας, και μάλιστα οι 30.000 σε ειδικά κέντρα, ενώ καταγράφονται 4,000 θάνατοι ανά έτος. Το κόστος όλων αυτών ξεπερνά το ένα δισεκατομμύριο δολάρια, χωρίς να περιλαμβάνονται έμμεσα κόστη ανικανότητας και ανάγκης αποκατάστασης, με δεδομένο ότι η κατάσταση αυτή συνδυάζεται με σοβαρή νοσηρότητα. Έτσι, οι επιπτώσεις συνιστούν ένα σοβαρό Παγκόσμιο πρόβλημα<sup>(1-3)</sup>.

## 2. Ανατομία - Λειτουργία δέρματος

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού (160 m<sup>2</sup>). Αποτελείται από τρία στρώματα<sup>(4)</sup>:

- Την επιδερμίδα, με πέντε στιβάδες: την κεράτινη, τη διαυγή, την κοκκώδη, την ακανθώδη και τη βασική στιβάδα,
- Το χόριο είναι ένας ινοελαστικός συνδετικός ιστός που περιέχει μυκοπολυσακχαριδική πρωτεΐνη, άλατα και νερό και
- Τον υποδόριο ιστό (Εικ. 1).

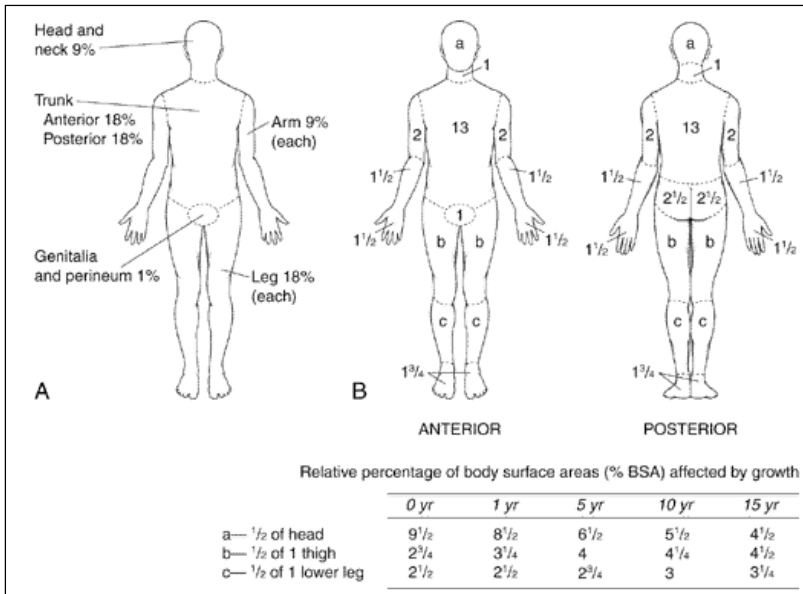
Το δέρμα αποτελεί φραγμό για την είσοδο μικροβίων, ρυθμίζει και μειώνει τις απώλειες ύδατος και ηλεκτρολυτών, συμβάλλει στον έλεγχο της θερμορύθμισης, συμμετέχει στην ανοσοποίηση και συνθέτει βιταμίνη D<sup>(5,6)</sup>.



**Εικόνα 1:** Ανατομία δέρματος, ποιοτική εκτίμηση εγκαύματος

### 3. Ταξινόμηση εγκαυμάτων

Η βαρύτητα ενός εγκαύματος καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση της εγκαυματικής επιφάνειας, η οποία υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας το ποσοστό της επιφάνειας του εγκαύματος με την ολική επιφάνεια του σώματος. Αυτό γίνεται με τον κανόνα του Wallace, αλλιώς, τον κανόνα των 9 ή το Lud Browder Chart<sup>(6-8)</sup> (Εικ. 2).



**Εικόνα 2:** A = ο κανόνας Wallace ή κανόνας των 9· B = Lud Browder Chart

Εξίσου σημαντική είναι η ποιοτική εκτίμηση του εγκαύματος, η οποία βασίζεται στο βάθος της βλάβης. Η παλαιότερη ταξινόμηση των εγκαυμάτων γινόταν με βάση τον χαρακτηρισμό τους ως 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> βαθμού. Σήμερα, τα εγκαύματα διακρίνονται σε επιπόλαια (με βλάβη μόνο της επιδερμίδας), σε αυτά μερικού πάχους (όταν η βλάβη έχει επεκταθεί στο χόριο) και σε εκείνα ολικού πάχους (όταν στη βλάβη συμμετέχουν όλες οι στιβάδες του δέρματος).

Η ποιοτική εκτίμηση του εγκαύματος εξαρτάται από τη θερμοκρασία (σε περίπτωση θερμικού εγκαύματος), το είδος του παράγοντα που το προκάλεσε, καθώς και τον χρόνο επαφής με αυτόν<sup>(5,8)</sup>. Επισημαίνεται ότι η τελική κατάταξη απαιτεί ορισμένες ημέρες, επειδή τα εγκαύματα εξελίσσονται<sup>(8)</sup>,



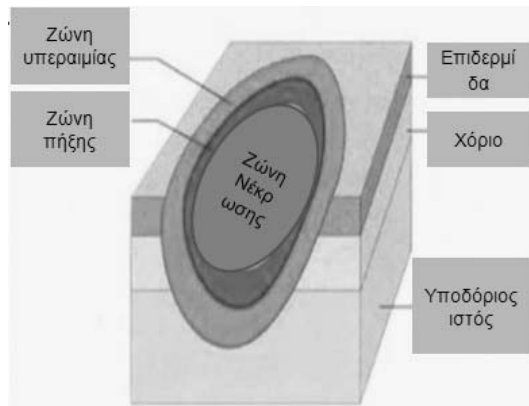
καθώς η εγκαυματική βλάβη είναι μία δυναμική διαδικασία που διαρκεί περίπου 3 ημέρες.

Στο έγκαυμα πυροδοτείται τοπικά μία φλεγμονώδης αντίδραση με 3 ζώνες βλάβης<sup>(6,9,10)</sup>:

**Ζώνη νέκρωσης** Αφορά στον ιστό που καταστράφηκε τη στιγμή της βλάβης η συγκεκριμένη βλάβη και είναι μη αναστρέψιμη λόγω πήξης των πρωτεϊνών.

**Ζώνη ισχαιμίας** Αυτή περιτριγυρίζει την προηγούμενη ιστός είναι οριακά βιώσιμος, με την προϋπόθεση ότι βελτιώνεται η αιμάτωση, σε περίπτωση, όμως ανεπαρκούς αιμάτωσης, υποξυγοναιμίας οιδήματος και λοίμωξης, η ζώνη ισχαιμίας εξελίσσεται σε νεκρωτική εστία, γεγονός που σημαίνει ότι το έγκαυμα εξελίσσεται σε έκταση και σε βάθος.

**Ζώνη υπεραιμίας** Αυτή περιβάλλει την προηγούμενη και εμφανίζει ικανοποιητική αιμάτωση (Εικ. 3).



**Εικόνα 3:** Ζώνες βλάβης στο έγκαυμα

Η εγκαυματική βλάβη είναι ταυτόχρονα ένα συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο με πολλαπλές βιοχημικές παραμέτρους δυσλειτουργίας και διαταραχές, τόσο σε κυτταρικό επίπεδο, όσο και συστηματικές<sup>(11)</sup>.

Οι τρεις κύριοι μηχανισμοί βλάβης είναι<sup>(12,13)</sup>:

- η θρόμβωση των αγγείων λόγω τραυματικής βλάβης,
- η αύξηση των μεσολαβητών φλεγμονής (ισταμίνη, προσταγλανδίνες και νιτρικό οξύ), ουσιών που αυξάνουν την τριχοειδική διαπερατότητα και
- η αύξηση ποικίλων προαποπτωτικών παραγόντων.

#### 4. Κυτταρικές αντιδράσεις

Η προσβολή των ιστών οδηγεί σε φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτή η τοπική φλεγμονή είναι στην ουσία η πρώτη γραμμή άμυνας, με την απελευθέρωση μεσολαβητών, όπως κινίνες, μεσολαβητές του αραχιδονικού οξέος, NO, ROS. Η απάντηση είναι διφασική.

Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεσολαβητών με προφλεγμονώδεις ιδιότητες. Κυρίαρχο ρόλο εδώ διαδραματίζουν τα μακροφάγα, τα οποία επάγουν την έκκριση TNF-α και IL-6. Η αύξησή τους γίνεται διαμέσου του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB και εξαρτάται από τον βαθμό και την έκταση του εγκαύματος<sup>(12,14)</sup>.

Παράλληλα με την αύξηση των κυτοκινών, αυξάνεται επίσης το οξειδωτικό στρες και παράγονται προϊόντα όπως το ανιόν του υπεροξειδίου και η περοξυνιτρίνη<sup>(15)</sup>. Αν το έγκαυμα έχει έκταση μεγαλύτερη από το 25% της συνολικής επιφάνειας του σώματος (25% TBSA), αγγειοδραστικές ουσίες όπως η ισταμίνη και οι προσταγλανδίνες αυξάνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών<sup>(16)</sup>. Επιπλέον, η απελευθέρωση των κυτοκινών ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα, που εκκρίνουν μόρια προσκόλλησης (όπως ICAM/VCAM) της λευκής σειράς στα τριχοειδή αυτά, από τα πρώτα κιάλας λεπτά, συγκεντρώνονται εκεί, με στόχο την κάθαρση των στοιχείων που αποτελούν «συντρίμια» (derbis), την καταπολέμηση των βακτηριδίων και την επούλωση.

Στη φάση αυτή και διαμέσου όλων αυτών των μεσολαβητών προάγεται η φλεγμονή και η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση-SIRS, ενώ μειώνεται η άμυνα και ο οργανισμός οδηγείται σε ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Για την κατάσταση αυτή ευθύνεται επίσης, τόσο η αύξηση των προαποπτωτικών παραγόντων Bax, Bcl-1, όσο και η αύξηση των κασπασών.

Η δεύτερη φάση χαρακτηρίζεται από παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων<sup>(17)</sup> κυρίαρχο ρόλο στη φάση αυτή αναλαμβάνουν τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα με τρεις κύριους μεταβολήτες, την IL-4, την IL-10 και τον TGF.

#### 5. Συστηματικές αντιδράσεις

Τα εγκαύματα προκαλούν αντίδραση που επηρεάζει όλα τα όργανα<sup>(18)</sup>. Όταν το έγκαυμα ξεπερνά το 20% της συνολικής επιφάνειας του σώματος, οι κυτοκίνες και οι άλλες μεσολαβητικές ουσίες απελευθερώνονται στη συστηματική κυκλοφορία, πυροδοτώντας έναν καταιγισμό αντιδράσεων,

γεγονός που οδηγεί στη βλάβη ή/και στην ανεπάρκεια πολλών οργάνων<sup>(12)</sup>.

Και στην περίπτωση αυτή παρατηρούνται δύο φάσεις<sup>(17,19)</sup>. Η πρώτη ονομάζεται υποδυναμική ή φάση της άμπωτης. Διαρκεί από 24-72 ώρες και το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, οι μετακινήσεις όγκων υγρών και ηλεκτρολυτών, καθώς και η ενδαγγειακή ένδεια με παράλληλο οίδημα<sup>(12,19,20)</sup>. Η απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών είναι η αιτία της διαταραχής της ακεραιότητας των τριχοειδών αγγείων, η οποία οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα<sup>(18)</sup>. Οι συνδέσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων χαλαρώνουν και επιπλέον, υπάρχει διαταραχή του φραγμού. Στην ουσία, αντιμετωπίζεται μία παράπλευρη αλλά και αναπόφευκτη επίπτωση στην προσπάθεια άμυνας του οργανισμού. Έτσι, σε λίγα λεπτά έως ώρες, ύδωρ, αλβουμίνη και ηλεκτρολύτες απομακρύνονται από τα αγγεία προς το διάμεσο χώρο. Υπολογίζεται ότι, σε έγκαιμα που φτάνει το 40% της συνολικής επιφάνειας του σώματος, το 50% του πλάσματος χάνεται σε 2-3 ώρες<sup>(21)</sup>. Η ανακατανομή αυτή των υγρών καθώς και η έναρξη του σχηματισμού οιδήματος επηρεάζονται επίσης από την αγγειοδιαστολή που προκαλείται εξαιτίας της αύξησης του NO και της βραδυκινίνης, τα οποία με τη σειρά τους επιδεινώνουν την ενδοθηλιακή βλάβη. Όπως έχει φανεί από διάφορα πειραματικά μοντέλα, πρόκειται για ένα φαινόμενο που αγγίζει τη μέγιστη δράση του και στη συνέχεια μειώνεται εκθετικά με βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, ακόμη και αν το οίδημα εξακολουθεί να υφίσταται.

Η έξοδος των πρωτεϊνών στο διάμεσο χώρο οδηγεί σε μείωση της κολλοειδωσμητικής πίεσης ενδαγγειακά. Από την άλλη, η αύξηση της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών στο διάμεσο ιστό, σε συνδυασμό με τη μετουσίωση των ινών του κολλαγόνου στην περιοχή, επιδεινώνουν το οίδημα, διαταράσσοντας τη διαφορά ανάμεσα στην υδροστατική και στην ωσμωτική πίεση και επομένως, δημιουργώντας μία αρνητική διαφορά πίεσης, η οποία ευνοεί την περαιτέρω εξαγγείωση υγρών<sup>(5,17,22)</sup>.

Η απάντηση του οργανισμού στην ενδαγγειακή ένδεια και στην υποάρδευση των ιστών είναι τυπική: ενεργοποιείται το συμπαθητικό και εκκρίνονται κατεχολαμίνες, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας και των περιφερικών αντιστάσεων. Επίσης, παράγεται αγγειοτενσίνη-II (AG-II), γεγονός που επιδεινώνει τη μειωμένη αιμάτωση και προκαλεί έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης. Η ορμόνη αυτή αυξάνεται έως και 50 φορές<sup>(3)</sup> και επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα την τρίτη ημέρα. Η ανεπαρκής αιμάτωση οδηγεί σε διαταραχή οξυγόνωσης, αναερόβιο μετα-

βολισμό, περαιτέρω απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου<sup>(5,11,23)</sup>.

Εκτός από τα παραπάνω, η παραγωγή όλων αυτών των μεσολαβητών προκαλεί επίσης διαταραχή της μεμβράνης, με διαταραχή της δραστηριότητας της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ . Συγκεκριμένα, νάτριο εισέρχεται στα κύτταρα, οδηγώντας σε κυτταρικό οίδημα, μειωμένο διαμεμβρανικό δυναμικό και έξοδο ιόντων  $\text{H}^+$  και  $\text{K}^+$ . Τέλος, η πρώτη αυτή υποδυναμική φάση χαρακτηρίζεται από μείωση της καρδιακής παροχής, η οποία, εκτός από την υπογκαιμία, οφείλεται και στη μειωμένη συσταλτικότητα λόγω της δράσης του  $\text{TNF-}\alpha^{(2,3)}$ .

Η δεύτερη φάση είναι υπερδυναμική-υπερκαταβολική· αρχίζει μετά από 72 ώρες από τη βλάβη. Σ' αυτή, η ακεραιότητα της μεμβράνης των τριχοειδών επανέρχεται σταδιακά και έτσι μειώνεται η μετακίνηση πρωτεϊνών προς τον διάμεσο ιστό. Ωστόσο η ανακατανομή ύδατος εξακολουθεί να συμβαίνει, εξαιτίας της απώλειας της κολλοειδωσμητικής πίεσης<sup>(5,24)</sup>. Η φάση χαρακτηρίζεται από αυξημένη καρδιακή συχνότητα (160-170%), μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις, αυξημένο όγκο παλμού και αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου. Επίσης, κυριαρχεί η υπερδυναμική κυκλοφορία με αύξηση των κατεχολαμινών, της κορτιζόλης και θυροξίνης, λόγω του στρες. Τα παραπάνω οδηγούν σε γλυκογονόλυση, νεογλυκογένεση, πρωτεόλυση, λιπόλυση και αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο μεταβολισμός είναι 3πλάσιος του βασικού και οι ανάγκες ξεπερνούν τις 4.000 kcal<sup>(2,3)</sup>, οι οποίες μπορεί να υπολογιστούν από τον τύπο<sup>(25)</sup>:

$$25 \text{ Kcal/kg} + 40 \text{ Kcal} \times \% \text{ TBSA}$$

*Υπολογισμός ημερήσιων θερμιδικών αναγκών*

Επισημαίνεται, τέλος, ότι η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένη ανοσοκαταστολή και λοιμώξεις.

## 6. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

Και στις δύο φάσεις που περιγράφηκαν παραπάνω, παράλληλα με τις μεταβολές του όγκου, συνυπάρχουν ηλεκτρολυτικές και οξεοβασικές διαταραχές. Όταν τα εγκαύματα έχουν έκταση >15% TBSA, οι διαταραχές αυτές σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα<sup>(26)</sup>. Η σωστή προσέγγιση έχει να κάνει με 3 περιόδους<sup>(27)</sup>:

*Αρχική περίοδος* Έως 36 ώρες από τη βλάβη: χαρακτηριστικές διαταραχές εδώ είναι η υπονατρίαμια και η υπερκαλιαιμία.

*Άμεσα μετά την αρχική περίοδο* Από 36 ώρες έως και 6 μέρες: παρατηρούνται υπερνατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια, υπομαγνησισαίμια και υποφωσφαταιμία.

*Υπερκαταβολική περίοδος* Παρατηρούνται διάφορες διαταραχές ανάλογα με τους χειρισμούς που προηγήθηκαν στις παραπάνω περιόδους.

**Αρχική περίοδος** Υπονατρίαμια ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$ ): η μείωση του εξωκυττάριου νατρίου οφείλεται σε μετακινήσεις του ιόντος, τόσο στο διάμεσο χώρο, όσο και ενδοκυττάρια, εξαιτίας της διαταραχής της  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$ . Η κυριότερη μετακίνηση παρατηρείται κατά τις πρώτες ώρες. Στην ουσία, πρόκειται για ανακατανομή νατρίου, η οποία προκαλεί σύνδρομο έλλειψής του<sup>(28)</sup>. Ο κίνδυνος της υπονατρίαμιας αυξάνεται ανάλογα με την επιφάνεια του εγκαύματος και τη χρήση υγρών χωρίς ηλεκτρολύτες<sup>(16)</sup>. Αντίθετα, με τη χρήση επιθεμάτων μπορεί να μειωθεί, διαμέσου της μείωσης των απωλειών. Το έλλειμμα νατρίου υπολογίζεται με τον τύπο  $(140 - \text{Na}^+) \times 0,6 \times \text{BΣ}$  η αναπλήρωση γίνεται με Ringer lactate ή με N/S. Αν χρησιμοποιηθούν υπέρτονα διαλύματα, η συγκέντρωση του νατρίου σ' αυτά δεν πρέπει να ξεπερνά τα 160 mEq/L, ενώ η διόρθωση δεν πρέπει να γίνεται με ρυθμό μεγαλύτερο από 1,5 mEq/L/ώρα.

Τυπικά η υπερκαλιαιμία ανήκει στις επιπλοκές των εγκαυμάτων. Η αιτιολογία της ηλεκτρολυτικής αυτής διαταραχής είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να εμπλέκει:

- καταστροφή ιστού και κυτταρική λύση,
- αιμόλυση που οφείλεται σε διαταραχή της μορφολογίας των κυττάρων λόγω αιμοσυμπύκνωσης,
- μεταβολική οξέωση,
- ραβδομύλυση (σε ηλεκτρικά εγκαύματα) και
- χρήση σουκινυλοχολίνης: το φάρμακο δρα στις συνάψεις ως αγωνιστής των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Ο τραυματισμός επιφέρει αύξηση της λειτουργίας των υποδοχέων. Έτσι, προκύπτει αποπώλωση των μεμβρανών, με αποτέλεσμα να εισέρχονται στο κύτταρο ιόντα νατρίου και ασβεστίου και να εξέρχονται από αυτό ιόντα καλίου. Μάλιστα, υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης και στη βαρύτητα της υπερκαλιαιμίας μετά τη χρήση του φαρμάκου<sup>(29)</sup>.

**Δεύτερη περίοδος** Πρόκειται στην ουσία για την περίοδο μετάβασης από το shock στην υπερκαταβολική φάση. Σ' αυτή την περίοδο ο στόχος είναι η αποκατάσταση των απωλειών. Οι κύριες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που παρατηρούνται είναι η υπερνατριαιμία, η υποκαλιαιμία, η υπασβεστιαίμια, η υπομαγνησισαιμία και η υποφωσφαταιμία.

Η υπερνατριαιμία είναι κυρίως ένδειξη αφυδάτωσης. Οι Warden και συν. κατέγραψαν 411 ασθενείς με εγκαύματα >20% TBSA. Υπερνατριαιμία διαπιστώθηκε στο 51% των ασθενών, η οποία οφειλόταν, είτε στη μη σωστή αναπλήρωση υγρών, είτε σε ωσμωτική διούρηση από γλυκοζουρία-καθώς οι ασθενείς έχουν διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη-, είτε σε σήψη που επιδεινώνει την απώλεια υγρών<sup>(30)</sup>. Οι συνολικές απώλειες ύδατος μπορεί να ξεπερνούν τα 8 L, δεδομένου ότι η καταστροφή του δέρματος προκαλεί λύση του φραγμού, ενώ, εκτός από την ανακατανομή, υπάρχουν επίσης αυξημένες διαδερμικές απώλειες. Μία αδρή εκτίμηση των απωλειών αυτών σε ml/ώρα μπορεί να γίνει με τον τύπο  $25 + \% \text{TBSA} \times \text{BSA}$ , ή υπολογίζοντας  $40 \text{ ml}/\% \text{TBSA}$ <sup>(31)</sup>. Ωστόσο, στην εμφάνιση της διαταραχής, μπορεί να συμμετέχει η χρήση υπέρτονων διαλυμάτων, η μετακίνηση νατρίου από τον ενδοκυττάριο χώρο, αλλά και η κατακράτηση από τα ούρα, εξαιτίας της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αλδοστερόνης. Θεραπευτικά συστήνεται η χρήση υπότονων διαλυμάτων.

Η υποκαλιαιμία εμφανίζεται μετά τις 18 ώρες και οφείλεται στις αυξημένες απώλειες από την ενεργοποίηση της αλδοστερόνης, στην ενδοκυττάρια μετακίνηση από την αποκατάσταση της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ , αλλά και στη συνυπάρχουσα υπομαγνησισαιμία. Το έλλειμμα καλίου υπολογίζεται από τον τύπο:  $0,4 \times \text{BΣ} \times (3,5\text{-K}^+)$ . Προκειμένου να προληφθεί η διαταραχή, το έλλειμμα πρέπει να αναπληρώνεται με χορήγηση 20–30 mEq/L στους υπότονους ορούς και ταυτόχρονα πρέπει να διορθώνεται η υπομαγνησισαιμία και η αλκάλωση.

Η υπασβεστιαίμια εμφανίζεται μετά τις 48 ώρες και κυρίως μετά την 4<sup>η</sup> ημέρα, σε ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα επιφάνειας >30%<sup>(27)</sup>. Οφείλεται σε εγκλωβισμό του ιόντος στους ιστούς, καθώς και σε αυξημένες απώλειες. Εξαιτίας της συνυπάρχουσας υπαλβουμιναιμίας, συστήνεται η παρακολούθηση να γίνεται διαμέσου ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$ , ενώ η διόρθωση επιβάλλεται στην περίπτωση που εμφανιστεί τετανία, σε συνυπάρχουσα υπόταση ή αν το ιονισμένο  $\text{Ca}^{2+}$  είναι <3,5 mEq/L.

Η υπομαγνησισαιμία επίσης εμφανίζεται μετά τις 48 ώρες και συνυπάρ-

χει με την υπασβεστιαίμια και την υποκαλιαιμία. Όταν είναι σοβαρή (<1,5 mEq/L), συστήνεται η συνεχής έγχυση<sup>(27)</sup>.

Η υποφωσφαταιμία, από την άλλη, εμφανίζεται μετά το τρίτο 24ωρο. Τα συνήθη επίπεδα είναι <2,5 mg/dl, ωστόσο σπάνια μπορεί να είναι <1 mg/dl<sup>(16,27)</sup>. Η κυριότερη αιτία είναι η χρήση υδατανθράκων και η παρεντερική διατροφή. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να οδηγούν στην υποφωσφαταιμία είναι επίσης η κινητοποίηση του οιδήματος, η συνυπάρχουσα αναπνευστική αλκάλωση και οι αυξημένες απώλειες. Επισημαίνεται ότι στην υποφωσφαταιμία επιδεινώνεται η υποξία, εξαιτίας του μειωμένου σχηματισμού ATP.

**Τρίτη περίοδος** Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές της τρίτης περιόδου, η οποία είναι υπερκαταβολική, ποικίλλουν ανάλογα με τις διορθωτικές κινήσεις που έχουν προηγηθεί. Από τις ηλεκτρολυτικές αυτές διαταραχές, οι διαταραχές του νατρίου θεωρούνται και στους εγκαυματίες όπως και στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς παράγοντας κινδύνου<sup>(32)</sup>.

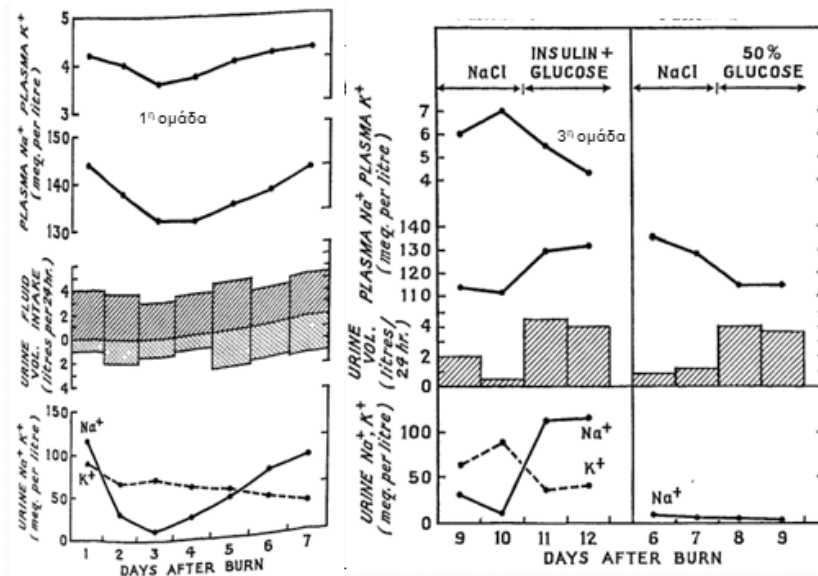
Οι Sen και συν. (2017)<sup>(33)</sup>, παρουσίασαν τα χαρακτηριστικά 212 ασθενών με εγκαύματα >15% TBSA, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2010-2014. Όλοι αντιμετώπιστηκαν με L/R ή N/S, σύμφωνα με τη φόρμουλα Parkland. Ανάλογα με την επιβίωση, οι ασθενείς διακρίθηκαν σε 2 ομάδες (Εικ. 4). Τα ευρήματα επιβεβαίωσαν ότι η διακύμανση του νατρίου ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στους ασθενείς με εγκαύματα.

	Ασθενείς που απεβίωσαν	Ασθενείς που επέζησαν
Ηλικία	59	42
Επιφάνεια εγκαύματος	50	29
Μηχανική υποστήριξη	17	1
ONB	72%	9,2%
Na <sup>+</sup>	138	132
Διακύμανση Na <sup>+</sup> (0-5 μέρες)	10 ± 5	7,8 ± 3
Διακύμανση Na <sup>+</sup> (6-10μέρες)	6 ± 2,7	4 ± 2,5

**Εικόνα 4:** Χαρακτηριστικά ασθενών με σοβαρά εγκαύματα ανάλογα με την επιβίωση<sup>(33)</sup>

Οι Hinton και συν. διέκριναν 64 ασθενείς με TBSA>15% σε τέσσερις ομάδες, ανάλογα με τη διακύμανση του νατρίου<sup>(34)</sup>. Η πρώτη ομάδα ήταν 14 ασθενείς με εγκαύματα έκτασης 15-26% TBSA. Στην ομάδα αυτή αρχικά παρατηρήθηκε κατακράτηση νατρίου και στη συνέχεια μετά την 5<sup>η</sup> μέρα εγκαταστάθηκε νατριούρηση με παράλληλη μείωση του καλίου στα

ούρα. Στη δεύτερη ομάδα (13 ασθενείς) με εγκαύματα έως 65% TBSA, η κατακράτηση νατρίου επέμεινε και επανήλθε. Η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$  στο πλάσμα παρέμεινε σε επίπεδα  $<130 \text{ mEq/L}$  παρά τις χορηγήσεις. Οι ασθενείς παρέμειναν με θετικό ισοζύγιο νατρίου και παράλληλα με υπερκαλιαιμία. Παρόμοια ήταν τα χαρακτηριστικά στην τρίτη ομάδα (28 ασθενείς με εγκαύματα έως 65% TBSA). Στην ομάδα όμως αυτή μία εβδομάδα μετά τις χορηγήσεις και εφόσον οι ασθενείς παρέμειναν με θετικό ισοζύγιο, διεκόπη η χορήγηση  $\text{NaCl}$  και έγινε έναρξη γλυκόζης και ινσουλίνης. Παρατηρήθηκε αύξηση της νατριούρησης και μείωση της απέκκρισης καλίου στα ούρα. Όταν χορηγήθηκε μόνο γλυκόζη, δεν υπήρξε καμία επίδραση στη νατριούρηση. Η 4<sup>η</sup> ομάδα περιλάμβανε 9 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε μόνο γλυκόζη και ινσουλίνη και έτσι παρατηρήθηκε κατακράτηση νατρίου στα ούρα και αυξημένη απέκκριση καλίου (Εικ. 5).



**Εικόνα 5:** Μεταβολές στη νατριούρηση και την απέκκριση καλίου σε ασθενείς με σοβαρή εγκαυματική νόσο<sup>(34)</sup>

## 7. Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

Η μεταβολική οξέωση είναι η κυριότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας και μάλιστα συσχετίζεται με την έκταση του TBSA<sup>(35)</sup>. Κλινικά δεδομένα και πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι στο έγκαυμα η υπογκαιμία



ακολουθείται από υποξία και οξέωση<sup>(34)</sup>. Ο Peaston παρακολούθησε 14 ασθενείς με εγκαύματα >15% TBSA. Δώδεκα από αυτούς εμφάνισαν έλκεισμα βάσης, οι περισσότεροι άμεσα ή κατά τις πρώτες ώρες εισαγωγής. Στην πρώιμη φάση του εγκαύματος, η μεταβολική οξέωση οφείλεται στη μαζική καταστροφή κυττάρων και στην απελευθέρωση οξέων. Η κυτταρική υποξία λόγω της υπογκαιμίας και της μυοκαρδιακής καταστολής, οδηγεί στον αναερόβιο μεταβολισμό γλυκόζης και στην αυξημένη παραγωγή γαλακτικών<sup>(36)</sup>. Με δεδομένο ότι σε σοβαρά εγκαύματα ο βασικός μεταβολισμός αυξάνεται, παρατηρείται επίσης αγγειοσύσπαση, αιμοσυμπύκνωση και συνάθροιση αιμοπεταλίων και ερυθρών, τα οποία μειώνουν την ικανότητα διάχυσης του οξυγόνου και επιδεινώνουν την οξέωση. Η τελευταία μπορεί να είναι αποτέλεσμα και της σήψης ή της οξείας νεφρικής βλάβης, ενώ επιδεινώνεται σε περίπτωση που χορηγείται αυξημένος όγκος N/S, γι' αυτό προτιμάται η χορήγηση κρυσταλλοειδών τύπου L/R. Επισημαίνεται ωστόσο ότι είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας και συσχετίζεται με τη συνολική επιφάνεια του εγκαύματος-μάλιστα η συσχέτιση είναι γραμμική σε εγκαύματα >39% TBSA.

Η αναπνευστική αλκάλωση εμφανίζεται εξαιτίας του υπεραερισμού από τον τραυματισμό και επιδεινώνεται με τη χρήση του sulfamyon ως τοπικού αντιμικροβιακού παράγοντα. Ο παράγοντας αυτός αναστέλλει την καρβονική ανυδράση και προκαλεί απώλεια διπτανθρακικών, που ευθύνεται για τη μετάβαση από την αναπνευστική αλκάλωση σε οξέωση και σε μικτές διαταραχές<sup>(16)</sup>.

Σε περιπτώσεις σοβαρής υποκαλαιμίας ή εμέτων συνυπάρχει και μεταβολική αλκάλωση.

Στις μικτές διαταραχές μπορεί να συγκαταλέγεται επίσης η αναπνευστική οξέωση στην περίπτωση εισπνευστικού εγκαύματος λόγω έκθεσης σε καπνό, σε τοξικά αέρια και σε συστατικά των υλικών καύσης. Η προσβολή του αναπνευστικού γίνεται με δημιουργία οιδήματος στο βλεννογόνο και παρεπόμενη βλάβη του ενδοθηλίου, αλλά και λόγω διαταραχών αερισμού αιμάτωσης και εμφάνισης ARDS. Σε περίπτωση δηλητηρίασης με CO, αυτό ανταγωνίζεται το οξυγόνο και συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη με συγγένεια 250 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι το οξυγόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επέρχεται ιστική υποξία. Στην περίπτωση αυτή θα προκύπτει φυσιολογική μερική πίεση οξυγόνου, αλλά χαμηλό κορεσμό της Hb σε O<sub>2</sub>. Επιπλέον, μπορεί να υπάρξει δηλητηρίαση με κυανιούχα, η οποία προκύπτει από την καύση φυσικών υλικών (ξύλο, μαλλί κ.ά), αλλά και συνθετικών ουσιών

όπως νάυλον. Τα κυανιούχα δεσμεύουν την οξειδάση του κυτοχρώματος και παρεμποδίζουν την πρόσληψη οξυγόνου σε κυτταρικό επίπεδο. Έτσι, παρατηρείται φυσιολογική μερική πίεση οξυγόνου και κορεσμός. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή προκύπτει αυξημένη παραγωγή γαλακτικών λόγω μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας<sup>(6)</sup>.

## 8. Θεραπεία

Γίνεται λοιπόν εμφανές ότι ο ασθενής με εγκαύματα, αποτελεί ιδιαίτερη περίπτωση, με αυξημένες απαιτήσεις αντιμετώπισης, μεταβολικό στρες και επιπλοκές. Στόχος της αγωγής είναι να διακοπεί ο καταγισμός των φλεγμονωδών ουσιών και να προληφθεί η σήψη<sup>(37)</sup>.

Απαραίτητη θεωρείται η σταθεροποίηση της αναπνευστικής οδού και της κυκλοφορίας, η ταξινόμηση του εγκαύματος, ο έλεγχος του πόνου και η τοπική περιποίηση. Με την έγκαιρη και σωστή ενυδάτωση (αν το έγκαυμα ξεπερνά το 20% του TBSA), θεωρείται ότι αποφεύγεται η εξέλιξη, δεν νεκρώνεται η ζώνη στάσης, επαναστρέφει το shock και αυξάνει η επιβίωση<sup>(8,38)</sup>.

Υπάρχουν διάφορες φόρμουλες για τον υπολογισμό του όγκου των υγρών (Εικ. 6), ωστόσο-σε όλες ο τελικός όγκος των χορηγήσεων εξαρτάται από το βάρος σώματος και τη συνολική επιφάνεια του εγκαύματος<sup>(20,37,39)</sup>.

Φόρμουλα	Όγκος χορηγήσεων / τύπος διαλυμάτων	
<b>Parkland</b>	1 <sup>ο</sup> 24ωρο: 4 ml/kgΣΒ/% TBSA L/R 2 <sup>ο</sup> 24ωρο: κολλοειδή 20-60% του όγκου πλάσματος + διαλύματα γλυκόζης. Όχι κρυσταλλοειδή	50% το πρώτο 8ωρο 50% τις επόμενες 16 ώρες
<b>Modified Parkland</b>	1 <sup>ο</sup> 24ωρο: 4 ml/kgΣΒ/%TBSA L/R 2 <sup>ο</sup> 24ωρο: αλβουμίνη 5% 0,3-1 ml/kgΣΒ/%TBSA/16 την ώρα	
<b>Brooke</b>	1 <sup>ο</sup> 24ωρο: RL 1,5 ml/kgΣΒ/%TBSA + κολλοειδή 0,5 ml/kgΣΒ/%TBSA + 2000 ml Glu σε ύδωρ 2 <sup>ο</sup> 24ωρο: RL 0,5 ml/kgΣΒ/%TBSA + κολλοειδή 0,25 ml/kgΣΒ/%TBSA + τον ίδιο αθροιστικά όγκο σε Glu σε ύδωρ	
<b>Modified Brooke</b>	1 <sup>ο</sup> 24ωρο: RL 2 ml/kgΣΒ/%TBSA χωρίς κολλοειδή 2 <sup>ο</sup> 24ωρο: κολλοειδή 0,3-0,5 ml/kgΣΒ/%TBSA, οι υπόλοιπες ανάγκες ύδωρ και γλυκόζη όχι κρυσταλλοειδή	
<b>ROT</b> Κανόνας των 10	% TBSA × 10 σε ml/ώρα Av > 80 kgΣΒ για κάθε 10 kg + 100 ml/ώρα	Πιο απλή προσέγγιση

**Εικόνα 6:** Τρεις από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες φόρμουλες για την αρχική χορήγηση υγρών σε ασθενείς με εγκαύματα >15% TBSA (Glu=γλυκόζη)

Όλες οι φόρμουλες είναι αποτέλεσμα των διευκρινίσεων στη φυσιολογία της μετακίνησης υγρών μετά από σοβαρό έγκαυμα, καθώς αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το υγρό στα οιδήματα δεν διαφέρει από το πλάσμα στη συγκέντρωση νατρίου και καλίου: ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού μειώνεται κατά 40%, του πλάσματος κατά 25% και των ερυθρών κατά 10%, αν το έγκαυμα ξεπερνά το 40% της συνολικής επιφάνειας του σώματος<sup>(40)</sup>.

Όσο αφορά στην επιλογή των υγρών, τουλάχιστον κατά το πρώτο 24ωρο, προτιμώνται ισότονα κρυσταλλοειδή και μάλιστα το *Ringer Lactate*, καθώς η χορήγηση μεγάλου όγκου φυσιολογικού ορού μπορεί να οδηγήσει σε υπερχλωραιμική οξέωση<sup>(13,41)</sup>. Η χρήση υπέρτονων διαλυμάτων μπορεί να αποκαταστήσει τη μειωμένη οσμωτικότητα, ωστόσο υπάρχει ο κίνδυνος υπερνατριαιμίας και οξείας νεφρικής βλάβης. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι η προσεκτική χρήση μπορεί να μειώσει τις ανάγκες χορηγήσεων. Οι Oda και συν.<sup>(42)</sup> τυχαίοποίησαν 36 ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα (>40% TBSA) σε RL και υπέρτονο Lactate. Στην ομάδα των κρυσταλλοειδών, το 50% των ασθενών εμφάνισε σύνδρομο διαμερίσματος, ενώ στην άλλη ομάδα οι ανάγκες σε όγκο ήταν μικρότερες και μόλις το 14% των ασθενών παρουσίασε την ίδια επιπλοκή. Πάντως, όταν χρησιμοποιούνται υπέρτονα, η συγκέντρωση του νατρίου στο διάλυμα δεν πρέπει να ξεπερνά τα 160 mEq/L.

Κολλοειδή συνήθως αποφεύγονται το πρώτο 24ωρο ή τουλάχιστον τις πρώτες 8 ώρες, επειδή η συνεχής εξαγγείωσή τους δεν τους επιτρέπει να διατηρήσουν τον όγκο του πλάσματος και επιδεινώνει το σχηματισμό οιδήματος. Η χορήγηση αλβουμίνης κατά τις επόμενες ώρες μπορεί να κριθεί απαραίτητη εξαιτίας του οιδήματος, καθώς και της ανάγκης για χορήγηση διπλάσιου όγκου υγρών σε σχέση με τον υπολογιζόμενο, με σκοπό τη διατήρηση της καρδιαγγειακής σταθερότητας<sup>(41)</sup>. Η ποσότητα της απαραίτητης αλβουμίνης εξαρτάται από την έκταση του εγκαύματος (Εικ. 7)<sup>(43)</sup>.

Έκταση εγκαύματος	Ανάγκες χορήγησης αλβουμίνης
Έως 30%	0
30-50%	0,3 ml/kgΣΒ/TBSA
50-69%	0,4 ml/kgΣΒ/TBSA
70-100%	0,5 ml/kgΣΒ/TBSA

**Εικόνα 7:** Ανάγκες χορήγησης αλβουμίνης με βάση την έκταση του εγκαύματος

Μετά τις πρώτες 24 ώρες, οι ανάγκες μειώνονται στο 50%, ενώ μετά το τρίτο 24ωρο, το οίδημα επαναροφάται και οι χορηγήσεις πρέπει να μειώνονται ακόμη περισσότερο<sup>(2,3)</sup>. Είναι απαραίτητο, επίσης, να χορηγούνται οι ανάγκες σε θερμίδες και σε πρωτεΐνες, εφόσον οι ασθενείς μπορεί να χάσουν το 25% του σωματικού τους βάρους μέσα σε 3 εβδομάδες<sup>(44)</sup>. Οι ημερήσιες ανάγκες σε υδατάνθρακες υπολογίζονται ως 2 gr/kg, σε πρωτεΐνες 1,5-2 gr/kg και οι θερμίδες με τον τύπο:

$$25 \text{ Kcal/kg} + 40 \text{ Kcal} \times \% \text{ TBSA}$$

Το ποια φόρμουλα θα χρησιμοποιηθεί εξαρτάται από το εκάστοτε κέντρο. Ωστόσο φαίνεται ότι η πλειοψηφία (70%), χρησιμοποιεί τη φόρμουλα Parkland<sup>(45)</sup>.

Την τελευταία 10ετία, αρκετά κέντρα αναφέρουν ότι η χορήγηση μεγάλου όγκου υγρών, όπως αυτός τυχόν υπολογίζεται με βάση τις διάφορες φόρμουλες, οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα, η οποία συνδέεται με μία σειρά επιπλοκών, που σχετίζονται με υπερυδάτωση, όπως πνευμονικό οίδημα, ARDS, αυξημένη ενδοκοιλιακή υπέρταση, σύνδρομο διαμερίσματος<sup>(46)</sup>. Το σύνδρομο αυτό επηρεάζει πολλά όργανα, επιδεινώνει την αιμάτωση του εντέρου, του ήπατος και των νεφρών και μειώνει την πνευμονική ενδοτικότητα, επηρεάζοντας την καρδιακή λειτουργία<sup>(12,47)</sup>. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται, όταν η έκταση του εγκαύματος ξεπερνά το 50% της συνολικής επιφάνειας του σώματος ή όταν χορηγείται μεγάλος όγκος υγρών με ροή μεγαλύτερη από 250 ml/ώρα<sup>(48)</sup>. Το φαινόμενο περιγράφηκε από τον Pruitt ως «fluid creep»<sup>(49)</sup>. Ουσιαστικά πρόκειται για υπερβολικό οίδημα, το οποίο αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών.

Σε μία προσπάθεια να μειωθεί το φαινόμενο, προτείνεται:

- χρήση κολλοειδών στο τέλος του πρώτου 24ώρου<sup>(50)</sup> και
- χρήση κολλοειδών ακόμη και μετά τις πρώτες 12 ώρες, αν οι ανάγκες ξεπερνούν τα 120 ml/ώρα N/S, με σκοπό τη διατήρηση της καρδιαγγειακής σταθερότητας.

Το ίδιο συμπέρασμα προκύπτει επίσης από μετανάλυση που έδειξε ότι με τη χρήση υπερωσμωτικών διαλυμάτων συγκριτικά με τα ισοωσμωτικά, ο όγκος που χρησιμοποιείται φαίνεται να είναι μικρότερος, ενώ δεν υπάρχει διαφορά στη θνητότητα και τη νεφρική λειτουργία<sup>(51)</sup>.

Στο πλαίσιο της μείωσης των αναγκών σε χορηγήσεις, έχει χρησιμοποι-

ηθεί και η χορήγηση της βιταμίνης C, η οποία δρώντας ως αντιοξειδωτικό, βοηθά στη σταθεροποίηση της μεμβράνης και βελτιώνει τη διαταραχή διαπερατότητας των τριχοειδών<sup>(52,53)</sup>. Έτσι οι Biesalski και συν.<sup>(52)</sup> τυχαιοποίησαν ασθενείς σε χορήγηση βιταμίνης C σε δοσολογία 66 μg/kg/ώρα για 24 ώρες ή σε χορηγήσεις μόνο όγκου υγρών (Εικ. 8).

	Ομάδα Vit C	RL
Όγκος υγρών	3,0 ± 1,7 L	5,0 ± 3,1 L
Μηχανικός αερισμός	12,1 ± 8,8 ημέρες	21,3 ± 15,6 ημέρες

**Εικόνα 8:** Μικρότερη ανάγκη σε όγκο υγρών αλλά και μικρότερης βαρύτητας αναπνευστική ανεπάρκεια για την ομάδα ασθενών με τη βιταμίνη C

Εκτός όμως από τις φόρμουλες, άλλες παράμετροι βοηθούν επίσης στον καθορισμό του όγκου των χορηγήσεων, ο οποίος μπορεί τελικά να διαφέρει από τον αρχικό σχεδιασμό<sup>(55)</sup>. Στις παραμέτρους αυτές ανήκουν η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ>100 mmHg), η παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, αλλά και το pH. Σε γενικές γραμμές, όμως, η συνεχής εκτίμηση της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών είναι προβληματική.

Μία από τις κυριότερες παραμέτρους είναι η διατήρηση της διούρησης σε επίπεδα >0,5-1 ml/kgΣΒ/ώρα<sup>(40,55)</sup>. Ο στόχος επιτυγχάνεται, προσαρμόζοντας τη ροή κατά 20-30% ανά 30 λεπτά έως 2 ώρες<sup>(43)</sup>. Το έγκαυμα όμως είναι μία δυναμική διαδικασία, με έξαρση περίπου στις 3 ημέρες. Οι Nadmar και συν. παρακολούθησαν δύο ομάδες ασθενών με εγκαύματα, που είχαν κοινά χαρακτηριστικά. Στις δύο ομάδες ο όγκος χορηγήσεων ήταν ίδιος, ενώ δεν διέφερε ούτε ο λόγος χορηγούμενων αποβαλλόμενων, με εξαίρεση τη δεύτερη μέρα. Στη δεύτερη ομάδα εμφανίστηκε υπερνατριαιμία την πέμπτη (±1,4) ημέρα και παρέμεινε για 4,6 (±2,7) ημέρες. Η μελέτη έδειξε, επομένως, ότι μετά τις 48 ώρες, η διούρηση δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη καθορισμού χορηγήσεων, επειδή οι άδηλες απώλειες, η ωσμωτική διούρηση, αλλά και η πρωτεϊνική λήψη οδηγούν σε αυξημένες απώλειες. Έτσι, η παρακολούθηση της συγκέντρωσης του νατρίου είναι η καλύτερη παράμετρος, μετά τις 48 ώρες.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Peck M. Epidemiology of burns throughout the world. Part II: Intentional burns in adults. *Burns* 2012; 38: 630-637.
2. Kaddoura I, Abu-Sittah G, Ibrahim A, et al. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Ann Burns Fire Disasters* 2017; 30(2): 95-102.
3. Guilaber P, Usua G, Martin N, et al. Fluid resuscitation management in patients with burns: update. *Br J Anesth* 2016; 117(3): 284-296.
4. Vorstenbosch J. Thermal burns emedicine.medscape.com updated Dec 2017, 28.
5. Strauss S, Gordon L. Gillespie Initial assessment and management of burn patients. *ANA J* 2018; 13(6).
6. Λαυρεντίεβα Α. Εγκαυματική νόσος. Θέματα αναισθησιολογίας και εντατικής ιατρικής 171-181.
7. Spanholtz T, Theodorou P, Amini P, et al. Severe burn Injuries. Acute and long term treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(38): 607-613.
8. Garcia-Espinosa JA, Aguilar-Aragon VB, Ortiz-Villalobos EH, et al. Burns: definition, classification, pathophysiology and initial approach. *Gen Med (Los Angeles)* 2017; 5: 5.
9. Hussain A, Dunn KW. Predicting length of stay in thermal burns: a systematic review of prognostic factors. *Burns* 2013; 39(7): 1331-1340.
10. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns. *BMJ* 2004; 328(7452): 1366-1368.
11. Bedreag OH, Papurica M, Rogobete AF, et al. New perspectives of volemic resuscitation in polytrauma patients: a review. *Burns Trauma* 2016; 4: 5.
12. Rice P, Orgill D. Emergency care of moderate and severe thermal burns in adults UpToDate.
13. Haberal M, Sakallioglu Abali E, Karakayali H. Fluid management in major burn injuries Indian. *J Plast Surg* 2010; 43(Suppl): S29-S36.
14. Agay D, Andriollo-Sanchez M, Claeysen R, et al. Interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1 beta levels in blood and tissue in severely burned rats. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19(1): 1-7.
15. Colton B, Nielson Nicholas C, Duethman, James M, et al. Burns: pathophysiology of systemic complications and current management. *J*

Burn Care Research 2017; e469-e481.

16. Pruitt BA. Fluid and electrolyte replacement in the burned patient symposium on burns surgical clinics of North America 1978; 58(6): 1291-1312.

17. Wassermann D. Les repercussions generals des brulures etendues. *Ann Chir Esthet* 2001; 46: 196-209.

18. Porter C, Herndon DN, Sidossis LS, et al. The impact of severe burns on skeletal muscle mitochondrial function. *Burns* 2013; 39(6):1039-1047.

19. Demling RH. The burn edema process: current concepts *J Burn Care Rehabil* 2005; 26(3): 207-227.

20. Nadmar T, Stollwerck P, Stang F, et al. Transdermal fluid loss in severely burned patients. *GMS Ger Med Sci.* 2010; 8:Doc 28.

21. Vaughn L, Beckel N. Severe burn injury, burn shock and smoke inhalation injury in small animals. Part 1: burn classification and pathophysiology. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2012; 22(2): 179-186.

22. Oliver R. Burn resuscitation and early management. *Medscape* Updated Sep 19, 2017.

23. Evers LH, Bhavsar D, Mailander P. The biology of burn injury. *Exp Dermatol* 2010; 19: 777-783.

24. Bittner EA, Shank E, Woodson L, et al. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology* 2015; 122(2): 448-464.

25. Allard JP, Pichard C, Hoshino E, et al. Validation of a new formula for calculating the energy requirements of burn patients. *JPEN* 1990; 14(2): 115-118.

26. Bloemsa GC, Dokter J, Boxma H, et al. Mortality and causes of death in a burn centre. *Burns* 2008; 34: 1103-1107.

27. Ramos CG. Management of fluid and electrolyte disturbances in the burn patient. *Ann Burn Fire Disasters* vol XIII, no4 December 2000.

28. Gerd G Gauglitz, Felicia N. Williams Complications of severe burn injury *UpToDate* last updated 24, 2018.

29. Gornert G. Succinylcholine hyperkalemia after. *Burns Anesthes* 1999; 91: 30.

30. Warden GD, Wilmore DW, Rogers PW, et al. Hypernatremic state in hypermetabolic burn patients. *Arch Surg* 1973; 106(4): 420-427.

31. Nadmar T, Stollwerck PL, Stang FH, et al. Progressive fluid removal can avoid electrolyte disorders in severely burned patients *GMS Ger Med Sci* 2011; 9: Doc 13

32. Lindner G. Dysnatremias in the ICU: prospective intervention studies needed. *Minerva Anesthesiol* 2014; 80(10): 1074-1075.
33. Sen S, Tran N, Chan B, et al. Sodium variability is associated with increased mortality in severe burn disease. *Burns Trauma* 2017; 5: 34.
34. Hinton P, Littlejohn S, Allison S, et al. Electrolyte changes after burn injury and effect of treatment. *Lancet* 1973; 302(7823): 218-221.
35. Peaston MJ. Metabolic acidosis in burns. *Br Med J* 1968; 1: 809-811.
36. Zimmermann WE. Acidosis in severe burns. *Ann New York Acad of Sci* 1968, 584-602.
37. Ferdinand K, Bacomo, Kevin K, Chung A primer on burn resuscitation. *J Emerg Trauma Shock* 2011; 4: 109-113.
38. Ηλιοπούλου Ε. Γενικές αρχές στην αντιμετώπιση της εγκαυματικής νόσου Θέματα φυσικοθεραπείας, Τόμος Γ', Τεύχος 3 Νοέμβριος 2004.
39. Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann NY Acad Sci* 1968; 150(3): 874-894.
40. Alvarado R, Chung K, Cancio L, et al. Burn resuscitation *Burns* 2009; 35: 4-14.
41. Cancio L, Salinas J, Kramer G. Protocolized resuscitation of burn patients. *Crit Care Clin* 2016; 32(4): 599-610.
42. Oda J, Uevama M, Yamashita K, et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients. *J Trauma* 2006; 60(1): 64-71.
43. Lundy J, Chung K, Pamplin J, et al. Update on severe burn management for the intensivist. *J Intens Care Med* 2016; 31(8): 499-510.
44. Williams FN, Branski LK, Jeschke MG, et al. What, how, and how much should patients with burns be fed? *Surg Clin North Am* 2011; 91(3): 609-629.
45. Boldt J, Papsdorf M. Fluid management in burn patients: results from a European survey-more questions than answers. *Burns* 2008; 34(3): 328-338.
46. Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anesthesiol Intens Ther* 2014; 46(5): 361-380.
47. Pham TN, Cancio LC, Gibran NS, et al. American Burn Association American burn association practice guidelines: burn shock resuscita-



tion. J Burn Care Res 2008; 29(1): 257-266.

48. Oda J, Yamashita K, Inoue T, et al. Resuscitation fluid volume and abdominal compartment syndrome in patients with major burns. Burns 2006; 32(2): 151-154.

49. Pruitt BA Jr. Protection from excessive resuscitation «Pushing the pendulum back». Trauma 2000; 49: 567-568.

50. Saffle JI. The phenomenon of “fluid creep” in acute burn resuscitation. J Burn Care Res 2007; 28(3): 382-395.

51. Kao Y, Loh EW, Hsu CC. Fluid Resuscitation in Patients with severe Burns: a metaanalysis of Randomized Controlled Trials. Acad Emerg Med 2018; 25(3): 320-329.

52. Biesalski HK, Mc Gregor GP. Antioxidant therapy in critical care-Is the microcirculation the primary target? Crit Care Med 2007; 35: 577-583.

53. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: A randomized , prospective study. Arch Surg 2000; 135: 326-331.

54. Blumetti J, Hunt JL, Arnoldo BD, et al. The Parkland formula under fire: is the criticism justified? J Burn Care Res 2008; 29(1): 180-186.

55. Friedrich JB, Sullivan SR, Engrav LH, et al. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? Burns 2004; 30: 464-466.

## Ερωτήσεις

**1. Ένα από τα παρακάτω δεν απαντάται σε ασθενή με σοβαρά εγκαύματα:**

- α) Υπογκαιμία;
- β) Σήψη;
- γ) Υπερθερμία;
- δ) Σύνδρομο διαμερίσματος;

**2. Ποιο από τα παρακάτω είναι σωστό:**

- α) Υπεργλυκαιμία εμφανίζεται στα αρχικά στάδια στα σοβαρά εγκαύματα;
- β) Η υποκαλαιμία είναι συνήθης στις πρώτες ώρες;
- γ) Πρέπει να δίνονται άμεσα διουρητικά;
- δ) Τα εγκαύματα 3<sup>ου</sup> βαθμού, είναι επώδυνα;

**3. Ποιο αποτελεί προτεραιότητα στην αρχική αντιμετώπιση ασθενών με εγκαύματα >20%:**

- α) Χορήγηση αντιβιοτικών για αποφυγή σήψης;
- β) Σχάσεις δέρματος για πρόληψη του συνδρόμου διαμερίσματος;
- γ) Χορήγηση κολλοειδών;
- δ) Αναπλήρωση όγκου ύδατος ηλεκτρολυτών;

**4. Ενήλικας άντρας βάρους 100 kg, με έγκαυμα, του οποίου η έκταση ξεπερνά το 27% της συνολικής επιφάνειας σώματος. Ποιος είναι ο όγκος υγρών σύμφωνα με τη modified Parkland φόρμουλα που πρέπει να δοθεί στις πρώτες 8 ώρες:**

- α) 5.400 ml;
- β) 10.800 ml;
- γ) 3.600 ml;
- δ) 4.200 ml;

**Απαντήσεις**

- 1. γ
- 2. α
- 3. δ
- 4. α

# Νευρολογικές εκδηλώσεις της διαβητικής κετοξέωσης - Σημασία των οξεοβασικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών

**Γεώργιος Σπανός,**

*Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄*

*Νεφρολογικό Τμήμα, ΓΝ Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Παθοφυσιολογία διαβητικής κετοξέωσης
3. Νευρολογικές επιπλοκές διαβητικής κετοξέωσης
4. Εγκεφαλικό οίδημα
5. Προτεινόμενοι μηχανισμοί παθογένειας
  - 5.1. Συσσώρευση ενδοκυτταρικών ωσμωλίων
  - 5.2. Ο ρόλος της βαζοπρεσίνης και του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου
  - 5.3. Αντιμεταφορές νατρίου-υδρογόνου και άλλοι συμμεταφορείς κυτταρικής μεμβράνης
  - 5.4. Υποξία και ισχαιμία
  - 5.5. Κετόνες και οξέωση
  - 5.6. Κανάλια ακουαπορίνης
6. Θεραπεία ΔΚΟ, πρόληψη εγκεφαλικού οιδήματος
  - 6.1. Διαχείριση υγρών
  - 6.2. Χορήγηση ινσουλίνης
  - 6.3. Διτανθρακικά
  - 6.4. Κάλιο
  - 6.5. Φωσφόρος και μαγνήσιο
7. Θεραπεία
8. Συμπεράσματα
9. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Το εγκεφαλικό οίδημα είναι μία σπάνια, αλλά δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση

- Η παθογένεια είναι ασαφής, αλλά η νεαρότερη ηλικία, ο νεοδιαγνωσθείς σακχαρώδης διαβήτης και η διάρκεια συμπτωμάτων της κετοξέωσης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού οιδήματος

- Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η σοβαρή οξέωση, η σοβαρή υποκαπνία, τα αυξημένα επίπεδα ουρίας, η γρήγορη αποκατάσταση της ενδείας όγκου, η θεραπεία με διτανθρακικά και η χορήγηση ινσουλίνης άμεσα με τη διάγνωση της διαβητικής κετοξέωσης

- Προειδοποιητικά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν την κεφαλαλγία, την βραδυκαρδία, την αλλαγή της νευρολογικής κατάστασης, την πάρεση εγκεφαλικής συζυγίας, την άνοδο της αρτηριακής πίεσης, τον μειωμένο κορεσμό O<sub>2</sub>

- Το εγκεφαλικό οίδημα συνήθως αναπτύσσεται 4-12 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά μπορεί να συμβεί πριν αρχίσει η θεραπεία, όπως και 24-48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας

- Στη διαχείριση του εγκεφαλικού οιδήματος έχουν θέση η χορήγηση υπέρτονου ορού, μαννιτόλης, η διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός

## 1. Εισαγωγή

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) είναι συχνότερη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και αναπτύσσεται όταν τα επίπεδα ινσουλίνης είναι ανεπαρκή για να καλύψουν τις βασικές μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού. Η ΔΚΟ μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης μπορεί να είναι απόλυτη (λ.χ. καθυστέρηση χορήγησης εξωγενούς ινσουλίνης) ή σχετική (λ.χ. όταν οι συνήθεις δόσεις ινσουλίνης δεν ικανοποιούν τις μεταβολικές ανάγκες κατά τη διάρκεια φυσιολογικού στρες). Διάφορες καταστάσεις που μπορούν να ενεργοποιήσουν τη ΔΚΟ περιλαμβάνουν τη λοίμωξη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την παγκρεατίτιδα, μεγάλα τραύματα κ.ά.

Η ΔΚΟ είναι λιγότερο συχνή στο ΣΔ τύπου 2, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε περιπτώσεις ασυνήθιστου φυσιολογικού στρες. Ο ΣΔ τύπου 2 που είναι επιρρεπής σε κέτωση είναι μία παραλλαγή του ΣΔ τύπου 2, η οποία παρατηρείται ορισμένες φορές σε παχύσαρκους ασθενείς, συχνά από Αφρικανική (συμπεριλαμβανομένης της Αφρο-Αμερικανικής ή Αφρο-Καραϊβικής Υποσαχάριας Αφρικανικής), αλλά και Ασιατικής, Ινδικής και Ισπανικής προέλευσης<sup>(1)</sup>. Άτομα με διαβήτη επιρρεπή σε κέτωση (που αναφέρεται επίσης ως διαβήτης Flatbush) μπορεί να έχουν σημαντική βλάβη της λειτουργίας των β-κυττάρων με υπεργλυκαιμία και κατά συνέπεια είναι πιθανότερο να αναπτύξουν ΔΚΟ στη ρύθμιση σημαντικής υπεργλυκαιμίας<sup>(2)</sup>.

## 2. Παθοφυσιολογία διαβητικής κετοξέωσης

Η ανεπάρκεια ινσουλίνης διεγείρει την αύξηση των αντισταθμιστικών ορμονών (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη). Ο συνδυασμός χαμηλής συγκέντρωσης ινσουλίνης στον ορό και υψηλών συ-

γκεντρώσεων ορμονών αντίθετης ρύθμισης οδηγεί σε επιταχυνόμενη καταβολική κατάσταση, με αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και τους νεφρούς (μέσω γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης), μειωμένη χρήση της περιφερικής γλυκόζης, με αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία και υπερωσμωτικότητα και αυξημένη λιπόλυση και κετογένεση, προκαλώντας κετοναιμία και μεταβολική οξέωση. Υπεργλυκαιμία που υπερβαίνει το νεφρικό όριο (περίπου 10 mmol/L [180 mg/dL]) και η κετοναιμία προκαλεί ωσμωτική διούρηση, αφυδάτωση, υποχρεωτική απώλεια ηλεκτρολυτών και έμετο. Αυτές οι μεταβολές διεγείρουν την περαιτέρω παραγωγή ορμονών του στρες, η οποία προκαλεί σοβαρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη και επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία και την υπερκετοναιμία. Εάν ο κύκλος αυτός δεν διακοπεί με εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, ενυδάτωση και χορήγηση ηλεκτρολυτών, θα προκύψει αφυδάτωση και μεταβολική οξέωση που μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Η κετοξέωση μπορεί να επιδεινωθεί από τη γαλακτική οξέωση, εξαιτίας της κακής αιμάτωσης των ιστών ή της σηψαιμίας<sup>(3)</sup>.

Η ΔΚΟ χαρακτηρίζεται από έντονη ένδεια ύδατος και ηλεκτρολυτών, τόσο από το ενδοκυττάριο, όσο και από το εξωκυττάριο διαμέρισμα, το εύρος των απωλειών παρουσιάζεται στην εικόνα 1. Παρά την αφυδάτσή τους, οι ασθενείς συνεχίζουν να διατηρούν την κανονική αρτηριακή πίεση και έχουν σημαντική παραγωγή ούρων, μέχρι να εμφανιστεί έντονη ένδεια όγκου και shock, οδηγώντας σε κρίσιμη μείωση της νεφρικής ροής αίματος και της σπειραματικής διήθησης. Κατά τη διάγνωση, το μέγεθος των συγκεκριμένων ελλειμμάτων σε έναν μεμονωμένο ασθενή ποικίλλει ανάλογα με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της νόσου, το βαθμό στον οποίο ο ασθενής ήταν σε θέση να διατηρήσει την πρόσληψη υγρών και ηλεκτρολυτών και την περιεκτικότητα σε τροφές και υγρά που καταναλώθηκαν πριν αναζητήσει ιατρική παρέμβαση. Η κατανάλωση υγρών με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (χυμοί ή ζάχαρη που περιέχουν τα αναψυκτικά), επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία<sup>(4)</sup>.

	<b>Μέσος όρος (εύρος) απώλειες ανά kgΣΒ</b>
Ύδωρ	70 mL (30-100)
Νάτριο	6 mmol (5-13)
Κάλιο	5 mmol (3-6)
Χλώριο	4 mmol (3-9)
Φωσφόρος	(0,5-2,5) mmol

**Εικόνα 1:** Απώλειες υγρών και ηλεκτρολυτών σε διαβητική κετοξέωση [τροποποιημένος από Wolfsdorf J et al, *Pediatric Diabetes* 2009: 10(Suppl 12): 118–133. Τα δεδομένα προέρχονται από μετρήσεις μόνο σε παιδιά και εφήβους]

Τα βιοχημικά κριτήρια για τη διάγνωση της ΔΚΟ είναι<sup>(5)</sup>:

- υπεργλυκαιμία (γλυκόζη αίματος > 200 mg/dL [11 mmol/L]),
- φλεβικό pH < 7,3 ή διπτανθρακικά ορού < 15 mmol/L και
- κετοναιμία\* ή κετονουρία.

\*Αν και δεν είναι πάντοτε διαθέσιμο, η συγκέντρωση β-υδροξυβουτυρικού στο αίμα θα πρέπει να προσδιορίζεται όποτε είναι δυνατό. Ένα επίπεδο  $\geq 3,8$  mmol/L με συννοδό παρουσία υπεργλυκαιμίας είναι ενδεικτικό ΔΚΟ σε ενήλικες<sup>(6)</sup>. Ταυτόχρονα έχουν προταθεί κριτήρια για τη βαρύτητα της ΔΚΟ (Εικ. 2).

	ΔΚΟ		
	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
<b>Διαγνωστικά κριτήρια</b>			
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dL) <sup>a</sup>	>250	>250	>250
Αρτηριακό pH	7,25-7,30	7,00-<7,24	<7,00
Διπτανθρακικά ορού (mEq/L)	15-18	10-<15	>10
Κετόνες ούρων	Θετικά	Θετικά	Θετικά
Κετόνες ορού	Θετικά	Θετικά	Θετικά
Δραστική ωσμωτικότητα ορού	Μεταβλητή	Μεταβλητή	Μεταβλητή
Χάσμα ανιόντων	>10	>12	>12
Νοητική κατάσταση	Εγρήγορη	Εγρήγορη/υπνηλία	Νάρκη/κώμα
<b>Τυπικά ελλείμματα</b>			
Ολικό Ύδωρ (L)	6		
Ύδωρ ανά kg βάρους σώματος (ml/kg)	100		
Na <sup>+</sup> (mEq/kgΣΒ)	7-10		
Cl <sup>-</sup> (mEq/kgΣΒ)	3-5		
K <sup>+</sup> (mEq/kgΣΒ)	3-5		
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> (mEq/kgΣΒ)	5-7		
Mg <sup>2+</sup> (mEq/kgΣΒ)	1-2		
Ca <sup>2+</sup> (mEq/kgΣΒ)	1-2		
<sup>a</sup> Έχει αναφερθεί ευγλυκαιμική ΔΚΟ			
<sup>b</sup> Δραστική ωσμωτικότητα ορού=2x[Na <sup>+</sup> (mEq/L)+Glu (mg/dL)]/18(mOsm/kg)]			
<sup>c</sup> Χάσμα ανιόντων=(Na <sup>+</sup> )-(Cl <sup>-</sup> +HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) (mEq/L) (φυσιολογικές τιμές=12±2)			

**Εικόνα 2:** Διαγνωστικά κριτήρια και τυπικά συνολικά σωματικά ελλείμματα ύδατος και ηλεκτρολυτών σε διαβητική κετοξέωση [τροποποιημένος από Nyenwe EA et al, *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):340-351]

### 3. Νευρολογικές επιπλοκές διαβητικής κετοξέωσης

Το εγκεφαλικό οίδημα είναι μία καταστροφική και γενικά απρόβλεπτη

επιπλοκή της ΔΚΟ συχνότερη σε παιδιά με ΣΔ τύπου 1. Στο Ην. Βασίλειο περίπου 70-80% των θανάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών είναι αποτέλεσμα εγκεφαλικού οιδήματος<sup>(7)</sup> και ο εκτιμώμενος κίνδυνος εγκεφαλικού οιδήματος είναι 6,8 ανά 1.000 περιπτώσεις ΔΚΟ. Η θνησιμότητα που σχετίζεται με εγκεφαλικό οίδημα είναι περίπου 25-30%, ενώ 35-40% των επιζώντων έχουν μείζονα υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία<sup>(8,9)</sup>.

Έχουν παράλληλα περιγραφεί και άλλες αιτίες για τις νευρολογικές εκδηλώσεις της ΔΚΟ. Σε μία αναδρομική μελέτη με 69 παιδιατρικούς ασθενείς με νευρολογικές επιπλοκές, η απεικόνιση με αξονική τομογραφία και οι μεταθανάτιες παθολογοανατομικές μελέτες έδειξαν ότι περίπου το 20% των ασθενών βρέθηκαν να έχουν εντοπισμένο οίδημα γύρω από τη βασική αρτηρία, αιμορραγία, θρόμβωση ή λοίμωξη<sup>(10)</sup>. Έχουν επίσης δημοσιευτεί ορισμένες αναφορές περιπτώσεων για εγκεφαλικά και συστηματικά εμφράγματα που σχετίζονται με τον ΣΔ τύπου 1, με όλα αυτά να υπογραμμίζεται η μικρή πιθανότητα εμφάνισης της διαταραχής και η σημασία της έγκαιρης διάγνωσης, έρευνας και θεραπείας για ασθενείς που παρουσιάζουν νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 1 και εγκεφαλικό επεισόδιο με ΔΚΟ<sup>(11-13)</sup>.

Οι αιτίες της υπερπηκτικής κατάστασης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εξακολουθούν να είναι ασαφείς. Εν τούτοις, βρέθηκαν ενδείξεις αυξημένου συμπλόκου θρομβίνης-αντιθρομβίνης, δραστηριότητας πηκτικού παράγοντα VII του πλάσματος και D-διμερή, εκτός από το αυξημένο πάχος της έσω-μέσης της καρωτιδικής αρτηρίας σε παιδιά με ΣΔ τύπου 1<sup>(8,9)</sup>.

#### 4. Εγκεφαλικό οίδημα

Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού οιδήματος σε αναδρομικές μελέτες ήταν 0,5-0,9% και το ποσοστό θνησιμότητας 21-24%<sup>(8,14)</sup>. Η παθογένεια, τόσο της έναρξης, όσο και της εξέλιξής της είναι ασαφής και ελλιπής. Οι δημογραφικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού οιδήματος περιλαμβάνουν τη νεαρότερη ηλικία<sup>(10)</sup>, τον νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ<sup>(10)</sup> και τη μεγαλύτερη διάρκεια των συμπτωμάτων<sup>(15)</sup>.

Αυτή η συσχέτιση κινδύνου μπορεί να αντικατοπτρίζει τη μεγαλύτερη πιθανότητα σοβαρής ΔΚΟ. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει πολλούς πιθανούς παράγοντες κινδύνου στη διάγνωση ή κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με ΔΚΟ, οι οποίοι περιλαμβάνουν:

- τη μεγαλύτερη υποκαπνία κατά τη διάγνωση μετά από προσαρμογή της  $p\text{CO}_2$  για το βαθμό της οξέωσης<sup>(9,16)</sup>,
- το αυξημένο άζωτο ουρίας στον ορό κατά τη διάγνωση<sup>(9,16)</sup>,
- τη σοβαρή οξέωση κατά τη διάγνωση<sup>(17)</sup>,
- τη θεραπεία με διπτανθρακικά για τη διόρθωση της οξέωσης<sup>(9)</sup>,
- την προοδευτική αύξηση του μετρημένου  $\text{Na}^+$  ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας<sup>(9,18)</sup>,
- τους μεγαλύτερους όγκους υγρών που δίδονται τις πρώτες 4 ώρες<sup>(17)</sup> και
- τη χορήγηση ινσουλίνης κατά την πρώτη ώρα χορήγησης υγρών<sup>(17)</sup>.

Έχουν βρεθεί ενδείξεις ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε περιπτώσεις θανατηφόρου εγκεφαλικού οιδήματος που σχετίζεται με ΔΚΟ<sup>(16)</sup>. Σε άλλες μελέτες, ο βαθμός σχηματισμού οιδήματος κατά τη διάρκεια της ΔΚΟ σε παιδιά σχετίζεται με το βαθμό αφυδάτωσης και υπεραερισμού κατά τη διάγνωση, αλλά όχι με παράγοντες που σχετίζονται με την αρχική ωσμωτικότητα ή τις ωσμωτικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το εγκεφαλικό οίδημα σχετίζεται με την εγκεφαλική υποάρδευση κατά τη διάρκεια της ΔΚΟ και ότι οι ωσμωτικές διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΔΚΟ δεν παίζουν πρωταρχικό αιτιολογικό ρόλο<sup>(16)</sup>. Προειδοποιητικά σημεία και συμπτώματα εγκεφαλικού οιδήματος περιλαμβάνουν:

- την κεφαλαλγία και την βραδυκαρδία,
- την αλλαγή της νευρολογικής κατάστασης (νευρική κώπωση, ευερεθιστότητα, αυξημένη υπνηλία, ακράτεια),
- συγκεκριμένα νευρολογικά συμπτώματα (λ.χ. πάρεση εγκεφαλικής συζυγίας),
- την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και
- τον μειωμένο κορεσμό της αιμοσφαιρίνης με  $\text{O}_2$ .

Κλινικά σημαντικό εγκεφαλικό οίδημα συνήθως αναπτύσσεται 4-12 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά μπορεί να συμβεί πριν αρχίσει η θεραπεία<sup>(9,19)</sup> ή σπανίως, μπορεί να αναπτυχθεί μόλις 24-48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας<sup>(9,20)</sup>. Τα συμπτώματα και τα σημεία μπορεί να ποικίλλουν. Μία μέθοδος κλινικής διάγνωσης βασισμένη στην αξιολόγηση της νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς φαίνεται στην εικόνα 3<sup>(3,21)</sup>. Ένα κλινικό κριτήριο διάγνωσης, δύο κύρια κριτήρια ή ένα πρωτεύον και



δύο δευτερεύοντα έχουν ευαισθησία 92% και ψευδώς θετικό ποσοστό μόνο 4%<sup>(3)</sup>.

<b>Κλινικά κριτήρια</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Μη φυσιολογική κινητική ή λεκτική απάντηση στον πόνο</li> <li>- Σημεία απεγκεφαλισμού</li> <li>- Πάρεση κρανιακού νεύρου (ιδιαίτερα III, IV και VI)</li> <li>- Μη φυσιολογική αναπνοή (λ.χ. ταχύπνοια, αναπνοή Cheyne-Stokes, άπνοιες)</li> </ul>
<b>Πρωτεύοντα κριτήρια</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Κυμαινόμενο επίπεδο συνείδησης</li> <li>- Παρατεταμένη βραδυκαρδία (μείωση κατά πάνω από 20 παλμούς ανά λεπτό) που δεν οφείλεται σε βελτιωμένο ενδαγγειακό όγκο ή σε κατάσταση ύπνου</li> <li>- Ακράτεια (μη συμβατή με την ηλικία του ασθενούς)</li> </ul>
<b>Δευτερεύοντα κριτήρια</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Έμετος</li> <li>- Πονοκέφαλος</li> <li>- Λήθαργος ή όχι εύκολη διέγερση</li> <li>- Διαστολική αρτηριακή πίεση &gt;90 mmHg</li> <li>- Ηλικία &lt;5 ετών</li> </ul>

**Εικόνα 3:** Αξιολόγηση της νευρολογικής κατάστασης των ασθενών με διαβητική κετοξέωση

## 5. Προτεινόμενοι μηχανισμοί παθογένειας

### 5.1. Συσσώρευση ενδοκυτταρικών ωσμωλίων

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις σε ανθρώπους, καθώς και σε πειραματόζωα για την ύπαρξη ενδοκυττάρων «ιδιογενών» ωσμωλίων για την προστασία του όγκου των εγκεφαλικών κυττάρων, όταν ο ορός είναι υπερωσμωτικός, όπως σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας, ως αίτιο του εγκεφαλικού οιδήματος<sup>(22,23)</sup>. Αυτά τα ενδοκυττάρια ωσμώλια θεωρούνται πλέον η ταυρίνη και μυοϊνοσιτόλη, ενώ και οι κετόνες μπορεί επίσης να εμπλέκονται στην ενδοκυττάρια υπερτονικότητα σ' αυτούς τους ασθενείς<sup>(23)</sup>. Αυτά τα ωσμώλια διαχέονται για 12-24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ενδοφλέβια υγρά και ινσουλίνη για τη διόρθωση της αφυδάτωσης και της υπεργλυκαιμίας<sup>(24)</sup>. Εξαιτίας της καθυστερημένης διάχυσης των ενδοκυτταρικών αυτών ωσμωλίων, όταν η ωσμωτικότητα του ορού μειώνεται γρήγορα, υπάρχει σχετική υπερωσμωτικότητα στα εγκεφαλικά κύτταρα, ευνοείται η μετατόπιση υγρών στα κύτταρα του εγκεφάλου. Αυτό φαίνεται να απαιτεί την παρουσία ινσουλίνης<sup>(25)</sup>.

## **5.2. Ο ρόλος της βαζοπρεσσίνης και του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου**

Τα επίπεδα της βαζοπρεσσίνης είναι αυξημένα σε ανεξέλεγκτο ΣΔ σε ενήλικες<sup>(26)</sup>. Αυτό προάγει την κατακράτηση ύδατος, αλλά η ωσμωτική διούρηση στη ΔΚΟ έχει ως αποτέλεσμα μόλις αρχίσει η θεραπεία με ινσουλίνη και διακοπεί η γλυκοζουρία, τα επίπεδα της βαζοπρεσσίνης να εξακολουθούν να είναι υψηλά και να μπορεί να προκληθεί δηλητηρίαση με ύδωρ. Η βαζοπρεσσίνη απαιτείται για το βέλτιστο μέγεθος των κυττάρων στους νεφρούς, αλλά δεν είναι γνωστό αν το ίδιο συμβαίνει και στα κύτταρα του εγκεφάλου. Δεν υπάρχει γνωστή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βαζοπρεσσίνης και του βαθμού του εγκεφαλικού οιδήματος. Το κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο επίσης, το οποίο προκαλεί νατριούρηση και απέκκριση του όγκου διαμέσου του νεφρού, αναφέρεται ότι καταστέλλεται σε κατάσταση υπογκαιμίας σε ενήλικες με ανεξέλεγκτο ΣΔ<sup>(20)</sup>. Το αρχικό χαμηλό επίπεδο στα παιδιά αναφέρεται ότι αυξάνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών με τη θεραπεία. Είναι πιθανό αυτό να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, προκαλώντας νατριούρηση και υπονατριαιμία και ευνοώντας τη μετακίνηση του ύδατος στα εγκεφαλικά κύτταρα μετά την έναρξη της θεραπείας για τη ΔΚΟ<sup>(23)</sup>.

## **5.3. Αντιμεταφορείς νατρίου-υδρογόνου και άλλοι συμμεταφορείς κυτταρικής μεμβράνης**

Οι μηχανισμοί ανταλλαγής νατρίου-υδρογόνου στη κυτταρική μεμβράνη είναι σημαντικοί για τη ρύθμιση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων και συνεπώς για τον όγκο των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφάλου<sup>(24,27)</sup>. Οι συμμεταφορείς νατρίου-διπτανθρακικών<sup>(28,29)</sup> και τα κανάλια ανταλλαγής ιόντων νατρίου-καλίου<sup>(30)</sup> είναι επίσης σημαντικοί σ' αυτό το ρόλο. Αυτά τα κανάλια επηρεάζονται από πολλές διαταραχές, όπως την οξέωση<sup>(27,31)</sup>, την ισχαιμία<sup>(1)</sup>, την ινσουλίνη<sup>(30)</sup>, την βαζοπρεσσίνη<sup>(26)</sup>, ακόμη και την γλυκόζη<sup>(32)</sup> και την κέτωση<sup>(33)</sup>. Όλα αυτά προάγουν την αύξηση των ενδοκυτταρικών ιοντικών συγκεντρώσεων στα εγκεφαλικά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη διόγκωση των γλοιακών κυττάρων, καθώς και τη μεταβολή στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που ευνοούν το αγγειογενετικό οίδημα. Μελετητές ήταν σε θέση να μειώσουν τη δημιουργία του εγκεφαλικού οιδήματος σε ένα μοντέλο ΔΚΟ σε αρουραίους, όπως

προσδιορίζεται με σάρωση με μαγνητική τομογραφία, χορηγώντας τον αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-καλίου-χλωριούχου νατρίου μπου-μετανιδη<sup>(31)</sup>. Εκτός από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η χρήση όξινου ανθρακικού νατρίου θα απομονώσει πρωτόνια που απελευθερώνονται από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο, προκαλώντας περαιτέρω μετακίνηση των πρωτονίων από τα κύτταρα του εγκεφάλου και συνεπώς μεταφορά νατρίου στα κύτταρα, προωθώντας έτσι περισσότερη κίνηση ύδατος στα κύτταρα.

#### **5.4. Υποξία και ισχαιμία**

Εκτός από τους ήδη αναφερθέντες κλινικούς παράγοντες κινδύνου, η ενεργοποίηση των υποδοχέων διεγερτικών αμινοξέων (N-μεθυλ-D-ασπαρτικού) κατά τη διάρκεια ισχαιμίας του εγκεφάλου, εμπλέκεται στο μηχανισμό του εγκεφαλικού οιδήματος και της επαναιμάτωσης κατά τη διάρκεια ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>(21)</sup>. Η υποξία αυξάνει το γλουταμικό άλας, το οποίο προκαλεί ροή ιόντων και διόγκωση κυττάρων μετά την ενεργοποίηση υποδοχέων N-μεθυλ-D-ασπαρτικού. Αυτό μπορεί να συμβεί και στην υποξία που σχετίζεται με την ΔΚΟ<sup>(20)</sup>.

#### **5.5. Κετόνες και οξέωση**

Αρκετοί ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν τη βαρύτητα της οξέωσης στη ΔΚΟ με τον κίνδυνο του εγκεφαλικού οιδήματος και/ή του βαθμού της επηρεασμένης νοητικής κατάστασης<sup>(34)</sup>. Προφλεγμονώδεις παράγοντες που επηρεάζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, εκτός από το ότι έχουν ωσμωτικό αποτέλεσμα, διεγείρουν και τον αντιμεταφορέα νατρίου-υδρογόνου<sup>(35,36)</sup>. Το ακετοξικό αυξάνει τη συγκέντρωση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας αγγειοσύσπαση<sup>(36)</sup>. Το β-υδροξυβουτυρικό αυξάνει τον παράγοντα αγγειακής διαπερατότητας, οδηγώντας επίσης σε αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ασβεστίου των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>(36)</sup>. Η ίδια η υπεργλυκαιμία προωθεί την φλεγμονή διαμέσου ενός αυξημένου μεταβολίτη γλυκόζης και των δραστικών μορφών οξυγόνου<sup>(37,38)</sup>. Υπάρχουν ολοένα και πειστικότερες ενδείξεις για τη συσχέτιση προφλεγμονώδων καταστάσεων σε ασθενείς με ΔΚΟ κατά τη διάγνωση και την αύξηση των επιπέδων κατά τον αναμενόμενο χρόνο εμφάνισης συμπτωματικού εγκεφαλικού

οιδήματος. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η οποία επάγει την έκφραση του μορίου προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και διεγείρει την παραγωγή των κυτοκινών από τα μακροφάγα σε θέσεις φλεγμονής, οι οποίες οδηγούν σε αύξηση της διαπερατότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων (αγγειογενετικό οίδημα), αυξάνεται στους ανθρώπους με ΔΚΟ χωρίς σημεία λοίμωξης<sup>(39)</sup>. Τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6, ιντερλευκίνης-1 και TNF-α είναι επίσης αυξημένα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία της ΔΚΟ. Η ιντερλευκίνη-10 είναι επίσης αυξημένη, αυξάνοντας τη χρονική στιγμή του συμπτωματικού εγκεφαλικού οιδήματος<sup>(40)</sup>. Η εξέταση ανθρώπινου εγκεφαλικού ιστού, έδωσε επίσης στοιχεία για την ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος<sup>(41)</sup>.

Παράλληλα, μελέτες μαγνητικής τομογραφίας αναφέρουν ευρήματα που συσχετίζουν το αγγειογενετικό οίδημα, εξαιτίας διαταραχής των ενδοθηλιακών κυττάρων του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ενώ είναι επίσης συμβατά με την αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών<sup>(23)</sup>. Μία γενικευμένη φλεγμονώδης ανταπόκριση σε μεταβολικούς παράγοντες, όπως η υπεργλυκαιμία και η οξέωση, είναι επίσης σύμφωνη με τα κλινικά ευρήματα πνευμονικού οιδήματος που συναντώνται σε ορισμένους ασθενείς με εγκεφαλικό οίδημα<sup>(42)</sup>.

### **5.6. Κανάλια ακουαπορίνης**

Τα κανάλια ακουαπορίνης στα γλοιακά κύτταρα μεταφέρουν ύδωρ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο και επιδεικνύουν μία αντιρροπιστική αύξηση στην έκφραση, σε ένα μοντέλο αρουραίων ΔΚΟ από στρεπτοζοτοκίνη<sup>(43)</sup>. Σ' ένα μοντέλο εξουδετέρωσης ή εξάντλησης της ακουαπορίνης-4 σε ποντικούς, διαπιστώθηκε μείωση της δημιουργίας εγκεφαλικού οιδήματος, τόσο σε δηλητηρίαση από ύδωρ, όσο και σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>(44)</sup>. Οι διαταραχές στον αριθμό λειτουργικών καναλιών ακουαπορίνης στα κύτταρα του εγκεφάλου, είτε σε γενετική, είτε σε επίκτητη βάση, ως αποτέλεσμα των μεταβολικών τάσεων, θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του εγκεφαλικού οιδήματος σε ορισμένα άτομα.

### **6. Θεραπεία ΔΚΟ, πρόληψη εγκεφαλικού οιδήματος**

Σίγουρα ο καλύτερος τρόπος για την πρόληψη του εγκεφαλικού οιδήματος είναι να αποτραπεί η ΔΚΟ. Από τη στιγμή που εμφανίζεται η ΔΚΟ,

ο κλινικός γιατρός μπορεί να αναζητήσει τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση<sup>(3,45,46)</sup> καθώς και εξαιρετικές γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση υγρών σε παιδιατρικούς ασθενείς<sup>(3)</sup>. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες δείχνουν μία μεταβολή με την πάροδο του χρόνου από συστάσεις για δόσεις bolus σε συνεχή έγχυση ινσουλίνης, πιο προσεκτική χορήγηση υγρών και αποφυγή του διπτανθρακικού νατρίου. Παρακάτω θα συζητηθούν συστάσεις που αφορούν συγκεκριμένα τη διαχείριση υγρών, ινσουλίνης και διπτανθρακικού νατρίου και τη διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, καθώς σχετίζονται με την πρόληψη του εγκεφαλικού οιδήματος.

### **6.1. Διαχείριση υγρών**

Φαίνεται σκόπιμη η αποφυγή υπερβολικής ποσότητας υγρών, η ταχεία χορήγηση υγρών και η χορήγηση υπότονων διαλυμάτων<sup>(5,47,48)</sup>. Οι περισσότεροι ερευνητές δεν συστήνουν χορήγηση υγρών bolus, εκτός εάν υπάρχουν ενδείξεις καρδιαγγειακού σοκ (ταχυκαρδία, υπόταση, κρύα άκρα, ανουρία). Το έλλειμμα ύδατος πρέπει να εκτιμάται σε ποσοστό 10-15% σε καταστάσεις shock, ενώ 5-7% του σωματικού βάρους στις υπόλοιπες περιπτώσεις. Συστήνεται η χορήγηση φυσιολογικού ορού NaCl μέχρι να διορθωθεί η καρδιαγγειακή αστάθεια και για διατήρηση συστήνεται η χορήγηση ημι-ισότονου ορού (0,45%) NaCl. Η αποκατάσταση της ένδειας όγκου συστήνεται να γίνεται σταδιακά και ισότιμα μέσα σε 48 ώρες, όπως και η ωσμωτικότητα του ορού, με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 1,5-2 mOsm/ώρα<sup>(48)</sup>.

### **6.2. Χορήγηση ινσουλίνης**

Η bolus χορήγηση ινσουλίνης δεν συστήνεται πλέον και η σύσταση είναι σήμερα για χορήγηση 0,05-0,1 IU/kgΣΒ/ώρα κρυσταλλικής ινσουλίνης σε συνεχή χορήγηση. Αν η γλυκόζη στον ορό δεν βελτιώνεται μετά από 2-4 ώρες, μπορεί ο ρυθμός χορήγησης να αυξηθεί στις 0,15 IU/kgΣΒ/ώρα<sup>(5,23)</sup>. Όταν η γλυκόζη στον ορό μειωθεί σε επίπεδα <350 mg/dL ή ο ρυθμός μείωσης είναι πάνω από 100 mg/dL/ώρα, συστήνεται η χορήγηση γλυκόζης σε αναλογία 4-5 gr/IU ινσουλίνης. Η χορήγηση ινσουλίνης αρχίζει μετά την αρχική χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών για αποκατάσταση της αφυδάτωσης.

### 6.3. Διπτανθρακικά

Είναι δύσκολο να δικαιολογηθεί η πλήρης απαγόρευση της χρήσης των διπτανθρακικών<sup>(22)</sup>. Σύμφωνα με τις οδηγίες μπορεί να χορηγηθούν διπτανθρακικά 0,5-1,0 mEq/kgΣΒ σε διάστημα 30-60 λεπτών, σε ασθενή με σοβαρή καρδιαγγειακή αστάθεια και βαριά οξέωση (pH<6,9)<sup>(45,46)</sup>.

Πάραυτα η χορήγηση θα πρέπει να εξατομικεύεται και να μη βασίζεται αποκλειστικά σε αυθαίρετη τιμή pH του αίματος. Η θεραπεία με διπτανθρακικό νάτριο μπορεί να απαιτηθεί σε ασθενείς στους οποίους ένα μεγάλο ποσοστό της οξέωσης οφείλεται σε υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, καθώς μπορεί να έχουν ανεπαρκή κυκλοφορούντα ανιόντα για να μεταβολιστούν<sup>(49)</sup>.

### 6.4. Κάλιο

Αν και το K<sup>+</sup> είναι σε ένδεια σε άτομα με ΔΚΟ, τα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης, η οξέωση και η ένδεια όγκου προκαλούν αυξημένες εξωκυττάρια συγκεντρώσεις. Τα επίπεδα του K<sup>+</sup> πρέπει να παρακολουθούνται στα αρχικά στάδια της ΔΚΟ κάθε 2-4 ώρες. Η ενυδάτωση και μονό θα προκαλέσει μείωση του K<sup>+</sup> λόγω αραιώσης. Η βελτιωμένη νεφρική αιμάτωση θα αυξήσει την απέκκρισή του. Η θεραπεία με ινσουλίνη και η διόρθωση της οξέωσης θα προκαλέσουν είσοδο του K<sup>+</sup> ενδοκυττάρια. Εάν η περιεκτικότητα σε K<sup>+</sup> βρίσκεται στο φυσιολογικό εύρος, η αντικατάσταση μπορεί να ξεκινήσει από 10-15 mEq K<sup>+</sup> ανά ώρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ΔΚΟ, ο στόχος είναι να διατηρηθούν τα επίπεδα του K<sup>+</sup> στον ορό μεταξύ 4-5 mEq/L<sup>(45)</sup>.

### 6.5. Φωσφόρος και μαγνήσιο

Τα επίπεδα φωσφορικών μπορεί να είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα κατά την διάγνωση, αλλά μειώνονται με τη θεραπεία, καθώς το φωσφορικό άλας εισέρχεται στον ενδοκυτταρικό χώρο. Οι μελέτες δεν έχουν δείξει όφελος από την υποκατάσταση των φωσφορικών αλάτων και μπορεί να συσχετιστούν με υπασβεστιαϊμία και υπομαγνησιαιμία. Ωστόσο, συστήνεται αντικατάσταση όταν το επίπεδο του φωσφόρου πέσει κάτω από 1,0 mg/dL ή όταν εμφανιστούν επιπλοκές<sup>(45,50)</sup>.

Η ΔΚΟ μπορεί να προκαλέσει μείωση στο μαγνήσιο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε παραισθησίες, τρόμο, μυικούς σπασμούς, επιληπτικές κρίσεις και καρδιακές αρρυθμίες. Θα πρέπει να αποκατασταθεί εάν μειωθεί κάτω από 1,2 mg/dL ή εάν εμφανιστούν συμπτώματα υπομαγνησισμίας<sup>(50)</sup>.

## 7. Θεραπεία

Σε υποψία εγκεφαλικού οιδήματος, η χρήση μαννιτόλης μπορεί να είναι ακατάλληλη όταν η ανάνηψη συνεχίζεται<sup>(51)</sup>. Μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική λύση η χορήγηση υπέρτονου 3% NaCl ορού<sup>(52)</sup>. Προβλήματα που μπορεί να ανακύψουν με τη χρήση διαλύματος 3% NaCl όπως η υπερνατριαιμία, η υπερωσμωτικότητα και η κεντρική γεφυρική μυελινολύση παραμένουν. Παρά των αναμενόμενων αρνητικών επιδράσεων της υψηλής συγκέντρωσης του νατρίου (πνευμονικό οίδημα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) το διάλυμα NaCl 3% έχει χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση του εγκεφαλικού τραύματος αρκετά συχνά με ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>(53)</sup>. Ο μηχανικός αερισμός επιβάλλεται σε κωματώδης ασθενείς. Παρά το γεγονός ότι έχει προταθεί ο υπεραρισμός ως θεραπευτικό μέτρο για την διαχείριση του εγκεφαλικού οιδήματος δε προτείνεται, επειδή έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για χειρότερη έκβαση σε τέτοιους ασθενείς<sup>(54)</sup>.

## 8. Συμπεράσματα

Οι εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα της ΔΚΟ μπορεί να επιδεινώσουν τη συμπτωματολογία και τις ενδείξεις για τη θεραπεία με έγχυση ινσουλίνης. Ένας ασθενής με ΔΚΟ θα πρέπει να παρακολουθείται για εκδηλώσεις του ΚΝΣ κατά τη διάρκεια της θεραπείας μαζί με κορεσμό οξυγόνου, πίεση αίματος, ενυδάτωση και άλλες ζωτικές παραμέτρους.

Το εγκεφαλικό οίδημα αποτελεί επιπλοκή του ΔΚΟ, τόσο σε παιδιά, όσο και σε ενήλικες. Οι ενδείξεις του εγκεφαλικού οιδήματος θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διαχείριση της ΔΚΟ και η αντιμετώπιση πρέπει να αρχίζει άμεσα για την αποφυγή θανατηφόρων επιπλοκών και την πρόληψη των νευρολογικών ελλειμμάτων στους ασθενείς.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-prone diabetes (Flatbush Diabetes): an emerging worldwide clinically important entity. *Curr Diab Rep* 2018; 18(11): 120.
2. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28(1): 5-12.
3. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(Suppl 12): 118-133.
4. McDonnell CM, Pedreira CC, Vadamalayan B, Cameron FJ, Werther GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005; 6(2): 90-94.
5. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89(2): 188-194.
6. Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care* 2008; 31(4): 643-647.
7. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999; 81(4): 318-323.
8. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85(1): 16-22.
9. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 264-269.
10. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 22-33.
11. Lee HS, Hwang JS. Cerebral infraction associated with transient visual loss in child with diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011; 28(5): 516-518.



12. Reverter JL, Reverter JC, Tassies D, et al. Thrombomodulin and induced tissue factor expression on monocytes as markers of diabetic microangiopathy: a prospective study on hemostasis and lipoproteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hematol* 1997; 56(2): 93-99.
13. Roe TF, Crawford TO, Huff KR, Costin G, Kaufman FR, Nelson MD, Jr. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1996; 10(2): 100-108.
14. Giusti C, Schiaffini R, Brufani C, Pantaleo A, Vingolo EM, Gargiulo P. Coagulation pathways and diabetic retinopathy: abnormal modulation in a selected group of insulin dependent diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(6): 591-595.
15. Bello FA, Sotos JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990; 336(8706): 64.
16. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr* 2008; 153(4): 541-546.
17. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49(9): 2002-2009.
18. Hale PM, Rezvani I, Braunstein AW, Lipman TH, Martinez N, Garibaldi L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997; 86(6): 626-631.
19. Fiordalisi I, Harris GD, Gilliland MG. Prehospital cardiac arrest in diabetic ketoacidemia: why brain swelling may lead to death before treatment. *J Diabetes Complications* 2002; 16(3): 214-219.
20. Edge JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(5): 316-324.
21. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1541-1546.
22. Dunger DB, Edge JA. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 302-303.
23. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit*

Care Med 2008; 9(3): 320-329.

24. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333(19): 1260-1266.

25. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas: effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits (*J Clin Invest* 1973; 52: 571-583). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(9): 1776-1788.

26. Matz R, Carrol P. Cerebral edema and diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1982; 97(1): 141-142.

27. Kempfski O, Staub F, von Rosen F, Zimmer M, Neu A, Baethmann A. Molecular mechanisms of glial swelling in vitro. *Neurochem Pathol* 1988; 9: 109-125.

28. Bevensee MO, Schmitt BM, Choi I, Romero MF, Boron WF. An electrogenic Na(+)-HCO(-)(3) cotransporter (NBC) with a novel COOH-terminus, cloned from rat brain. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278(6): C1200-C1211.

29. Schmitt BM, Berger UV, Douglas RM, et al. Na/HCO<sub>3</sub> cotransporters in rat brain: expression in glia, neurons, and choroid plexus. *J Neurosci* 2000; 20(18): 6839-6848.

30. Amoroso S, Di Renzo G, Tagliatela M, Canzoniero LM, Cragoe EJ, Jr., Annunziato L. Cytoplasmic alkalization induced by insulin through an activation of Na(+)-H+ antiporter inhibits tyrosine hydroxylase activity in striatal synaptosomes. *Biochem Pharmacol* 1991; 41(9): 1279-1282.

31. Lam TI, Anderson SE, Glaser N, O'Donnell ME. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2005; 54(2): 510-516.

32. Soleimani M, Singh G. Physiologic and molecular aspects of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers in health and disease processes. *J Invest Med* 1995; 43(5): 419-430.

33. Puliyl JM, Bhambhani V. Ketoacid levels may alter osmoticity in diabetic ketoacidosis and precipitate cerebral edema. *Arch Dis Child* 2003; 88(4): 366.

34. Van der Meulen JA, Klip A, Grinstein S. Possible mechanism for cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1987; 2(8554): 306-308.

35. Brown TB. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: is treatment a factor? *Emerg Med J* 2004; 21(2): 141-144.

36. Isales CM, Min L, Hoffman WH. Acetoacetate and beta-hydroxybutyrate differentially regulate endothelin-1 and vascular endothelial growth factor in mouse brain microvascular endothelial cells. *J Diabetes Complications* 1999; 13(2): 91-97.
37. Knudsen GM, Jakobsen J. Blood-brain barrier permeability to sodium. Modification by glucose or insulin? *J Neurochem* 1989; 52(1): 174-178.
38. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes* 2004; 53(8): 2079-2086.
39. Dalton RR, Hoffman WH, Passmore GG, Martin SL. Plasma C-reactive protein levels in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33(4): 435-442.
40. Hoffman WH, Burek CL, Waller JL, Fisher LE, Khichi M, Mellick LB. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol* 2003; 108(3): 175-181.
41. Hoffman WH, Cudrici CD, Zafranskaia E, Rus H. Complement activation in diabetic ketoacidosis brains. *Exp Mol Pathol* 2006; 80(3): 283-288.
42. Keller U. Diabetic ketoacidosis: current views on pathogenesis and treatment. *Diabetologia* 1986; 29(2): 71-77.
43. Quyyumi AA, Iaffaldano R, Guerrero JL, Ryan CA, Powell WJ, Jr., Axelrod L. Prostacyclin and pathogenesis of hemodynamic abnormalities of diabetic ketoacidosis in rats. *Diabetes* 1989; 38(12): 1585-1594.
44. Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 2000; 6(2): 159-163.
45. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335-1343.
46. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011; 28(5): 508-515.
47. Carlotti AP, Bohn D, Halperin ML. Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch Dis*

Child 2003; 88(2): 170-173.

48. Halperin ML, Maccari C, Kamel KS, Carlotti AP, Bohn D. Strategies to diminish the danger of cerebral edema in a pediatric patient presenting with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(4): 191-195.

49. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2015; 372(6): 546-554.

50. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2013; 87(5): 337-346.

51. Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2(3): 109-114.

52. Curtis JR, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001; 2(4): 191-194.

53. Koul PB. Diabetic ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; 48(2): 135-144.

54. Hammond P, Wallis S. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1992; 305(6847): 203-204.

## Ερωτήσεις

### 1. Τί από τα παρακάτω ισχύει:

α) Το εγκεφαλικό οίδημα είναι μία συχνή επιπλοκή που εμφανίζεται σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση;

β) Το εγκεφαλικό οίδημα παρουσιάζεται συχνότερα σε ασθενείς μέσης ηλικίας;

γ) Το εγκεφαλικό οίδημα είναι μία δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή σε ασθενείς με διαβητική κετοξέωση;

δ) Ασθενείς μετά από επιτυχή αντιμετώπιση εγκεφαλικού οιδήματος δεν έχουν μείζονα υπολειπόμενη νευρολογική σημειολογία;

### 2. Η ενδοφλέβια χορήγηση ισότονου ορού NaCl σε ασθενείς με ΔΚΟ με αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικό οίδημα έχει ένδειξη:

α) Όταν η ΣΑΠ είναι κάτω από 110 mmHg;

β) Όταν το pH είναι κάτω από 6,9;

γ) Όταν ο ασθενής βρίσκεται σε αιμοδυναμική αστάθεια;

δ) Όταν ο ασθενής είναι εμπύρετος;

ε) Πάντοτε;

**3. Η διόρθωση της οξέωσης με διττανθρακικά σε ΔΚΟ είναι ενδεδειγμένη:**

α) Όταν τα επίπεδα των διττανθρακικών είναι κάτω από 22 mmol/L;

β) Όταν τα επίπεδα των διττανθρακικών είναι κάτω από 15 mmol/L;

γ) Όταν το pH είναι κάτω από 7,15;

δ) Όταν το pH είναι κάτω από 6,9;

ε) Ποτέ;

**4. Προειδοποιητικά σημεία του εγκεφαλικού οιδήματος είναι:**

α) Η αλλαγή της νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς;

β) Η άνοδος της αρτηριακής πίεσης;

γ) Η κεφαλαλγία και η βραδυκαρδία;

δ) Ο μειωμένος κορεσμός O<sub>2</sub>;

ε) Όλα τα παραπάνω;

**5. Θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος περιλαμβάνουν:**

α) Χορήγηση υπέρτονου ορού;

β) Χορήγηση διττανθρακικών;

γ) Χορήγηση μπουμετανίδης;

δ) Χορήγηση διαλύματος γλυκόζης;

**Απαντήσεις**

1. γ

2. γ

3. δ

4. ε

5. α

## Επικίνδυνες για τη ζωή ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η αντιμετώπισή τους

**Ελένη Φράγκου,**

Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο Λεμεσού, Κύπρος  
και ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Αθήνα

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Νάτριο
  - 2.1. Υπονατριαιμία
  - 2.2. Υπερνατριαιμία
3. Κάλιο
  - 3.1. Υποκαλιαιμία
  - 3.2. Υπερκαλιαιμία
4. Φωσφόρος
  - 4.1. Υποφωσφαταιμία
  - 4.2. Υπερφωσφαταιμία
5. Ασβέστιο
  - 5.1. Υπασβεστιαίμια
  - 5.2. Υπερασβεστιαίμια
6. Μαγνήσιο
  - 6.1. Υπομαγνησιαίμια
  - 6.2. Υπερμαγνησιαίμια
7. Συμπεράσματα
8. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, τόσο της υπονατριαιμίας όσο και της υπερνατριαιμίας συσχετίζεται με το ρυθμό δημιουργίας και τη σοβαρότητά τους

- Η θνητότητα τόσο της υπονατριαιμίας, όσο και της υπερνατριαιμίας οφείλεται, είτε στο υποκείμενο νόσημα που προκάλεσε την ηλεκτρολυτική διαταραχή, είτε στη λανθασμένη διόρθωσή της

- Σε σοβαρή (συγκέντρωση καλίου στον ορό  $<2,5-3,0$  mEq/L) ή συμπτωματική υποκαλιαιμία χορηγείται ενδοφλέβια κάλιο. Σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, το κάλιο που χορηγείται είναι 50% λιγότερο

- Η σοβαρή υπερκαλιαιμία αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκονικού ασβεστίου, ινσουλίνης ταχείας δράσης, γλυκόζης, διττανθρακικού νατρίου και φουροσεμίδης, με εισπνοή αλβουτερόλης, χορήγηση ιοντανταλακτικής ρητίνης και αιμοκάθαρση

- Η σοβαρή υπερασβεστιαίμια αντιμετωπίζεται κυρίως με ενυδάτωση, ενδοφλέ-

*βια χορήγηση φουροσεμίδης, διφωσφονικών και υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση καλσιτονίνης*

*- Οι σοβαρές υπο, υπερ-φωσφαταιμία και υπο, υπερ-μγανησαιμία πρέπει να διορθωθούν*

## 1. Εισαγωγή

Οι ηλεκτρολύτες συμμετέχουν σε μεταβολικές και ομοιοστατικές διεργασίες στις οποίες περιλαμβάνονται οι ενζυμικές και βιοχημικές αντιδράσεις, η διατήρηση της ακεραιότητας και λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης, η νευρομυϊκή και καρδιαγγειακή λειτουργία, η οστική σύσταση και η ρύθμιση ισοζυγίου ύδατος και οξεοβασικής ισορροπίας. Ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκαλεί, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της ηλεκτρολυτικής διαταραχής και το ρυθμό δημιουργίας της. Το κείμενο αυτό περιγράφει συστάσεις για την αντιμετώπιση επικίνδυνων ηλεκτρολυτικών διαταραχών εφαρμόζοντας υπολογισμούς βάσει βιβλιογραφίας, χωρίς όμως να παραβλέπει την ανάγκη για κλινική αξιολόγηση του ασθενούς για την εξατομίκευση της θεραπείας.

## 2. Νάτριο

Το νάτριο είναι το κυριότερο εξωκυττάριο κατιόν και η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον ορό είναι 135-145 mEq/L. Η αξιολόγηση του όγκου των ασθενών με διαταραχές νατρίου είναι απαραίτητη αφού, οι διαταραχές στη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό συνήθως αντικατοπτρίζουν διαταραχές του ισοζυγίου ύδατος. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στην υπέρμετρη διόρθωση της διαταραχής νατρίου, ώστε να αποφεύγονται περαιτέρω επιπλοκές, νοσηρότητα και θνητότητα.

### 2.1. Υπονατριαιμία

Τα σημεία και συμπτώματα της υπονατριαιμίας (*νάτριο ορού <135 mEq/L*) είναι μη ειδικά και συσχετίζονται, κυρίως, με την αλλαγή της ωσμωτικότητας και την επακόλουθη μετακίνηση ύδατος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, λήθαργο, αποπροσανατολισμό, ναυτία, εμέτους, αδυναμία, μυϊκές κράμπες, κατασταλμένα αντανακλαστικά, επιληψία, κώμα και θάνατο. Ανάλογα με το αίτιο που προκάλεσε τη διαταραχή νατρίου, συ-

νυπάρχουν σημεία και συμπτώματα υπογκαιμίας ή υπερογκαιμίας. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων συσχετίζεται με το ρυθμό δημιουργίας και τη σοβαρότητα της υπονατριαιμίας. Σοβαρότερη συμπτωματολογία παρατηρείται σε ασθενείς με οξεία μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου, δηλαδή σε ασθενείς με μείωση του νατρίου σε λιγότερο από 12 ώρες.

Υπονατριαιμία με συγκέντρωση νατρίου στον ορό  $<130$  mEq/L συσχετίζεται με αύξηση της θνητότητας κατά 60 φορές, με το ρυθμό θνητότητας να είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με συγκέντρωση νατρίου στον ορό  $<120$  mEq/L. Η θνητότητα οφείλεται, είτε στην ίδια την υπονατριαιμία, είτε στο υποκείμενο νόσημα που την προκάλεσε, είτε στη λανθασμένη διόρθωσή της η οποία οδηγεί σε νευρολογικές επιπλοκές<sup>1-3</sup>.

Η σοβαρή συμπτωματική υπονατριαιμία (λ.χ. με διαταραχή επιπέδου συνείδησης, επιληψία), η σοβαρή οξεία υπονατριαιμία (λ.χ. με αλλαγή της συγκέντρωσης νατρίου στον ορό  $>0,5$  mEq/L/ώρα ή με έναρξη λιγότερο από 48 ώρες) και η σοβαρή υπονατριαιμία (δηλαδή η συγκέντρωση νατρίου στον ορό  $<110-115$  mEq/L) απαιτούν έγκαιρη θεραπεία διόρθωση με στέρηση ελεύθερου ύδατος, ενδοφλέβια χορήγηση ισότονου ή υπέρτονου διαλύματος (λ.χ. 3% NaCl με ρυθμό έγχυσης 15-80 ml/ώρα ή 1-2 ml/kgΣΒ/ώρα) και σε μη υπογκαιμικούς ασθενείς με συγχορήγηση διουρητικού της αγκύλης του Henle (φουροσεμίδης). Απαραίτητη είναι η διόρθωση της αιτίας που προκάλεσε την υπονατριαιμία, με χορήγηση υγρών σε υπογκαιμικούς ασθενείς, χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή θυροξίνης σε ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή υποθυρεοειδισμό αντίστοιχα και με διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης υπότονων διαλυμάτων, όπως 5% D/W.

Ο επιθυμητός ρυθμός διόρθωσης της συγκέντρωσης νατρίου στον ορό είναι 1-2 mEq/L/ώρα και ποτέ περισσότερο από 0,5 mEq/L/ώρα σε χρόνια υπονατριαιμία (λ.χ. σε δημιουργία της σε περισσότερο από 2 μέρες ή με άγνωστη έναρξη). Η μέγιστη προτεινόμενη αύξηση στη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό είναι 8-12 mEq/L σε 24 ώρες με πλήρη διόρθωσή της σε 48-96 ώρες. Το 50% του υπολογιζόμενου ελλείμματος νατρίου χορηγείται, συνήθως, τις πρώτες 24 ώρες με στόχο τη διόρθωση του νατρίου στον ορό στα 120-130 mEq/L. Η αρχική διόρθωση του νατρίου στον ορό δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 135 mEq/L και σε καμία χρονική περίοδο τα 145 mEq/L. Οι τιμές του νατρίου στον ορό αξιολογούνται κάθε 2-4 ώρες μέχρι ο ασθενής να γίνει ασυμπτωματικός και στη συνέχεια κάθε 4-8 ώρες μέχρι το νάτριο στον ορό να γίνει φυσιολογικό<sup>4-16</sup>. Χρήσιμες εξισώσεις για τη δι-



όρθωση της υπονατριαιμίας<sup>17</sup> είναι οι εξής:

Το έλλειμμα νατρίου υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{Έλλειμμα νατρίου (mEq)} = \text{TBW} \times (\text{Επιθυμητό Na} - \text{Na}_s)$$

όπου TBW = ολικό νερό σώματος και  $\text{Na}_s$  = συγκέντρωση νατρίου στον ορό.

Το ολικό ύδωρ του οργανισμού υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{TBW (άνδρες)} = 0.6 \text{ (L/kg)} \times \text{βάρος (kg)}$$

$$\text{TBW (γυναίκες)} = 0.5 \text{ (L/kg)} \times \text{βάρος (kg)}$$

Η αλλαγή στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1L NaCl 3% υπολογίζεται με την εξίσωση Adrogue-Madias:

$$\text{Αλλαγή στη συγκέντρωση νατρίου} = (512 \text{ mEq/L} - \text{Na}_s) / (\text{TBW} + 1)$$

Η μεταβολή στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1 L NaCl 0,9% υπολογίζεται με την εξίσωση Adrogue-Madias:

$$\text{Μεταβολή στη συγκέντρωση νατρίου} = (154 \text{ mEq/L} - \text{Na}_s) / (\text{TBW} + 1)$$

Σε ασθενείς με υπογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία, υπολογίζεται το έλλειμμα νατρίου, το οποίο υποκαθίσταται με ενδοφλέβια χορήγηση 0,9% NaCl όπως προαναφέρθηκε. Η ισογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία αντιμετωπίζεται με στέρηση νερού και πιθανά, με ήπια διούρηση χορηγώντας φουροσεμίδη 20-40 mg κάθε 6-12 ώρες. Σε ασθενείς με σοβαρό σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, επιπρόσθετα της στέρησης ύδατος, χορηγείται ενδοφλέβια φουροσεμίδη 1 mg/kgΣΒ, ώστε να επιτευχθεί αρνητικό ισοζύγιο ύδατος και 3% NaCl, για να υποκατασταθεί η απώλεια του νατρίου στα ούρα. Η δεμεκλοκυκλίνη, που χορηγείται σε χρόνο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, δεν είναι αποτελεσματική στην οξεία υπερέκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης εξαιτίας της καθυστερημένης δράσης της. Η υπερογκαιμική υπότονη υπονατριαιμία αντιμετωπίζεται με διόρθωση της αιτίας που την προκάλεσε, με στέρηση νερού και με χορήγηση διουρητικού της αγκύλης του Henle. Τόσο η ισό-

τονη όσο και η υπέρτονη υπονατριαιμία αντιμετωπίζονται με διόρθωση της αιτίας που τις προκάλεσε λ.χ. με διακοπή της χορήγησης υπέρτονων διαλυμάτων (όπως μαννιτόλη) και με διόρθωση της υπεργλυκαιμίας<sup>3,18-21</sup>.

## 2.2. Υπερνατριαιμία

Τα σημεία και συμπτώματα της υπερνατριαιμίας (νάτριο ορού  $>145$  mEq/L) είναι μη ειδικά και συσχετίζονται, κυρίως, με την αλλαγή της ωσμωτικότητας και την επακόλουθη μετακίνηση ύδατος στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Περιλαμβάνουν λήθαργο, ευερεθιστότητα, δίψα μυικούς σπασμούς, αυξημένα αντανακλαστικά, επιληψία, κώμα και θάνατο. Ανάλογα με το αίτιο που προκάλεσε τη διαταραχή νατρίου, συνυπάρχουν σημεία και συμπτώματα υπογκαιμίας ή υπερογκαιμίας. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων συσχετίζεται με το ρυθμό δημιουργίας και τη σοβαρότητα της υπερνατριαιμίας.

Η υπερνατριαιμία συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα (40-70% στους ενήλικες) με τη συγκέντρωση νατρίου στον ορό  $>160$  mEq/L να συσχετίζεται με θνητότητα  $>75\%$ . Η θνητότητα οφείλεται, είτε στο υποκείμενο νόσημα, είτε στην ταχεία διόρθωση της υπερνατριαιμίας<sup>1-3</sup>.

Η θεραπεία της υπερνατριαιμίας εξαρτάται από αίτιο που την προκάλεσε, τη σοβαρότητά της και το χρόνο κατά τον οποίο δημιουργήθηκε. Απαραίτητη είναι η διόρθωση της αιτίας που προκάλεσε την υπερνατριαιμία, με διακοπή της χορήγησης υπέρτονων διαλυμάτων NaCl ή NaHCO<sub>3</sub> και την ενδοφλέβια χορήγηση υπότονων διαλυμάτων, όπως 5% D/W. Σε οξεία υπερνατριαιμία (λ.χ. σε δημιουργία της μέσα σε ώρες) και σε χρόνια υπερνατριαιμία, η διόρθωση του νατρίου στον ορό δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 1-2 mEq/l/ώρα και 0,5 mEq/L/ώρα, αντίστοιχα, για την αποφυγή εγκεφαλικού οιδήματος. Το 50% του ελλείμματος ύδατος πρέπει να υποκαθίσταται κατά το πρώτο 24ωρο και το υπόλοιπο μέσα στις επόμενες 24-72 ώρες, με τη συνολική διόρθωση να επιτυγχάνεται σε 48-96 ώρες. Η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό πρέπει να μειώνεται μέχρι 10-12 mEq/L το 24ωρο. Σε υπογκαιμικούς και αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς χορηγείται ενδοφλέβια ισότονο διάλυμα 0,9% NaCl ενώ, στις άλλες περιπτώσεις υπερνατριαιμίας χορηγούνται υπότονα διαλύματα (5% D/W ή 0,45% NaCl ή 0,025% NaCl). Οι τιμές του νατρίου στον ορό αξιολογούνται κάθε 2-4 ώρες μέχρι ο ασθενής να γίνει ασυμπτωματικός και στη συνέχεια, κάθε 4-8 ώρες μέχρι η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό να είναι φυσιολογική. Χρήσιμες εξισώσεις

για τη διόρθωση της υπερνατριαιμίας<sup>17</sup> είναι οι εξής:

Η αλλαγή στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1 L 5% D/W υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{Μεταβολή στη συγκέντρωση νατρίου} = (0 \text{ mEq/L} - \text{Na}_s) / (\text{TBW} + 1)$$

Η μεταβολή στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1L 0,025% NaCl υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{Αλλαγή στη συγκέντρωση νατρίου} = (38,5 \text{ mEq/L} - \text{Na}_s) / (\text{TBW} + 1)$$

Η μεταβολή στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1 L 0,45% NaCl υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{Μεταβολή στη συγκέντρωση νατρίου} = (77 \text{ mEq/L} - \text{Na}_s) / (\text{TBW} + 1)$$

Η μεταβολή στη συγκέντρωση νατρίου στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1 L 0,9% NaCl υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{Αλλαγή στη συγκέντρωση νατρίου} = (154 \text{ mEq/L} - \text{Na}_s) / (\text{TBW} + 1)$$

Το έλλειμμα ύδατος υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{Έλλειμμα ύδατος} = \text{TBW} \times (\text{Na}_s/140 - 1)$$

Σε ασθενείς με υπογκαιμική υπερνατριαιμία, το έλλειμμα ύδατος αρχικά διορθώνεται με ισότονο διάλυμα 0,9% NaCl μέχρι να διορθωθεί η υπογκαιμία και στη συνέχεια, με υπότονο διάλυμα. Η υπογκαιμική υπερνατριαιμία αντιμετωπίζεται με στέρωση νατρίου και ενδοφλέβια χορήγηση 5% D/W. Η υπερογκαιμική υπερνατριαιμία αντιμετωπίζεται με στέρωση νατρίου, ενδοφλέβια χορήγηση υπότονων διαλυμάτων (0,225% NaCl ή 5% D/W) και χορήγηση διουρητικών.

### 3. Κάλιο

Το κάλιο είναι το κυριότερο ενδοκυττάριο κατιόν και η φυσιολογική συ-

γκέντρωσή του στον ορό είναι 3,5-5,0 mEq/L. Συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες όπως στον κυτταρικό μεταβολισμό, τη σύνθεση γλυκογόνου και πρωτεϊνών και στη ρύθμιση του ηλεκτρικού δυναμικού κατά μήκος των μεμβρανών.

### 3.1. Υποκαλιαιμία

Υποκαλιαιμία είναι η μείωση της συγκέντρωσης καλίου στον ορό <3,5 mEq/L και προκαλεί υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και διαταραχή της μυϊκής συστολής. Σοβαρή υποκαλιαιμία είναι η συμπτωματική υποκαλιαιμία ή η μείωση του καλίου στον ορό <2,5 mEq/L. Τα σημεία και συμπτώματα της σοβαρής υποκαλιαιμίας περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, καταβολή, δυσκοιλιότητα, μυϊκή αδυναμία και παράλυση, αναπνευστική δυσχέρεια, ραβδομύλυση, διαταραχές αγωγιμότητας, αρρυθμία και ανακοπή. Ασθενείς με ήπια υποκαλιαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Ο κίνδυνος αρρυθμίας και ανακοπής είναι μεγαλύτερος σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, ισχαιμίας μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας και σε ασθενείς υπό αγωγή με διγοξίνη ή άλλα αντιαρρυθμικά φάρμακα.

Η συγκέντρωση καλίου στον ορό δε συσχετίζεται με την ενδοκυτάρια συγκέντρωση καλίου ή το ολικό κάλιο στον οργανισμό και έτσι, η υποκαλιαιμία δεν αντιστοιχεί απαραίτητα σε μείωση των αποθηκών καλίου στον οργανισμό. Υπολογίζεται ότι, για κάθε 0,3 mEq/L μείωση στη συγκέντρωση καλίου στον ορό, το ολικό έλλειμμα καλίου στον οργανισμό είναι περίπου 100 mEq. Ο στόχος στη θεραπεία της σοβαρής υποκαλιαιμίας είναι η πρόληψη των επικίνδυνων για τη ζωή επιπλοκών (όπως αρρυθμία, ραβδομύλυση και παράλυση του διαφράγματος), η διόρθωση των σημείων και συμπτωμάτων, η επαναφορά της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό στα φυσιολογικά επίπεδα (3,5-5 mEq/L) και η αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας που την προκάλεσε. Αρχικά, υποκαθίσταται το κάλιο ώστε η συγκέντρωση του καλίου στον ορό να είναι ασφαλής και στη συνέχεια η υποκατάσταση του υπόλοιπου ελλείμματος γίνεται με αργό ρυθμό μέσα σε ημέρες ή βδομάδες. Η υποκαλιαιμία διορθώνεται, είτε με ενδοφλέβια (με τη μορφή χλωριούχων, οξικών ή φωσφορικών αλάτων), είτε από του στόματος χορήγηση καλίου (με τη μορφή χλωριούχων, διττανθρακικών, φωσφορικών και γλυκονικών αλάτων). Η ενδοφλέβια χορήγηση καλίου προτιμάται στη

σοβαρή (συγκέντρωση καλίου στον ορό  $<2,5-3,0 \text{ mEq/L}$ ) ή συμπτωματική υποκαλιαιμία (δηλαδή με αρρυθμία, μυική αδυναμία ή ραβδομύωση) και σε περιπτώσεις όπου δε μπορεί να ληφθεί κάλιο από το στόμα.

Σε ασθενείς με συγκέντρωση καλίου στον ορό  $2,5-3,4 \text{ mEq/L}$  χορηγούνται ενδοφλέβια  $20-40 \text{ mEq}$  καλίου. Σε ασθενείς με συγκέντρωση καλίου στον  $<2,5 \text{ mEq/L}$  χορηγούνται ενδοφλέβια  $40-80 \text{ mEq}$ . Σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, το κάλιο που χορηγείται είναι 50% λιγότερο, με τη χορήγηση να επαναλαμβάνεται μέχρι να επιτευχθούν φυσιολογικές συγκεντρώσεις καλίου στον ορό. Η συγκέντρωση του καλίου στον ορό πρέπει να αξιολογείται μετά από χορήγηση  $60-80 \text{ mEq}$ , δηλαδή σε 1-4 ώρες από την έναρξη της θεραπείας, ώστε να χορηγηθεί η επόμενη δόση. Η ταχεία χορήγηση καλίου αντενδείκνυται σε κάθε περίπτωση εξαιτίας πρόκλησης θανατηφόρων αρρυθμιών. Ασφαλής χορήγηση καλίου μπορεί να επιτευχθεί με ρυθμό έγχυσης  $10-20 \text{ mEq/ώρα}$  και η καταγραφή του ρυθμού καρδιάς είναι απαραίτητη. Το κάλιο θα πρέπει να χορηγείται σε διαλύματα χωρίς γλυκόζη, αφού η γλυκόζη θα επιδεινώσει την προϋπάρχουσα υποκαλιαιμία. Η έγχυση καλίου από κεντρικό φλεβικό καθετήρα μειώνει το άλγος και την πιθανότητα θρομβοφλεβίτιδας, ενώ η χορήγηση καλίου από περιφερική φλέβα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα  $80 \text{ mEq/L}$ . Η ημερήσια δόση καλίου δεν πρέπει να υπερβαίνει τα  $240-400 \text{ mEq}$ . Απαραίτητη είναι η διόρθωση συνυπάρχουσας υπομαγνησισαιμίας<sup>22-29</sup>.

Τα από του στόματος σκευάσματα καλίου είναι διαθέσιμα σε υγρή μορφή, σε δισκία και σε κάψουλα. Η ημερήσια δόση καλίου χορηγείται σε 2-4 δόσεις για την αποφυγή γαστρεντερικών διαταραχών. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, όπως η σπιρονολακτόνη και αμιλορίδη, δεν είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της οξείας υποκαλιαιμίας.

### 3.2. Υπερκαλιαιμία

Η υπερκαλιαιμία (συγκέντρωση καλίου στον ορό  $>5,0 \text{ mEq/L}$ ) είναι απειλητική για τη ζωή όταν η συγκέντρωση του καλίου στον ορό είναι  $>6,5 \text{ mEq/L}$ . Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της υπερκαλιαιμίας συσχετίζονται με αλλαγές της νευρομυικής και καρδιακής λειτουργίας και περιλαμβάνουν αιμωδίες, κράμπες μυών, μυική αδυναμία, παράλυση, βραδυαρρυθμία και ασυστολία.

Ο στόχος της θεραπείας της υπερκαλιαιμίας είναι η απευαισθητοποίη-

ση του μυοκαρδίου από τη δράση του καλίου, η διόρθωση των σημείων και συμπτωμάτων της και η αποφυγή υπέρμετρης διόρθωσής της<sup>22-24</sup>. Απαραίτητη είναι η διακοπή χορήγησης καλίου και καλιοσυντηρητικών φαρμάκων.

Σε συμπτωματικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις χορηγείται ενδοφλέβια γλυκονικό ασβέστιο. Θεωρείται φάρμακο πρώτης εκλογής στη σοβαρή υπερκαλιαιμία, αφού ανταγωνίζεται τις δράσεις του καλίου στην καρδιά. Χορηγούνται ενδοφλέβια 1-2 g (4,56-9,12 mEq) γλυκονικού ασβεστίου σε διάστημα 5-10 λεπτών. Η δράση του αρχίζει άμεσα σε 1-2 λεπτά από τη χορήγησή του και διαρκεί 10-30 λεπτά. Επί επιμονής ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων, η δόση επαναλαμβάνεται ανά 5 λεπτά. Το χλωριούχο ασβέστιο (1.000 mg αντιστοιχούν σε 13,6 mEq ασβεστίου) μπορεί επίσης να χορηγηθεί, όμως προκαλεί ερεθισμό στη φλέβα. Η ανακατανομή καλίου και η μετακίνησή του στον ενδοκυττάριο χώρο επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου, το οποίο θεωρείται φάρμακο πρώτης εκλογής στη σοβαρή υπερκαλιαιμία. Χορηγούνται ενδοφλέβια 50-100 mEq  $\text{NaHCO}_3$  σε διάστημα 2-5 λεπτών. Η δράση του αρχίζει 30 λεπτά μετά τη χορήγησή του και διαρκεί 2-6 ώρες. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια εξαιτίας του νατρίου που περιέχει. Πρώτη επιλογή στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας αποτελεί επίσης η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης. Χορηγούνται 5-10 μονάδες ινσουλίνης ταχείας δράσης σε 50 ml 50% D/W. Η δράση αρχίζει 15-45 λεπτά από τη χορήγηση και διαρκεί 2-6 ώρες. Περαιτέρω απελευθέρωση ινσουλίνης και ανακατανομή του καλίου μπορεί να επιτευχθεί με ενδοφλέβια χορήγηση 50 ml 50% D/W (25 g γλυκόζης) σε διάστημα 5 λεπτών ή με χορήγηση 1.000 ml 10% D/W (100 g γλυκόζης) σε διάστημα 1-2 ωρών. Η χορήγηση αλβουτερόλης ενεργοποιεί την  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ άση, με αποτέλεσμα την ανακατανομή του καλίου προς τα κύτταρα. 10-20 mg αλβουτερόλης χορηγούνται εισπνεόμενα σε 10 λεπτά. Η δράση της αρχίζει 30 λεπτά από τη χορήγησή της και διαρκεί 1-2 ώρες<sup>30</sup>.

Η νεφρική απομάκρυνση καλίου από τον οργανισμό επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης, η οποία δρα 5-15 λεπτά από την έγχυσή της και διαρκεί από 4-6 ώρες<sup>30</sup>.

Τα τελευταία 50 χρόνια, για την απομάκρυνση του καλίου από το έντερο χρησιμοποιείται το *kayexalate*, μία ρητίνη ανταλλαγής κατιόντων με νατριούχο σουλφονικό πολυστυρένιο (sodium polystyrene sulfonate, SPS). Το *kayexalate* είναι ρητίνη σε σκόνη που ανταλλάσσει νάτριο με κάλιο, ασβέ-

στιο, αμμώνιο και μαγνήσιο. Η χορήγησή του μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση  $K^+$  στο πλάσμα κατά 0,7-1,1 mEq/L όμως η δράση του καθυστερεί. Επίσης, σε όξινο pH, οι σουλφονικές ομάδες του είναι δεσμευμένες από  $H^+$  και δεν μπορούν να δεσμεύσουν  $K^+$ . Επομένως, το *kaexalate* είναι περισσότερο αποτελεσματικό στο ορθό. Σε επαφή της με το νερό, η σκόνη διογκώνεται και μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη εντέρου. Χορηγείται, είτε ως κλύσμα, είτε από το στόμα με καθαρτικό (συνήθως σορβιτόλη) είτε μόνο του. Παρενέργειες από τη χορήγησή του (με ή χωρίς σορβιτόλη) είναι οι γαστρεντερικές επιπλοκές στις οποίες περιλαμβάνεται η νέκρωση και διάτρηση του εντέρου. Το 2009, το United States Food and Drug Administration (FDA) εξέδωσε προειδοποίηση προτείνοντας τη χρησιμοποίηση του *kaexalate* χωρίς ανάμειξη με σορβιτόλη 70%. Παρόλα αυτά, η χρήση του *kaexalate*, είτε από μόνο του, είτε διαλυμένο με σορβιτόλη σε συγκέντρωση 33% παραμένει διαδομένη στην αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας. Σίγουρα, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να αποδειχθεί η ασφάλειά του<sup>31,32</sup>. Το *patiomer* είναι ένα μη απορροφούμενο συνθετικό πολυμερές που περιλαμβάνει σφαιρίδια διαμέτρου 100  $\mu\text{m}$ . Σε αντίθεση με το *kaexalate*, το *patiomer* δεν διογκώνεται σε επαφή του με το νερό και δε χρειάζεται καθαρτικό για να φτάσει το ορθό. Οι δραστικές του ομάδες αποτελούνται από  $\alpha$ -φλουορο-καρβοξυλικά οξέα που είναι δεσμευμένα με ασβέστιο αντί για νάτριο. Κατά τη διάλυσή του από τον γαστρεντερικό σωλήνα, ποσότητα ασβεστίου αντικαθίσταται από  $H^+$ . Το ισοηλεκτρικό σημείο ( $pK_a$ ) των ομάδων δέσμευσης κατιόντων είναι τέτοιο ώστε στο pH του παχέος εντέρου οι όξινες ομάδες να δίστανται και να γίνονται ικανές να δεσμεύσουν κάλιο, αμμώνιο και μαγνήσιο που είναι πλούσια στη θέση αυτή. Πειράματα, τόσο σε ζωικά πρότυπα, όσο και σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι όταν το *patiomer* ληφθεί από του στόματος, αυξάνει την αποβολή του καλίου στα κόπρανα με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. Δόσεις 15-30 g/ημέρα αύξησαν την ημερήσια αποβολή καλίου κατά 15-20 mmol. Σε άτομα σε δίαιτα πτωχή σε κάλιο και νάτριο, το *patiomer* μείωσε το κάλιο κατά 0,23 mmol/l μέσα σε 7 ώρες<sup>32</sup>. Τόσο η ικανότητα του φαρμάκου να επιτυγχάνει νορμοκαλιαιμία, όσο και η ασφάλειά του έχει αποδειχθεί σε πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι παρενέργειές του είναι ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές και υπομαγνησισαίμια η οποία παρατηρήθηκε μόνο τον πρώτο μήνα λήψης του και υποχώρησε με χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου. Δυνητικά, εξαιτίας της ανταλλαγής ασβεστίου με το κάλιο, το *patiomer*

θα μπορούσε να προκαλέσει θετικό ισοζύγιο ασβεστίου και έκτοπες επασβεστώσεις. Περαιτέρω μελέτες στο βάθος του χρόνου θα απαντήσουν στο ερώτημα αυτό. Το patiomer έλαβε έγκριση από το FDA τον Οκτώβριο του 2015<sup>32</sup>. Ένα ερευνητικό σκεύασμα για την αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας είναι το *sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9)*<sup>33</sup>. Σε αντίθεση με το patiomer και το kayexalate, δεν είναι πολυμερές αλλά κρύσταλλος με ειδικότητα στα ιόντα καλίου και αμμωνίου με μηχανισμούς που απαντώνται στα κανάλια ιόντων. Η χορήγηση 10g ZS-9 μειώνει τη συγκέντρωση του καλίου στο πλάσμα κατά 0,4 mmol/L την πρώτη ώρα, κατά 0,6 mmol/L τη δεύτερη ώρα και κατά 0,7 mmol/L στις 4 ώρες. Οι επιπλοκές του είναι ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές και δοσο-εξαρτώμενο οίδημα αφού αποδίδεινάτριο. Πλεονέκτημά του είναι ότι δεσμεύει κάλιο κατά μήκος όλου του γαστρεντερικού σωλήνα και πιθανά θα είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της οξείας υπερκαλιαιμίας.

Άμεση απομάκρυνση του καλίου από το αίμα επιτυγχάνεται με την αιμοκάθαρση, η οποία ενδείκνυται σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και αποτυχία των προαναφερθέντων μέτρων αντιμετώπισης.

Η συγκέντρωση του καλίου στον ορό θα πρέπει να αξιολογείται κάθε 1-6 ώρες και κάθε 4-12 ώρες μετά από κάθε παρέμβαση έως η συγκέντρωσή του να γίνει φυσιολογική.

## 4. Φωσφόρος

Ο φωσφόρος είναι το κυριότερο ενδοκυττάριο ανιόν και η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον ορό είναι 2,7-4,5 mg/dl. Συμμετέχει στη σύσταση των οστών, τη νευρική αγωγιμότητα, τη μυική λειτουργία και είναι απαραίτητος σε κάθε μεταβολική και ομοιοστατική λειτουργία, αφού αποτελεί συστατικό του ATP.

### 4.1. Υποφωσφαταιμία

Η υποφωσφαταιμία (συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό <2,7 mg/dl) οδηγεί σε διαταραχή της συσταλτικότητας του διαφράγματος και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ιστική υποξία, μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα, μυική αδυναμία, υπαισθησία, επιληψία και θάνατο.

Ο στόχος της θεραπείας είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα, η



αρχική επίτευξη συγκέντρωσης φωσφόρου στον ορό  $>2$  mg/dl και τελικά η επαναφορά της συγκέντρωσής του στον ορό στα φυσιολογικά επίπεδα. Η θεραπεία της υποφωσφαταιμίας εξαρτάται από τη σοβαρότητά της και τα συμπτώματα του ασθενούς. Στην ασυμπτωματική ήπια υποφωσφαταιμία χορηγείται φωσφόρος από του στόματος, ο οποίος όμως προκαλεί διάρροιας. Σε συμπτωματική και σοβαρή υποφωσφαταιμία, χορηγείται ενδοφλέβια φωσφόρος σύμφωνα με τη συγκέντρωσή του στον ορό: σε συγκέντρωση φωσφόρου 2,3-2,7 mg/dl χορηγούνται ενδοφλέβια 0,08-0,16 mmol/kgΣΒ φωσφόρου, σε συγκέντρωση φωσφόρου 1,5-2,2 mg/dl χορηγούνται ενδοφλέβια 0,16-0,32 mmol/kgΣΒ φωσφόρου και σε συγκέντρωση φωσφόρου  $<1,5$  mg/dl χορηγούνται ενδοφλέβια 0,32-0,64 mmol/kgΣΒ φωσφόρου. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, συστήνεται η χορήγηση 50% της δόσης. Τα ενδοφλέβια σκευάσματα φωσφόρου είναι διαθέσιμα υπό τη μορφή καλιούχου ή νατριούχου άλατος. Χορήγηση φωσφορικού καλίου προτιμάται σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει υποκαλιαιμία. Η συνολική δόση θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια σε διάστημα 4-6 ωρών, ώστε να αποφεύγεται η θρομβοφλεβίτιδα και να μειώνεται ο κίνδυνος καθίζησης ασβεστίου-φωσφόρου. Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης είναι 7 mmol/ώρα. Η συγκέντρωση φωσφόρου στον ορό πρέπει να αξιολογείται κάθε 2-4 ώρες από την έναρξη της διόρθωσής του<sup>34-40</sup>.

#### **4.2. Υπερφωσφαταιμία**

Η υπερφωσφαταιμία είναι η αύξηση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στο αίμα  $>4,5$  mg/dl. Σοβαρή υπερφωσφαταιμία παρατηρείται σε ασθενείς με εκσημασμένη λήψη από του στόματος ή ενδοφλέβιου φωσφόρου και σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, οι οποίοι έλαβαν κλύσματα εντέρου που περιέχουν φώσφορο. Η σοβαρότερη κλινική εκδήλωση της υπερφωσφαταιμίας προκαλείται από την υπασβεστιαϊμία, που προκαλείται εξαιτίας της καθίζησης ασβεστίου-φωσφόρου.

Η θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας στοχεύει στη διόρθωση της υποκείμενης αιτίας και στην επαναφορά της συγκέντρωσης του φωσφόρου στον ορό στα φυσιολογικά επίπεδα (2,5-4,5 mg/dl). Δεσμευτικά του φωσφόρου είναι το οξικό ασβέστιο, ανθρακικό ασβέστιο, υδροξείδιο του αλουμινίου, υδροξείδιο του μαγνησίου, η σεβελαμέρη και το λανθάνιο. Τα δεσμευτικά του φωσφόρου που περιέχουν μαγνήσιο ή αλουμίνιο θα πρέπει να απο-

φεύγονται σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, εξαιτίας συσσωρεύσεώς τους και τοξικότητας. Ο έλεγχος της συγκέντρωσης φωσφόρου στον ορό ενδείκνυται στα πλαίσια προγραμματισμένου ελέγχου<sup>41-47</sup>.

## 5. Ασβέστιο

Το ασβέστιο συμμετέχει σε μία πληθώρα λειτουργιών, όπως στο μεταβολισμό των οστών, στην πήξη του αίματος, στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων, στη νευρομυϊκή λειτουργία, σε ενδοκρινικές λειτουργίες και στην ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς. Η συγκέντρωσή του στον ορό ρυθμίζεται από την παραθορμόνη, τη βιταμίνη D και την καλσιτονίνη. Η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον ορό είναι 6,6-10,2 mg/dl. Περίπου 40% του ασβεστίου είναι δεσμευμένο στις πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως στην αλβουμίνη. Για κάθε μείωση της συγκέντρωσης της αλβουμίνης στον ορό κατά 1 g/dl, η συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό μειώνεται κατά 0,8 mg/dl. Η διόρθωση της συγκέντρωσης ασβεστίου στον ορό υπολογίζεται με την εξίσωση:

$$\text{Διορθωμένο ασβέστιο στον ορό} = \text{Ca}_s + 0.8 \times (4 - \text{Alb}_s)$$

(όπου  $\text{Ca}_s$  = συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό και  $\text{Alb}_s$  = συγκέντρωση αλβουμίνης στον ορό).

Η βιολογικά δραστική μορφή ασβεστίου είναι η ιονισμένη ή μη δεσμευμένη μορφή του, της οποίας η φυσιολογική συγκέντρωση στον ορό είναι 1,12-1,3 mmol/L<sup>48-51</sup>.

### 5.1. Υπασβεσταιμία

Υπασβεσταιμία είναι η συγκέντρωση ολικού ασβεστίου στον ορό <8,6 mg/dl ή η συγκέντρωση ιονισμένου ασβεστίου <1,1 mmol/L. Τα σημεία και συμπτώματα της χρόνιας υπασβεσταιμίας περιλαμβάνουν εκδηλώσεις από το δέρμα, ενώ η σοβαρή οξεία υπασβεσταιμία (ολικό ασβέστιο στον ορό <7,5 mg/dl ή ιονισμένο ασβέστιο στον ορό <0,9 mmol/L) χαρακτηρίζεται από νευρομυϊκές, νευρικές και καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. Χαρακτηριστικό σημείο της σοβαρής υπασβεσταιμίας είναι η τετανία.

Η ασυμπτωματική υπασβεσταιμία δεν απαιτεί θεραπεία. Η σοβαρή

υπασβεσταιμία απαιτεί έγκαιρη διόρθωση με ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου. Αρχικά, χορηγούνται ενδοφλέβια 1.000 mg χλωριούχου ασβεστίου (13.6 mEq ασβεστίου) ή 3.000 mg γλυκονικού ασβεστίου (13.7 mEq ασβεστίου) σε διάστημα 10 λεπτών. Για χορήγηση από περιφερική φλέβα, προτιμάται το γλυκονικό ασβέστιο έναντι του χλωριούχου ασβεστίου, αφού το τελευταίο συσχετίζεται με ιστική νέκρωση σε περίπτωση εξαγγελίωσής του. Το ασβέστιο δεν χορηγείται ποτέ στην ίδια φλέβα με διαλύματα που περιέχουν φωσφόρο εξαιτίας της καθίζησης του συμπλόκου ασβεστίου-φωσφόρου. Η διάρκεια δράσης του ενδοφλέβιου ασβεστίου είναι λιγότερο από 2 ώρες έτσι, προτιμάται η διαρκής έγχυση ασβεστίου με αυστηρή καρδιογραφική παρακολούθηση και αξιολόγηση της συγκέντρωσης ασβεστίου στον ορό κάθε 6 ώρες. Ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 0,8-1,5 mEq/λεπτό εξαιτίας της πιθανής αρρυθμιογένεσης. Συνήθως, 1-2 g γλυκονικού ασβεστίου (4,56-9,12 mEq ασβεστίου) διαλύονται σε 100 ml 5% D/W ή 0,9% NaCl και χορηγούνται σε 30-60 λεπτά. Η δόση επαναλαμβάνεται μέχρι η συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό να είναι φυσιολογική. Η υπασβεσταιμία από μετάγγιση παραγώγων αίματος αντιμετωπίζεται με χορήγηση 1,35 mEq ασβεστίου για κάθε 100 ml αίματος που χορηγήθηκαν. Απαραίτητη είναι η διόρθωση συνυπάρχουσας υπομαγνησισαίμιας. Από του στόματος ασβέστιο χορηγείται μετά από ενδοφλέβια διόρθωση της συγκέντρωσης ασβεστίου στον ορό. Η χρόνια ασυμπτωματική υπασβεσταιμία διορθώνεται με ασβέστιο από το στόμα και βιταμίνη D. Διαθέσιμα από του στόματος σκευάσματα ασβεστίου είναι το γλυκονικό, οξικό, ανθρακικό και κιτρικό ασβέστιο<sup>52-58</sup>.

## 5.2. Υπερασβεσταιμία

Υπερασβεσταιμία είναι η συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό >10,2 mg/dl. Σημεία και συμπτώματα της σοβαρής υπερασβεσταιμίας (ολικό ασβέστιο στον ορό >14 mg/dl ή ιονισμένο ασβέστιο >2,5 mmol/L) είναι η ανορεξία, αδυναμία, σύγχυση, λήθαργος, οξεία νεφρική βλάβη, καρδιακές αρρυθμίες, κώμα και θάνατος.

Η σοβαρή και συμπτωματική υπερασβεσταιμία απαιτεί έγκαιρη και επιθετική αντιμετώπιση. Άμεσα απαιτείται έκπτυξη του όγκου του ασθενούς με ενδοφλέβια χορήγηση 0,9% NaCl με ρυθμό έγχυσης 100-150 ml/ώρα. Ο ρυθμός έγχυσης εξατομικεύεται σύμφωνα με την ηλικία του ασθενούς και

τη συνύπαρξη νεφρικής ή καρδιακής ανεπάρκειας. Απουσία οιδήματος, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να φτάσει μέχρι τα 200-300 ml/ώρα, με στόχο την αποβολή ούρων 100-150 ml/ώρα. Ταυτόχρονη χορήγηση φουροσεμίδης (80-100 mg κάθε 1-2 ώρες) γίνεται σε ασθενείς με επιθετική ενυδάτωση (10 L την ημέρα). Χορηγείται υποδόρια ή ενδομυικά καλσιτονίνη (4 IU/kgΣΒ) κάθε 6-12 ώρες. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 6-8 IU/kgΣΒ κάθε 6 ώρες. Η δράση της είναι άμεση και μειώνει μέσα σε 4-6 ώρες τη συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό κατά 1-2 mg/dl. Χορηγείται μόνο για 48 ώρες, εξαιτίας εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων. Η ρινική χορήγηση καλσιτονίνης δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της οξείας υπερασβεστιαϊμίας. Ταυτόχρονα, χορηγούνται ενδοφλέβια zoledronic acid 4 mg σε 15 λεπτά ή pamidronate 60-90 mg σε 2 ώρες. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όπου τα διφωσφονικά αντενδείκνυνται και σε ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία εξαιτίας κακοήθειας, χορηγείται υποδόρια *denosumab*, σε συνδυασμό με καλσιτονίνη. Αρχικά χορηγείται *denosumab* σε δόση 0,3 mg/kgΣΒ και η δόση επαναλαμβάνεται σε 7 μέρες εάν η συγκέντρωση ασβεστίου στον ορό δεν έγινε φυσιολογική. Απαραίτητη είναι η μέτρηση των επιπέδων της 25(OH)D<sub>3</sub> αφού η χορήγηση *denosumab* σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D θα οδηγήσει σε εμμένουσα υπασβεστιαϊμία. Εν αναμονή των αποτελεσμάτων, χορηγούνται 50.000 IU βιταμίνης D για 2 ημέρες. Σπανιότερα, μπορεί να χορηγηθούν ασβεστομιμητικά (*cinacalcet*). Επί αποτυχίας των παραπάνω, η αιμοκάθαρση θα απομακρύνει άμεσα το ασβέστιο από το αίμα<sup>59-60</sup>.

## 6. Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο είναι το δεύτερο κυριότερο ενδοκυττάριο κατιόν και η φυσιολογική συγκέντρωσή του στον ορό είναι 1,5-2,4 mg/dl. Λειτουργεί ως συμπάραγοντας σε μία πληθώρα ενζυμικών και βιοχημικών αντιδράσεων και είναι απαραίτητο σε όλες τις λειτουργίες στις οποίες συμμετέχει το ATP.

### 6.1. Υπομαγνησισαιμία

Η συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό <1,5 mg/dl συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Σοβαρή υπομαγνησισαιμία (μαγνήσιο στον ορό <1,0 mg/dl) οδηγεί σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, αρρυθμία (στις οποίες περιλαμβάν-

νεται αρρυθμία torsades de pointes), ανθεκτική υποκαλιαιμία και υπασβεστιαίμια, επιληψία, κώμα και θάνατο.

Η συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό δεν συσχετίζεται με την ενδοκυτάρια συγκέντρωσή του ή το ολικό μαγνήσιο στον οργανισμό και έτσι η υπομαγνησισαιμία δεν αντιστοιχεί απαραίτητα σε μείωση των αποθηκών μαγνησίου στον οργανισμό. Η έλλειψη μαγνησίου συσχετίζεται με έλλειψη 1,0-2,0 mEq/kgΣΒ. Το μαγνήσιο κατανέμεται αργά στους ιστούς αλλά η νεφρική αποβολή του είναι ταχεία.

Ο στόχος της θεραπείας της υπερμαγνησισαιμίας είναι η λύση των σημείων και συμπτωμάτων του ασθενούς, η επαναφορά της συγκέντρωσης του μαγνησίου στα φυσιολογικά επίπεδα και η αποφυγή υπέρμετρης διόρθωσής της. Η από του στόματος χορήγηση μαγνησίου εμφανίζει καθυστερημένη δράση και γαστρεντερικές διαταραχές. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπομαγνησισαιμία (συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό 1,0-1,5 mg/dl) χορηγούνται ενδοφλέβια 8-32 mEq μαγνησίου (1-4 g θειικού μαγνησίου) μέχρι 1,0 mEq/kgΣΒ. Η σοβαρή υπομαγνησισαιμία (συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό <1 mg/dl) αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση 32-64 mEq μαγνησίου (4-8 g θειικού μαγνησίου) μέχρι 1.5 mEq/kgΣΒ. Δόσεις μαγνησίου <6 g θα πρέπει να χορηγούνται σε διάστημα 8-12 ωρών, ενώ δόσεις >6 g θα πρέπει να χορηγούνται σε διάστημα 24 ωρών. Η δόση σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να μειώνεται κατά 50%. Το θειικό μαγνήσιο πρέπει να διαλυθεί 20% (20 g στα 100 ml) ώστε να χορηγηθεί ενδοφλέβια. Σε ενήλικες μπορεί να χορηγηθεί διαλυμένο 50% ενδομυϊκά. Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσής του είναι 1 g/ώρα (8 mEq/ώρα) και η ολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12 g. Απαραίτητη είναι η παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού. Σε σοβαρή συμπτωματική υπομαγνησισαιμία 4 g θειικού μαγνησίου μπορούν να χορηγηθούν σε 4-5 λεπτά.

Η συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό αξιολογείται τουλάχιστον μία φορά την ημέρα μέχρι να γίνει φυσιολογική και στη συνέχεια κάθε 24-48 ώρες<sup>61-64</sup>.

## 6.2. Υπερμαγνησισαιμία

Υπερμαγνησισαιμία είναι η συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό >2,4 mg/dl. Η ήπια υπερμαγνησισαιμία (2,5-4,0 mg/dl) είναι ασυμπτωματική. Η μέτρια υπερμαγνησισαιμία (συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό 4-12.5 mg/dl) συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνονται ναυ-

τία, έμετοι, μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά, διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας και βραδυκαρδία. Η σοβαρή υπερμαγνησισαιμία (συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό >12,5-32 mg/dl) οδηγεί σε αναπνευστική παράλυση, ανθεκτική υπόταση, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και ανακοπή.

Στόχος της θεραπείας είναι η λύση των συμπτωμάτων της υπερμαγνησισαιμίας, η επαναφορά της συγκέντρωσης μαγνησίου στα φυσιολογικά επίπεδα στον ορό και η αποφυγή της υπέρμετρης διόρθωσής της. Αρχικά, γίνεται διακοπή κάθε εξωγενούς πηγής μαγνησίου. Σε ασθενείς με έκπτωση νευρικής λειτουργίας, σκευάσματα που περιέχουν μαγνήσιο πρέπει να αποφεύγονται. Σε ασθενείς με σοβαρή υπερμαγνησισαιμία χορηγείται ενδοφλέβια ασβεστίο για τη διακοπή της δράσης του μαγνησίου στο μυοκαρδιαγγειακό και νευρομυϊκό σύστημα. 500-1.000 mg χλωριούχου ασβεστίου (7,8-13,6 mEq ασβεστίου) χορηγούνται από κεντρικό φλεβικό καθετήρα σε 5-10 λεπτά και η χορήγηση επαναλαμβάνεται μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματα και σημεία. Εναλλακτικά, χορηγούνται ενδοφλέβια 1-3 g γλυκονικού ασβεστίου (4,56-13,7 mEq ασβεστίου) από περιφερική φλέβα σε διάστημα 3-10 λεπτών. Απομάκρυνση του μαγνησίου επιτυγχάνεται με διουρητικά και αιμοκάθαρση<sup>30,65</sup>.

## 7. Συμπεράσματα

Ανεξάρτητα από το αίτιο που την προκαλεί, η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της ηλεκτρολυτικής διαταραχής και το ρυθμό δημιουργίας της. Όλες οι σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι επικίνδυνες για τη ζωή. Η αντιμετώπιση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών βασίζεται σε βιβλιογραφικά δεδομένα όμως, πάντα η θεραπεία εξατομικεύεται βάσει της κλινικής αξιολόγησης του ασθενούς.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Friedler RM, Koffler A, Kurokawa K. Hyponatremia and hypernatremia. Clin Nephrol 1977; 7: 163-172.
2. Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. Med Clin North Am 1997; 81: 585-609.
3. Androgué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342: 1581-1589.

4. Hankin ME, Munz K, Steinbeck AW. Total body water content in normal and grossly obese women. *Med J Aust* 1976; 2: 533-537.
5. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27-39.
6. Schoeller DA, van Santen E, Peterson DW, et al. Total body water measurement in humans with  $^{18}\text{O}$  and  $^2\text{H}$  labeled water. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2686-2693.
7. Foster GD, Wadden TA, Mullen JL, et al. Resting energy expenditure, body composition, and excess weight in the obese. *Metabolism* 1988; 37: 467-472.
8. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1535-1542.
9. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987; 107: 656-664.
10. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. *N Engl J Med* 1987; 317: 1190-1195.
11. Laurenco R, Karp BI. Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatraemia. *Lancet* 1988; 1: 1439-1441.
12. Cluitmans FH, Meinders AE. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? *Am J Med* 1990; 88: 161-166.
13. Sterns RH. The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* 1990; 88: 557-560.
14. Sterns RH. Severe hyponatremia: the case for conservative management. *Crit Care Med* 1992; 20: 534-539.
15. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522-1530.
16. Ellis SJ. Severe hyponatremia: complications and treatment. *QJM* 1995; 88: 905-909.
17. Androgué HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997; 23: 309-316.
18. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, et al. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1981;

304: 329-330.

19. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, et al. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with frusemide. *Br Med J Clin Res Ed* 1982; 285: 89-90.

20. Decaux G. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by the vasopressin receptor antagonist conivaptan, urea, or furosemide. *Am J Med* 2001; 110: 582-584.

21. Miyagawa CI. The pharmacologic management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 527-531.

22. Brophy DF, Gehr TW. Disorders of potassium and magnesium homeostasis. In: Dippiro JT, Talbert RL, Yee GC et al, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2002: 981-993.

23. Kunau RT, Stein JH. Disorders of hypo- and hyper-kalemia. *Clin Nephrol* 1977; 7: 173-190.

24. Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am* 1997; 81: 611-639.

25. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-458.

26. Freedman BI, Burkart JM. Hypokalemia. *Crit Care Clin* 1991; 7: 143-153.

27. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 1990; 150: 613-617.

28. Kruse JA, Clark VL, Carlson RW, et al. Concentrated potassium chloride infusions in critically ill patients with hypokalemia. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1077-1082.

29. Hamill RJ, Robinson LM, Wexler HR et al. Efficacy and safety of potassium infusion therapy in hypokalemic critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 9: 694

30. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1663-1682.

31. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; doi:10.1038/nrnephrol.2014.168.

32. Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia:



something old, something new. *Kidney Int* 2016; 89: 546-554.

33. Stavros F, Yang A, Leon A, et al. Characterization of structure and function of ZS-9, a K<sup>+</sup> selective ion trap. *Plos One* 2014; 9: e114686.

34. Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978; 89: 941-944.

35. Vannatta JB, Whang R, Papper S. Efficacy of intravenous phosphorous therapy in the severely hypophosphatemic patient. *Arch Intern Med* 1981; 141: 885-887.

36. Andress DL, Vannatta JB, Whang R. Treatment of refractory hypophosphatemia. *South Med J* 1982; 75: 766-767.

37. Vannatta JB, Andress DL, Whang R, et al. High-dose intravenous phosphorus therapy for severe complicated hypophosphatemia. *South Med J* 1983; 76: 1424-1426.

38. Kingston M, Al-Siba'i MB. Treatment of severe hypophosphatemia. *Crit Care Med* 1985; 13: 16-18.

39. Rosen GH, Boullata JI, O'Rangers EA, et al. Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. *Crit Care Med* 1995; 23: 1204-1210.

40. Clark CL, Sacks GS, Dickerson RN, et al. Treatment of hypophosphatemia in patients receiving specialized nutrition support using a graduated dosing scheme: results from a prospective clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23: 1504-1510.

41. Escalante CP, Weiser MA, Finkel K. Hyperphosphatemia associated with phosphorus-containing laxatives in a patient with chronic renal insufficiency. *South Med J* 1997; 90: 240-242.

42. Ehrenpreis ED, Wieland JM, Cabral J, et al. Symptomatic hypocalcemia, hypo-magnesemia, and hyperphosphatemia secondary to Fleet's Phospho-Soda colonoscopy preparation in a patient with a jejunioileal bypass. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 858-860.

43. Ullah N, Yeh R, Ehrinpreis M. Fatal hyperphosphatemia from a phosphosoda bowel preparation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 457-458.

44. Velentzas C, Meindok H, Oreopoulos DG, et al. Visceral calcification and the CaXP product. *Adv Exp Med Biol* 1978; 103: 195-201.

45. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-1237.

46. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.

47. Lacy CH, Armstrong LL, Goldman MP, et al. eds. Drug information handbook. 13<sup>th</sup> ed. Hudson, OH: Lexi-Comp Inc.; 2005: 77-8, 239-242, 924-925, 1362.

48. Olinger ML. Disorders of calcium and magnesium metabolism. *Emerg Med Clin North Am* 1989; 7: 795-822.

49. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998; 352: 306-311.

50. Singer FR, Bethune JE, Massry SG. Hypercalcemia and hypocalcemia. *Clin Nephrol* 1977; 7: 154-162.

51. Zaloga GP. Hypocalcemic crisis. *Crit Care Clin* 1991; 7: 191-200.

52. Smetzer J, Cohen MR, eds. Safety briefs. ISMP medication safety alert! Vol. 2. Huntingdon Valley, PA; 1997 Oct 22:1. Smetzer J, Cohen MR, eds. Placing limits on drug inventory minimizes errors with automated dispensing equipment. ISMP medication safety alert! Vol. 3. Huntingdon Valley, PA; 1998 Dec 2:1.

53. Smetzer J, Cohen MR, eds. Art imitates life! Error portrayal really happened. ISMP medication safety alert! Vol. 5. Huntingdon Valley, PA; 2000 Dec 13:1. Smetzer J, Cohen MR, eds. Remote order entry: innovative practice to reduce distractions and offer 24-hour pharmacy service. ISMP medication safety alert! Vol. 7. Huntingdon Valley, PA; 2002 Apr 17:2.

54. Smetzer J, Cohen MR, eds. Which i.v. calcium: chloride or gluconate? ISMP medication safety alert! Vol. 2. Huntingdon Valley, PA; 1997 May 7:1.

55. Smetzer J, Cohen MR, eds. Safety briefs. ISMP medication safety alert! Vol. 6. Huntingdon Valley, PA; 2001 Jan 10:2. Smetzer J, Cohen MR, eds. ISMP Quarterly Action Agenda: October-December 2000. ISMP medication safety alert! Vol. 6. Huntingdon Valley, PA; 2001 Jan 24:2-3.

56. Jucgla A, Sais G, Curco N, et al. Calcinosis cutis following liver transplantation: a complication of intravenous calcium administration. *Br J Dermatol* 1995; 132: 275-278.

57. Semple P, Booth C. Calcium chloride; a reminder. *Anaesthesia* 1996; 51:93.

58. Vincent JL, Bredas P, Jankowski S, et al. Correction of hypocalcaemia in the critically ill: what is the haemodynamic benefit? *Intensive*

Care Med 1995; 21: 838-841.

59. Chisholm MA, Mulloy AL, Taylor AT. Acute management of cancer-related hypercalcemia. Ann Pharmacother 1996; 30: 507-513.

60. Davidson TG. Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58(Suppl 3): S8-S15.

61. Flink EB. Therapy of magnesium deficiency. Ann N Y Acad Sci 1969; 162: 901-905.

62. Oster JR, Epstein M. Management of magnesium depletion. Am J Nephrol 1988; 8: 349-354.

63. Sacks GS, Brown RO, Dickerson RN, et al. Mononuclear blood cell magnesium content and serum magnesium concentration in critically ill hypomagnesemic patients after replacement therapy. Nutrition 1997; 13: 303-307.

64. Huycke MM, Naguib MT, Stroemmel MM, et al. A double-blind placebo- controlled crossover trial of intravenous magnesium sulfate for foscarnet-induced ionized hypocalcemia and hypomagnesemia in patients with AIDS and cytomegalovirus infection. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2143-2138.

65. Mordes JP, Swartz R, Arky RA. Extreme hypermagnesemia as a cause of refractory hypotension. Ann Intern Med 1975; 83: 657-658.

## Ερωτήσεις

### 1. Η θνητότητα στην υπονατρίαμια:

α) Είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με συγκέντρωση νατρίου στον ορό <120 mEq/L;

β) Οφείλεται στην ίδια την υπονατρίαμια;

γ) Οφείλεται στο υποκείμενο νόσημα που την προκάλεσε;

δ) Οφείλεται στη λανθασμένη διάγνωσή της;

ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

### 2. Η θνητότητα στην υπερνατρίαμια:

α) Είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με συγκέντρωση νατρίου στον ορό >160 mEq/L;

β) Οφείλεται στην ίδια την υπερνατρίαμια;

γ) Οφείλεται στο υποκείμενο νόσημα που την προκάλεσε;

- δ) Οφείλεται στη λανθασμένη διόρθωσή της;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

**3. Το κάλιο χορηγείται ενδοφλέβια σε:**

- α) Κάθε περίπτωση υποκαλιαιμίας;
- β) Σοβαρή υποκαλιαιμία (συγκέντρωση καλίου στον ορό <2,5-3,0 mEq/L) και συμπτωματική υποκαλιαιμία (δηλαδή με αρρυθμία, μυϊκή αδυναμία ή ραβδομύωση);
- γ) Σε περιπτώσεις όπου δε μπορεί να ληφθεί κάλιο από το στόμα;
- δ) Τα β+γ είναι σωστά;
- ε) Όλα τα παραπάνω;

**4. Η σοβαρή υπομαγνησισαιμία:**

- α) Είναι όταν το μαγνήσιο στον ορό είναι <1,0 mg/dl;
- β) Οδηγεί σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και αρρυθμία;
- γ) Οδηγεί σε ανθεκτική υποκαλιαιμία και υπασβεστιαίμια;
- δ) Συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα;
- ε) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

**5. Η σοβαρή υπερμαγνησισαιμία:**

- α) Αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου;
- β) Αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση;
- γ) Αντιμετωπίζεται με διουρητικά;
- δ) Τα α+β+γ είναι σωστά;
- ε) Κανένα από τα παραπάνω δεν είναι σωστό;

**Απαντήσεις**

- 1. ε
- 2. ε
- 3. δ
- 4. ε
- 5. δ

**Στρογγυλό τραπέζι VI: Ηλεκτρολυτικές διαταραχές**

**Προεδρείο: Δ. Γούμενος - Δ. Παπαδοπούλου**

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές που σχετίζονται με καρκίνους

**Ε. Ντουνούση**

Ιατρογενείς υπομαγνησισαιμία - Θεραπευτική χρήση του μαγνησίου

**Κ. Κατωπόδης**

Ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αρρυθμιογένεση

**Α. Γεωργουλίδου**

Η σημασία του χλωρίου στη ζωή μας

**Ε. Σερταρίδου**

**Σχόλια - Παραδείγματα: Γ. Μπαλτόπουλος**

## Ηλεκτρολυτικές διαταραχές που σχετίζονται με καρκίνους

**Ευαγγελία Ντουνούση,**  
Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Παν. Ιωαννίνων,  
Διευθύντρια Νεφρολογικής Κλινικής Παν. Γ.Ν. Ιωαννίνων

**Παρασκευή Παυλάκου,**  
Νεφρολόγος, Νεφρολογική Κλινική Παν. Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Υπονατρίαζα
3. Υπερκαλιαιμία
4. Υποκαλιαιμία
5. Υποφωσφαταιμία
6. Υπερασβεστιαμία
7. Υπομαγνησιαμία
8. Σύνδρομο λύσης όγκου
9. Επίλογος
10. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποτελούν σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια των χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών ουσιών στους ασθενείς με νεοπλασίες και συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και θνητότητά τους

- Η υπονατρίαζα αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με νεοπλασίες

- Η συχνότερη αιτία υπονατρίαζας, η οποία σχετίζεται με νεοπλασία είναι το SIADH και διαπιστώνεται συχνότερα σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα

- Τα συχνότερα σχετιζόμενα φάρμακα με SIADH είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η βινμπλαστίνη και η βινκριστίνη

- Η αντιμετώπιση της υπονατρίαζας στους ασθενείς με καρκίνο είναι ίδια όπως και στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπονατρίαζας και βασίζεται στην ύπαρξη συμπτωμάτων, στη διάρκεια της υπονατρίαζας και στην κατάσταση του όγκου υγρών του ασθενούς

- Η υπερκαλιαιμία στους ασθενείς με καρκίνο συχνά αποδίδεται σε οξεία νεφρική βλάβη, ραβδομυόλυση ή σε σύνδρομο λύσης όγκου

- Ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς με καρκίνο είναι η ψευδοϋπερκαλιαιμία, η

παρουσία της οποίας θα πρέπει να εκτιμάται σε κάθε ασθενή με σημαντική λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση

- Η υποκαλιαιμία είναι η δεύτερη πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με καρκίνο και είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (λ.χ. φάρμακα, απώλεια από το πεπτικό και τους νεφρούς)

- Η υποκαλιαιμία στις νεοπλασίες συναντάται συχνά με άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υπονατρίαζαιμία, η υπομαγνησισαιμία και η υπερασβεστιαζαιμία

- Το σύνδρομο της έκτοπης παραγωγής αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH) αποτελεί ασυνήθη αιτία βαριάς υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με ποικίλους τύπους καρκίνου (λ.χ. μικροκυτταρικό και αδενοκαρίνωμα πνεύμονα)

- 40-60% των ασθενών με οξεία μυελογενή λευχαιμία εκδηλώνουν σοβαρή υποκαλιαιμία, που οφείλεται συχνά σε σωληναριακή βλάβη και συνοδεύεται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές

- Οι ασθενείς με καρκίνο παρουσιάζουν επίπεδα ασβεστίου στα κατώτερα φυσιολογικά όρια ή σημαντική υπασβεστιαζαιμία, υποφωσφαταιμία, χαμηλή βιταμίνη D και υψηλά επίπεδα PTH

- Η χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης της cis-πλατινόλης, το πολλαπλό μυέλωμα και το λέμφωμα σχετίζονται με την εμφάνιση υποφωσφαταιμίας

- Σπάνιο αλλά σύνθετο, είναι το σύνδρομο της επαγόμενης οστεομαλακίας από τον όγκο (tumor-induced osteomalacia, TIO), που οδηγεί σε απώλεια φωσφόρου, υποφωσφαταιμία και οστεομαλακία, το οποίο έχει περιγραφεί σε χονδροσάρκωμα, οστεοβλάστωμα, αιμαγγειοπερικύττωμα και ινο-οστικά καρκινώματα

- Η βαρύτητα της υπερασβεστιαζαιμίας στους ασθενείς με καρκίνο ποικίλλει σημαντικά και εξαρτάται από το μηχανισμό που την προκαλεί, καθώς και από τη γενική κατάσταση του ασθενούς και την κατάσταση ενυδάτωσής του

- Τρεις είναι οι ευρείες κατηγορίες υπερασβεστιαζαιμίας στους ασθενείς με κακοήθεια, οι όγκοι που συνθέτουν και εκκρίνουν ουσίες με ομολογία ως προς την PTH ή στην PTHrP, οι άμεσες δράσεις των μεταστατικών κακοήθων κυττάρων που προκαλούν εντοπισμένη οστεόλυση και η ενεργοποίηση της βιταμίνης D από τον ίδιο τον όγκο

- Η υπομαγνησισαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία με cis-πλατινόλη προκαλώντας νεφροτοξικότητα

- Το σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) αποτελεί μείζονος σημασίας μεταβολική διαταραχή για την ογκολογία και απαιτεί άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση

- Το TLS περιλαμβάνει κλινικοεργαστηριακές διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή νεφρική βλάβη, καρδιακές αρρυθμίες, σπασμούς και θάνατο

- Το TLS χαρακτηρίζεται από υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαζαιμία και υπερουριχαιμία

## 1. Εισαγωγή

Οι ασθενείς με νεοπλασίες αποτελούν μία ομάδα ασθενών με πολλαπλά προβλήματα και αυξημένη νοσηρότητα. Στην προσπάθεια αναχαίτι-

σης της προϊούσας εξέλιξης της κακοήθειας τα χορηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα, τα οποία ανανεώνονται και εξελίσσονται συνεχώς, δεν είναι άμοιρα ανεπιθύμητων εκδηλώσεων. Η αντιμετώπιση των κλινικών προβλημάτων των ασθενών αυτών συχνά αποδεικνύεται δύσκολη, καθώς η αιτιοπαθογένεια είναι σύνθετη. Μεγάλο μέρος αυτών των εκδηλώσεων καταλαμβάνουν οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές που αφορούν το σύνολο των ηλεκτρολυτών. Η εμφάνισή τους εκτός από τα αίτια που ισχύουν στους λοιπούς ασθενείς, μπορεί να οφείλεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του όγκου (λ.χ. ενδοκρινή δράση), σε διηθητική νόσο (λ.χ. μεταστατικές εστίες), καθώς και στα χορηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα και φαρμακευτικές ουσίες (Εικ. 1). Εκτός από τους Παθολόγους-Ογκολόγους και άλλες ειδικότητες όπως οι Νεφρολόγοι και οι Ενδοκρινολόγοι συχνά καλούνται να δράσουν επικουρικά, τόσο στη διάγνωση του αιτίου των ηλεκτρολυτικών διαταραχών στους ασθενείς με νεοπλασίες, όσο και στη βέλτιστη αντιμετώπιση.

Ουσία	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές	Κύριος μηχανισμός
Cis-πλατίνα και παράγωγα	Υπομαγνησαιμία Υποκαλιαιμία Υπασβεστιαμία Υπονατριαμία Υπερνατριαμία	Νεφρική ± εντερική απώλεια Νεφρική απώλεια καλίου (συνήθως διαμεσολαβούμενη από την υπομαγνησαιμία) SIADH και σύνδρομο νεφρικής απώλειας άλατος Νεφρογενής άπιος διαβήτης
Κυκλοφωσφαμίδη	Υπονατριαμία	SIADH
Ιφοσφαμίδη	Υποφωσφαταιμία Υπονατριαμία Υποκαλιαιμία	Σύνδρομο Fanconi SIADH Νεφρική απώλεια
Βινκριστίνη, βινπλαστίνη, vinflunine	Υπονατριαμία	SIADH
Cetuximab, ranitumumab, zalutumumab	Υπομαγνησαιμία Υποκαλιαιμία Υπασβεστιαμία	Νεφρική απώλεια μαγνησίου λόγω αναστολής της ενεργοποίησης του TRPM6 από τον EGF Διαμεσολαβούμενη από την υπομαγνησαιμία Διαμεσολαβούμενη από την υπομαγνησαιμία
Cixutumumab, bavacizumab, icrucumab, volociximab, etaracizumab	Υπονατριαμία	SIADH
Tremelimumab, blinatumomab	Υποκαλιαιμία	Άγνωστος
Imatinib	Υποφωσφαταιμία	Σωληναριακή βλάβη και φωσφατουρία στα πλαίσια δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού



Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, axitinib, sorafenib, sunitinib	Υπονατρίαμια	SIADH
Axitinib	Υπασβεστιαμία	Άγνωστος
Ceritinib	Υποφωσφαταιμία	Άγνωστος
Volasertib	Υποκαλιαιμία	Άγνωστος
Temsirolimus, everolimus	Υπονατρίαμια	Αντοχή στην αλδοστερόνη
Temsirolimus	Υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία	Σύνδρομο Fanconi
Interferon, interleukin-2, levamisole, pentostatin, cytarabine, pembrolizumab, ado-trastuzumab emtansin	Υπονατρίαμια	SIADH
Iplimumab	Υπονατρίαμια	Αυτοάνοση λεμφοκυτταρική υποφουσίτιδα που οδηγεί σε δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια
Brivanib	Υπονατρίαμια	Πιθανά SIADH
Μεθοτρεξάτη	Υπονατρίαμια	Νευροτοξικότητα στο κέντρο ρύθμισης της έκκρισης/ μεταβολές στην κατανομή των υγρών
Οιστρογόνα (υψηλές δόσεις)	Υποφωσφαταιμία	Μειωμένη νεφρική επαναρόφηση
Eribulin	Υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία και υποφωσφαταιμία	Άγνωστος
Streptozocin, azacitidine, suramin	Υποφωσφαταιμία	Σύνδρομο Fanconi
Abiraterone, orteronel (αναστολείς CYP450-17A1)	Υποκαλιαιμία	Καταστολή σύνθεσης κορτιζόλης και δευτεροπαθής αύξηση αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH) και αλατοκορτικοειδών
Θαλιδομιδη	Υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια	Κυτταρική λύση ή μετακίνηση από ενδοκυττάριο χώρο
Υδροξυουρία	Υπερκαλιαιμία	Άγνωστος
Ουσίες σχετιζόμενες με σύνδρομο λύσης όγκου	Υπερφωσφαταιμία, υπερκαλιαιμία και υπασβεστιαμία	Λύση κακοήθων κυττάρων

**Εικόνα 1:** Ηλεκτρολυτικές διαταραχές σχετιζόμενες με χημειοθεραπευτικές ουσίες (SIADH=syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, EGF=epidermal growth factor, TRPM6=transient receptor potential ion channel 6)

## 2. Υπονατριαιμία

Η υπονατριαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με νεοπλασίες. Μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωσή εμφανίζει σημαντική διακύμανση από 4-47%. Το 14% περίπου των επεισοδίων υπονατριαιμίας σε νοσηλεύομενους ασθενείς οφείλεται σε υποκείμενες καταστάσεις σχετιζόμενες με την κακοήθεια. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μισές των περιπτώσεων αυτών αντιστοιχούν σε υπονατριαιμία, η οποία εκδηλώθηκε ενδοноσοκομειακά, κάτι που υποδηλώνει ότι η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών (κυρίως διαμέσου της παρεντερικής χορήγησης υγρών), συμβάλλει καθοριστικά στην εκδήλωσή της.

Η υπονατριαιμία σχετίζεται σαφώς με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα όταν εκδηλώνεται σε ασθενείς με καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα, η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σχεδόν 2πλασιάζεται σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή υπονατριαιμία. Ο κίνδυνος θανάτου (hazard ratio) εντός 90 ημερών από τη διάγνωση της υπονατριαιμίας ήταν 4,74 στους ασθενείς με μέτρια υπονατριαιμία και 3,46 στους ασθενείς με σοβαρή υπονατριαιμία. Άλλες μελέτες έδειξαν σαφή συσχέτιση της υπονατριαιμίας με τη θνητότητα σε ασθενείς με non-Hodgkin λέμφωμα, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, γαστρικό καρκίνο και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Η υπονατριαιμία μπορεί να επηρεάσει την απάντηση του ασθενούς στη θεραπεία, όπως έχει δείχτει σε ασθενείς με non-Hodgkin λέμφωμα, όπου ασθενείς με νάτριο ορού χαμηλότερο από 137 mEq/L, είχαν χαμηλότερο ποσοστό και μικρότερης διάρκειας ύφεση της νόσου μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας, συγκριτικά με ασθενείς με υψηλότερες τιμές νατρίου ορού. Ομοίως, η υπονατριαιμία μπορεί να περιορίσει τις επιλογές των χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών, οι οποίες απαιτούν εντατική ενυδάτωση. Συμπτώματα τα οποία αποδίδονται στην υπονατριαιμία, όπως σύγχυση, ληθαργικότητα και κεφαλαλγία, εν δυνάμει επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Παραμένει αμφιλεγόμενο εάν η υπονατριαιμία συμβάλλει ως ανεξάρτητος παράγοντας στην κακή έκβαση ή αν αποτελεί απλά έναν δείκτη της βαρύτητας της νόσου, της εξέλιξής της και της γενικότερης κακουχίας.

Η διαφορική διάγνωση της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με καρκίνο είναι ευρεία και απαιτεί προσεκτική λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις, ώστε να αποσαφηνιστεί το υποκείμενο αίτιο. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τα συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά και

να αποδίδονται στην υποκείμενη νόσο ή/και στη χορηγούμενη θεραπεία. Συνεπώς, οι θεράποντες θα πρέπει να ελέγχουν τα επίπεδα νατρίου στους ασθενείς με συμπτώματα που υποδηλώνουν υπονατριαιμία, παρά να πιθανολογούν ότι το αίτιο είναι η υποκείμενη κακοήθεια. Η κατανόηση του αιτίου της υπονατριαιμίας είναι κριτικής σημασίας, ώστε να επιτραπεί η κατάλληλη αντιμετώπιση. Για παράδειγμα, η ενδοφλέβια χορήγηση ορού NaCl 0,9% θα ήταν η κατάλληλη αντιμετώπιση για έναν ασθενή με υπογκαιμική υπονατριαιμία λόγω εμέτων, αλλά όχι και για έναν ασθενή με SIADH. Σε ορισμένες περιπτώσεις η υπονατριαιμία η οποία σχετίζεται με φάρμακα, αντιμετωπίζεται απλά με τη διακοπή του αιτιολογικού παράγοντα και παράλληλο περιορισμό πρόσληψης ύδατος για σύντομο χρονικό διάστημα.

Η συχνότερη αιτία υπονατριαιμίας η οποία σχετίζεται με νεοπλασία είναι το SIADH. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να σχετίζεται με διάφορους τύπους κακοήθειας και αντινεοπλασματικών φαρμάκων, αλλά συναντάται συχνότερα σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, όπου 10-15% των ασθενών παρουσιάζουν υπονατριαιμία κατά τη διάγνωση, ενώ έως και το 70% των ασθενών αυτών έχει υψηλά επίπεδα βαζοπρεσίνης στο πλάσμα. Παρόλο που η υπονατριαιμία μπορεί να είναι αρκετά σοβαρή κατά την εκδήλωση του μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, μόνο στο 25% των περιπτώσεων παρουσιάζονται συμπτώματα, τα οποία να μπορούν να αποδοθούν στην υπονατριαιμία, υποδηλώνοντας ότι στους περισσότερους ασθενείς η υπονατριαιμία αναπτύσσεται αργά και προοδευτικά. Δεν έχει αποσαφηνιστεί εάν η εκδήλωση και η βαρύτητα της υπονατριαιμίας σχετίζεται με το φορτίο του όγκου και την έκταση των μεταστατικών εστιών. Σε μία μελέτη, η παρουσία SIADH δεν επηρέασε την απάντηση στη θεραπεία και τη συνολική επιβίωση. Ωστόσο, άλλες μελέτες έδειξαν υψηλότερη θνητότητα στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και νάτριο ορού χαμηλότερο από 130 mEq/L και η υπονατριαιμία σε αυτή την ομάδα ασθενών συνοδεύτηκε από κακή πρόγνωση. Η σχέση του SIADH με την κακή έκβαση σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα περιπλέκεται περαιτέρω από την πιθανή απευθείας επίδραση της βαζοπρεσίνης στη μεγέθυνση του όγκου.

Η επόμενη μορφή κακοήθειας η οποία σχετίζεται συχνότερα με SIADH είναι οι όγκοι κεφαλής-τραχήλου (στο 3% των ασθενών αυτών). Πέρα από τον μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και τους όγκους κεφαλής-τραχήλου, τα περισσότερα στοιχεία που συνδέουν το SIADH με τους διάφορους τύπους όγκων προέρχονται από μεμονωμένα περιστατικά (case reports),

στα οποία μπορεί να συνυπάρχει διαταραχή της νεφρικής και επινεφριδικής λειτουργίας ή να γίνεται χρήση φαρμάκων που μπορούν να σχετίζονται με SIADH. Η παραγωγή βαζοπρεσίνης από νεοπλασματικά κύτταρα έχει τεκμηριωθεί μόνο στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Επίσης η πορεία των επιπέδων της βαζοπρεσίνης, όπως αυτή αποτυπώνεται σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, αντικατοπτρίζει την κατάσταση του όγκου, με τα επίπεδά της να μειώνονται κατά την ύφεση και να αυξάνουν κατά την υποτροπή της κακοήθειας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μέτρηση των επιπέδων της βαζοπρεσίνης είναι δύσκολη, καθώς απαιτεί συγκεκριμένους χειρισμούς του δείγματος και σωστή επεξεργασία και μπορεί να περιπλακεί περαιτέρω από καταστάσεις όπως η θρομβοκυττάρωση, η οποία μπορεί να εμποδίσει την ποσοτικοποίηση.

Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι επίσης γνωστά αίτια υπονατριαιμίας και ο παθογενετικός μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει το SIADH σε πολλές περιπτώσεις. Τα συχνότερα σχετιζόμενα φάρμακα με SIADH είναι η κυκλοφωσφαμίδη, η βινμπλαστίνη και η βινκριστίνη. Ένας σημαντικός παράγοντας που ενισχύει την εκδήλωση υπονατριαιμίας κατά τη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης είναι τα πρωτόκολλα επιθετικής ενυδάτωσης, τα οποία χρησιμοποιούνται, ώστε να αποφευχθεί η αιμορραγική κυστίτιδα. Η cis-πλάτινα έχει αποδειχτεί ότι προκαλεί SIADH και οδηγεί σε νεφροπάθεια με απώλεια άλατος, η οποία μπορεί να επιδεινώσει την υπονατριαιμία.

Σε ορισμένες περιπτώσεις το SIADH μπορεί να διαδράμει υποκλινικά, με τους ασθενείς να εκδηλώνουν μόνο ήπιου βαθμού ασυμπτωματική υπονατριαιμία ( $\text{Na}^+$  ορού=130-135 mEq/L). Ωστόσο, όταν γίνεται δοκιμασία χορήγησης ύδατος ή υπότονων υγρών, μπορεί να προκληθεί βαριά υπονατριαιμία. Το παραπάνω έχει δείχτει σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, το 65% των οποίων παρουσίασαν διαταραχές στη διαχείριση των υγρών κατά τη δοκιμασία φόρτισης με ύδωρ.

Σε ασθενείς με SIADH είναι συχνή η δευτεροπαθής αύξηση των επιπέδων του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (atrial natriuretic peptide, ANP). Η αύξηση αυτή του ANP οφείλεται στο συνδυασμό της διάτασης των τοιχωμάτων των καρδιακών κόλπων στα πλαίσια της μέτριας διαστολής του όγκου που προκύπτει από τη διαμεσολαβούμενη από την βαζοπρεσίνη κατακράτηση ύδατος και από την άμεση επίδραση της βαζοπρεσίνης, που οδηγεί στην αύξηση της έκκρισης ANP. Η μη φυσιολογική απελευθέρωση ANP από τον μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα έχει επίσης δείχτει

και η επακόλουθη απώλεια άλατος από το νεφρό μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη και επιδείνωση της υπονατριαιμίας στους ασθενείς αυτούς.

Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της υπονατριαιμίας στους ασθενείς με καρκίνο είναι ίδιες όπως και στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπονατριαιμίας και βασίζονται στην ύπαρξη συμπτωμάτων, στη διάρκεια της υπονατριαιμίας και στην κατάσταση του όγκου υγρών του ασθενούς. Εάν είναι εφικτό, η άρση του υποκείμενου αιτίου αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Ωστόσο, για πολλούς ασθενείς με SIADH στα πλαίσια νεοπλασίας, η υπονατριαιμία μπορεί να είναι ανθιστάμενη στη θεραπεία, ο υποκείμενος καρκίνος δεν μπορεί να θεραπευθεί ή τα φάρμακα τα οποία προκαλούν την υπονατριαιμία δεν μπορούν να διακοπούν εύκολα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Στην περίπτωση βαριάς ( $\text{Na}^+$  ορού  $<110$  mEq/L) ή συμπτωματικής οξείας-φάσης ( $<48$  ώρες από την έναρξη) υπονατριαιμίας, η χορήγηση υπέρτονου (3%) ορού NaCl (με ή χωρίς διουρητικό της αγκύλης, για αποφυγή της υπερογκαιμίας) θα πρέπει να εξετάζεται, καθώς οδηγεί στην ταχεία αύξηση των επιπέδων του νατρίου του ορού και στη βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σ' αυτές τις περιπτώσεις, τα νευρολογικά συμπτώματα συνήθως βελτιώνονται με μικρή αύξηση του νατρίου του ορού (4-5%) και ότι η ταχύτερη διόρθωση πέρα από τα όρια αυτά σπανίως είναι απαραίτητη. Σε κάθε περίπτωση κατά τη χορήγηση ορού NaCl 3% είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του νατρίου στον ορό και θα πρέπει να περιορίζεται σε ρυθμό διόρθωσης του νατρίου έως 10 mEq/L το 24ωρο.

Ο περιορισμός της πρόσληψης υγρών (γενικά έως 500 mL λιγότερα από τα ημερησίως αποβαλλόμενα υγρά) είναι μία επιλογή για την ήπια υπονατριαιμία, η οποία μπορεί να είναι παροδική. Ωστόσο, ο περιορισμός των υγρών είναι δύσκολος για έναν ασθενή με καρκίνο, του οποίου το χημειοθεραπευτικό σχήμα απαιτεί ενυδάτωση και στην περίπτωση αυτή ο περιορισμός των υγρών μπορεί να επηρεάσει τη θρέψη και την ποιότητα ζωής του. Συνεπώς, η αποτελεσματικότητα του περιορισμού των υγρών θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές θεραπείες, όταν η επιβάρυνση από τέτοιες πρακτικές υπερνικά το όφελος. Μία άλλη θεραπευτική επιλογή αποτελούν οι ανταγωνιστές του υποδοχέα τύπου 2 της βαζοπρεσίνης στο άπω σωληνάριο, που οδηγεί σε κατακράτηση ύδατος. Η κονιβαπτάνη είναι διαθέσιμη ως

ενδοφλέβιο σκεύασμα και μπορεί να χορηγηθεί έως 4 ημέρες και συνεπώς δεν είναι κατάλληλη για μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με SIADH στα πλαίσια κακοήθειας. Η τολβαπτάνη είναι διαθέσιμη σε σκεύασμα για από του στόματος χορήγηση σε ευογκαιμική και υπερογκαιμική υπονατριαιμία. Η τολβαπτάνη μελετήθηκε στη SALT-1 και SALT-2, παρόλο που σε καμία από τις δύο δεν θεωρήθηκε η κακοήθεια ως αποκλειστικό αίτιο για την υπονατριαιμία. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς θα χρειαστούν επιπλέον της χορήγησης τολβαπτάνης, μερικό περιορισμό της πρόσληψης υγρών, ειδικά εκείνοι με ωσμωτικότητα ούρων μεγαλύτερη από 600 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Η τολβαπτάνη αντενδείκνυται στους ασθενείς με υπογκαιμική υπονατριαιμία, συστολή όγκου και ανουρία, καθώς επίσης και στους ασθενείς οι οποίοι αδυνατούν να αντιληφθούν ή να αντιδράσουν κατάλληλα στο αίσθημα της δίψας και δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς των οποίων τα επίπεδα νατρίου χρήζουν επείγουσας διόρθωσης. Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί οξεία ηπατοτοξικότητα με τη χορήγηση τολβαπτάνης.

Λοιπά, μη ωσμωτικά αίτια έκκρισης βαζοπρεσσίνης που μπορεί να σχετίζονται με νεοπλασίες είναι ο πόνος ή η επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία ναυτία και ο έμετος. Τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της ναυτίας, όπως τα ναρκωτικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η καρβαμαζεπίνη, κ.ά είναι ουσίες οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν υπονατριαιμία.

Στα αίτια υπονατριαιμίας σε ασθενείς με νεοπλασία, τα οποία δεν σχετίζονται με τη βαζοπρεσσίνη, περιλαμβάνεται η επινεφριδιακή ανεπάρκεια και τα σύνδρομα απώλειας άλατος. Οι πρωτοπαθείς όγκοι των επινεφριδίων μπορούν να προκαλέσουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια και η μεταστατική προσβολή των επινεφριδίων έχει αναφερθεί σε καρκίνους του μαστού και του κόλου, καταλήγοντας σε δευτεροπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια και υπονατριαιμία. Ένα σημαντικό και δυσεπίλυτο δίλημμα είναι η διαφοροδιάγνωση των συνδρόμων απώλειας άλατος από το SIADH.

### 3. Υπερκαλιαιμία

Η υπερκαλιαιμία στους ασθενείς με καρκίνο συχνά αποδίδεται σε οξεία νεφρική βλάβη, ραβδομυόλυση ή σε σύνδρομο λύσης όγκου. Λιγότερο συχνά αίτια αποτελούν η επινεφριδιακή ανεπάρκεια, η οποία σχετίζεται με μεταστατική νόσο ή φάρμακα όπως η κετοκοναζόλη, η μεταπυρόνη, οι ανα-

στολείς της καλσινευρίνης (ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών), τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η τριμεθοπρίμη και η ηπαρίνη.

Ιδιαίτερα σημαντική σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών είναι η ψευδοϋπερκαλιαιμία. Η παρουσία ψευδοϋπερκαλιαιμίας θα πρέπει να εκτιμάται σε κάθε ασθενή με σημαντική λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση (για παράδειγμα, ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, οξεία μυελομυελογενή λευχαιμία ή ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση), όπου τα υψηλά επίπεδα καλίου δεν συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα ή ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές. Απεναντίας, προκαλούνται από την έξοδο του καλίου από τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια μετά την αιμοληψία και όταν σχηματίζεται ένας θρόμβος. Εάν το αρχικό δείγμα αίματος ήταν ορός, η επαναληπτική μέτρηση σε ορό και πλάσμα θα πρέπει να διενεργείται, ώστε να επιβεβαιώνεται εάν πρόκειται για ψευδοϋπερκαλιαιμία ή αληθή υπερκαλιαιμία. Μία διαφορά στη συγκέντρωση καλίου ανάμεσα στα δύο δείγματα μεγαλύτερη από 0,4 mEq/L είναι διαγνωστική ψευδοϋπερκαλιαιμίας. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς με λευκοκυττάρωση ή θρομβοκυττάρωση συστήνεται η μέτρηση του καλίου σε δείγματα πλάσματος. Ωστόσο, ακόμη ένα φαινόμενο, το οποίο μπορεί να παρατηρηθεί σε δείγματα πλάσματος είναι η ανάστροφη ψευδοϋπερκαλιαιμία. Στην περίπτωση αυτή, ψευδώς υψηλά επίπεδα καλίου μετρώνται σε δείγματα πλάσματος (κλίση συγκέντρωσης ορού-πλάσματος < 0,4 mEq/L). Ο πραγματικός μηχανισμός ανάστροφης ψευδοϋπερκαλιαιμίας δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά πιθανά οφείλεται σε μικρή «διαρροή» καλίου από τον ενδοκυττάριο χώρο των λευχαιμικών κυττάρων, εξαιτίας μηχανικών ερεθισμάτων (μεταφορά με πνευματικό ταχυδρομείο και δειγματοληψία σε φιαλίδια με αναρρόφηση κενού) ή στην επαγόμενη από την ηπαρίνη λύση των κυττάρων, όταν αυτή χρησιμοποιείται κατά την επεξεργασία των δειγμάτων στο εργαστήριο.

Η θεραπεία της υπερκαλιαιμίας σ' αυτή την ομάδα των ασθενών είναι όμοια με το γενικό πληθυσμό.

#### 4. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία είναι η δεύτερη πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς με καρκίνο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αιτιολογία της υποκαλιαιμίας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν σωληναριακή βλάβη (όπως η

πλατίνα, η ιφωσφαμίδη, η αμφοτερικίνη-B και οι αμινογλυκοσίδες), καθώς και απώλειες καλίου από το πεπτικό και τους νεφρούς. Η υποκαλιαιμία διαπιστώνεται συχνά με άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υπονατρία-μιά και η υπομαγνησισαιμία που υποδηλώνουν και το υποκείμενο αίτιο, όπως η χρήση διουρητικών. Οι ασθενείς με υπερασβεστιαμία μπορούν επίσης να παρουσιάσουν υποκαλιαιμία, εξαιτίας της καλιουρητικής δράσης του υψηλού ασβεστίου, καθώς και της εντατικής χρήσης διουρητικών από αυτή την ομάδα ασθενών. Διακυτταρική μετακίνηση καλίου μπορεί επίσης να προκύψει μετά από φλεβοτομή, η οποία οδηγεί σε υποκαλιαιμία. Το φαινόμενο αυτό συνήθως συναντάται σε ασθενείς με εκσημασμένη λευκοκυττάρωση (>100.000/ $\mu$ L) και όταν το αίμα διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Ο άμεσος διαχωρισμός του πλάσματος και η αποθήκευσή του στους 4 °C περιορίζει το φαινόμενο αυτό.

Το σύνδρομο της έκτοπης παραγωγής αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH) αποτελεί ασυνήθη αιτία βαριάς υποκαλιαιμίας και τυπικά παρουσιάζεται με βαριά υπερκορτιζολαιμία, έντονο δυσχρωματισμό στο δέρμα, διαβήτη, οστεοπενία, υπερλιπιδαιμία, γενικευμένες λοιμώξεις (ειδικά μυκητιασικές), υπέρταση, διαταραχές επιπέδου συνείδησης και σημεία συνδρόμου Cushing. Η περίσσεια κορτιζόλης οδηγεί στον κορεσμό των κυτταρικών μηχανισμών, περιορίζοντας την πρόσδεση των γλυκοκορτικοειδών στους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών, ενισχύοντας έτσι τις νεφρικές απώλειες καλίου. Διάφοροι τύποι όγκων μπορούν να προκαλέσουν έκτοπη παραγωγή ACTH, με συχνότερους τα καρκινοειδή των πνευμονικών βρόγχων, τον μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, οι όγκοι του θύμου αδένα, του παγκρέατος και ο μυελώδης καρκίνος του θυρεοειδούς. Πάνω από το 50% των όγκων αυτών βρίσκονται στον πνεύμονα ή στο θύμο αδένα αν και στο 10-15% των περιπτώσεων έκτοπης παραγωγής ACTH η αιτία παραμένει άγνωστη. Η διάγνωση στηρίζεται σε βιοχημικές δοκιμασίες, ώστε να τεκμηριωθούν τα υψηλά επίπεδα ACTH παρουσία υπερκορτιζολαιμίας, η οποία ακολουθείται από ακτινολογικό εντοπισμό. Η θεραπεία εκλογής του συνδρόμου είναι η χειρουργική εκτομή, αλλά αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο στο 40% των περιπτώσεων, οπότε οι ουσίες που ανταγωνίζονται τη σύνθεση των γλυκοκορτικοειδών, όπως η μεταπυρόνη και η κετοκοναζόλη μπορεί να είναι χρήσιμα. Οι ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα μπορεί να χρειαστούν επινεφριδεκτομή για να επιτύχουν ύφεση των βιοχημικών διαταραχών. Η πρόγνωση στο σύν-



δρομο αυτό βασίζεται στην αιτιολογία και οι ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα έχουν τη χειρότερη πρόγνωση με την επιβίωση να μην ξεπερνά τους 12 μήνες από τη διάγνωση.

Αξιοσημείωτη είναι η σχέση που συνδέει την υποκαλιαιμία με την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ειδικά τους υπότυπους M4 και M5), με το 40-60% των ασθενών να εκδηλώνουν σοβαρή υποκαλιαιμία στην πορεία της νόσου. Εξίσου σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η υποκαλιαιμία στους ασθενείς αυτούς συχνά σχετίζεται με άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (υπονατριαιμία, υπασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία, υπομαγνησισαιμία και μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων), υποδεικνύοντας μία γενικότερη σωληναριακή βλάβη. Ο μηχανισμός της υποκαλιαιμίας στηρίζεται στην εκσημασμένη καλιουρία και θεωρείται ότι εμφανίζεται δευτεροπαθώς στα πλαίσια αυξημένων επιπέδων λυσοζύμης του ορού και της επαγόμενης από αυτή βλάβη στο σωληνάριο. Η συχνότητα εμφάνισης υποκαλιαιμίας στους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία είναι υψηλή και η τακτική μέτρηση των επιπέδων καλίου, καθώς και η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση είναι απαραίτητη.

Η αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας στους ασθενείς με κακοήθεια είναι παρόμοια με τη θεραπεία στο γενικό πληθυσμό.

## 5. Υποφωσφαταιμία

Η ρύθμιση του ισοζυγίου του φωσφόρου στον οργανισμό αντικατοπτρίζει τη συνισταμένη της δράσης πολλών παραγόντων, οι οποίοι επηρεάζουν την απορρόφηση και την απέκκρισή του, καθώς και μεταβολές οι οποίες σχετίζονται με την ιδιαίτερη σχέση που συνδέει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου. Στους ασθενείς με κακοήθεια, η παθολογική απορρύθμιση σε κάποιο από τα ρυθμιστικά μονοπάτια, μπορεί να προκαλέσει υπερ- ή υπο-φωσφαταιμία. Συνεπώς, είναι σημαντικό για τον κλινικό γιατρό να κατανοεί την ομοιοστασία του φωσφόρου.

Η διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου συνήθως ξεπερνά τη συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα των 700 mg ημερησίως για τους ενήλικες και μεγάλο μέρος αυτής δεν απορροφάται. Οι μεταβολές στη διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου μεταβάλλουν την έκφραση του συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου-IIb (η μειωμένη πρόσληψη φωσφόρου βελτιώνει την απορρόφηση, ενώ η μεγάλη πρόσληψη με τη δίαιτα οδηγεί σε μειωμένη εντερική

απορρόφηση) μέσω έως τώρα μη ταυτοποιημένων μηχανισμών. Επιπλέον, πιθανολογείται η ύπαρξη «επικοινωνίας» ανάμεσα στο γαστρεντερικό σωλήνα και τους νεφρούς, εξαιτίας της ταχείας εμφάνισης φωσφατουρίας μετά την απορρόφηση του φωσφόρου.

Εν αντιθέσει, το 30% της απορρόφησης του φωσφόρου από το γαστρεντερικό σωλήνα εξαρτάται από τη δράση της δραστικής μορφής της βιταμίνης D (1,25-υδροξυ βιταμίνη D<sub>3</sub>/ 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Η συνολική απορρόφηση μπορεί να επηρεαστεί και από άλλους παράγοντες, όπως τη συγκέντρωση φωσφόρου, ασβεστίου, τον insulin-like αυξητικό παράγοντα-1 και τις «φωσφατονίνες» (όπως ο FGF23). Η επίδραση της βιταμίνης D στη λειτουργία των κυττάρων του γαστρεντερικού σωλήνα είναι πολύπλοκη και αυξάνει την έκφραση του συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου-IIB.

Η παραθορμόνη (PTH) είναι απαραίτητος ρυθμιστής της διαχείρισης του φωσφόρου από τους νεφρούς. Η δράση της PTH εντοπίζεται στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, διαμέσου της μετακίνησης του συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου-IIB ενδοκυττάρια, αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του φωσφόρου και ενισχύοντας την φωσφατουρία. Η παραγωγή PTH ρυθμίζεται από το ασβέστιο (μέσω των υποδοχέων που ανιχνεύουν το ασβέστιο, calcium sensing), τον φώσφορο (μέσω αδιευκρίνιστου μηχανισμού) και από τη βιταμίνη D (μέσω άμεσης επίδρασης στην απελευθέρωση PTH και διαμέσου της επίδρασής της στα επίπεδα ασβεστίου).

Οι τελικοί ρυθμιστικοί παράγοντες του φωσφόρου είναι οι φωσφατονίνες, οι οποίες ρυθμίζουν απευθείας τη συγκέντρωση του φωσφόρου. Το σημαντικότερο μέλος της ομάδας αυτής είναι ο FGF23, ο οποίος παράγεται κυρίως από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα και η ύπαρξή του είναι σημαντική για τους υγιείς οργανισμούς, αλλά εμπλέκεται και σε πολλές παθολογικές καταστάσεις. Ο FGF23 ασκεί τη δράση του διαμέσου του υποδοχέα-1 του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (fibroblast growth factor receptor-1) και του συνυποδοχέα α Klotho, ώστε να ανασταλεί η σύνθεση του συμμεταφορέα νατρίου-φωσφόρου 2a και 2c, προωθώντας έτσι την φωσφατουρία και την υποφωσφαταιμία. Ο φώσφορος και η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> αποτελούν τα κύρια ερεθίσματα για την έκκριση του FGF23. Πιθανολογείται η ύπαρξη μιας ρυθμιστικής οδού ανάδρασης, επειδή ο FGF23 αναστέλλει τη σύνθεση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, μία δράση η οποία μπορεί να επιφέρει περαιτέρω περιορισμό στη σύνθεση του FGF23. Η σχέση ανάμεσα στον FGF23 και την PTH είναι σύνθετη. Όπως έχει αναφερθεί, ο FGF23 αναστέλλει την

ενεργοποίηση της βιταμίνης D, αυξάνοντας έμμεσα τα επίπεδα της PTH. Από την άλλη μεριά, ο FGF23, όπως η PTH και η βιταμίνη D εμπλέκονται σ' έναν σύνθετο ρυθμιστικό καταρράκτη των επιπέδων του φωσφόρου.

Υπάρχουν παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στο μεταβολισμό του φωσφόρου και ο ρόλος τους στη φυσιολογία, καθώς και οι μηχανισμοί δράσης τους δεν είναι ξεκάθαροι. Το ρυθμιστικό γονίδιο του φωσφόρου, το οποίο παρουσιάζει ομολογία με ενδοπεπτιδάσες του χρωμοσώματος X (PHEX), οι οποίες έχουν ως υπόστρωμα εξωκυττάρειες γλυκοπρωτεΐνες (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE), αποτελεί έναν ακόμα δυνητικό, ρυθμιστικό παράγοντα του φωσφόρου, ο οποίος μπορεί να αναστείλει τον FGF23. Η περίσσεια του MEPE έχει σχετιστεί με υποφωσφαταιμία, εξαιτίας της δράσης που ασκεί στον γαστρεντερικό σωλήνα και το νεφρό.

Η διαταραχή της ρύθμισης του φωσφόρου ως συνέπεια της νεοπλασίας, είναι σχετικά συχνή. Η καχεξία και ο υποσιτισμός, συμπεριλαμβάνοντας την έλλειψη ασβεστίου και βιταμίνης D μπορούν να προκληθούν από αυτή καθεαυτή την κακοήθεια ή ως αποτέλεσμα της θεραπείας του καρκίνου. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν επίπεδα ασβεστίου στα κατώτερα φυσιολογικά όρια ή σημαντική υπασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία, χαμηλή βιταμίνη D και υψηλά επίπεδα PTH. Η χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένης της cis-πλατίνης, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα νεφρικά σωληνάρια και να οδηγήσει σε απώλεια φωσφόρου. Επιπρόσθετα, καταστάσεις όπως το πολλαπλό μυέλωμα μπορεί να επηρεάσουν απευθείας τη νεφρική επαναρρόφηση φωσφόρου και να επιφέρουν φωσφατουρία και υποφωσφαταιμία. Συγκεκριμένες κακοήθειες όπως το λέμφωμα, οι οποίες εμπλέκουν στους παθογενετικούς μηχανισμούς τους την 1α-υδροξυλάση, μπορούν να επιφέρουν την αύξηση των επιπέδων της δραστηκής βιταμίνης D και συνεπώς υπερασβεστιαίμια και σε μικρότερο βαθμό υπερφωσφαταιμία.

Πιο σύνθετο, αλλά επίσης σπανιότερο και υποκλινικό είναι το σύνδρομο της επαγόμενης οστεομαλακίας από τον όγκο (tumor-induced osteomalacia, TIO), κατά το οποίο η παραγωγή φωσφατουρικών παραγόντων από τον όγκο, όπως ο FGF23, οδηγούν σε απώλεια φωσφόρου, υποφωσφαταιμία και οστεομαλακία. Μεγάλος αριθμός νεοπλασιών έχει περιγραφεί, όπως το χονδροσάρκωμα και το οστεοβλάστωμα αν και το συχνότερα εμπλεκόμενο νεόπλασμα είναι το αιμαγγειοπερικύττωμα. Ινο-οστικά καρκινώματα, όγκοι από μεγάλα κύτταρα και κοκκιώματα έχουν επίσης περιγραφεί ως αίτια TIO. Τα νεοπλάσματα αυτά είναι κατά κύριο λόγο με-

σεγχυματικής προέλευσης, με μεγάλη αγγειοβρίθεια, αλλά απύουσα ή πολύ χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα.

Η αρχική προσέγγιση του ασθενούς με επίκτητη υποφωσφαταιμία περιλαμβάνει την ενδελεχή εκτίμηση των λαμβανόμενων φαρμακευτικών ουσιών, της κατάστασης θρέψης και του ιατρικού ιστορικού. Εάν συνυπάρχει υπερασβεστιαμία, η διερεύνηση θα πρέπει να στρέφεται στην αναζήτηση αιτιών υπερπαραθυρεοειδισμού (βιοχημικός έλεγχος με ασβέστιο, αλβουμίνη, νεφρική λειτουργία, PTH και PTHrP). Εάν συνυπάρχει υπασβεστιαμία, θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα της βιταμίνης D. Σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και υποφωσφαταιμία, θα πρέπει να ελέγχεται η πιθανότητα νεφρικής απώλειας φωσφόρου. Αυτό μπορεί να γίνει εκτιμώντας, είτε το ποσοστό της σωληναριακής επαναρρόφησης του φωσφόρου ή τη μέγιστη επαναρρόφηση φωσφόρου, διορθωμένη για το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Εάν επιβεβαιωθεί η νεφρική απώλεια φωσφόρου, η συνέχεια της διερεύνησης μπορεί να γίνει με προσδιορισμό των επιπέδων του FGF23, όταν αυτό είναι εφικτό. Όπως αναφέρθηκε η εμφάνιση του TIO είναι πολυπαραγοντική, οπότε και τα «φυσιολογικά» επίπεδα FGF23 δεν αποκλείουν την ύπαρξη του συνδρόμου.

Τα περισσότερα νεοπλάσματα που σχετίζονται με το TIO εντοπίζονται στα άκρα και στους κόλπους του κρανίου. Οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από το μικρό τους μέγεθος και τον βραδύ ρυθμό ανάπτυξης και για το λόγο αυτό δεν είναι ασύνηθες να διαδράμουν ασυμπτωματικά, απαιτώντας πιο ενδελεχή διερεύνηση με απεικονιστικές εξετάσεις για να διαγνωστούν. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και το σπινθηρογράφημα με <sup>111</sup>Indium octeotide έχουν χρησιμοποιηθεί διαγνωστικά, αλλά η παρακολούθηση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητη.

Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εκτομή του όγκου, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις είναι θεραπευτική. Τα επίπεδα φωσφόρου επιστρέφουν ταχύτατα στα φυσιολογικά, επειδή ο χρόνος ημιζωής του FGF23 είναι μικρός. Τα συμπτώματα της υποφωσφαταιμίας μπορεί επίσης να βελτιωθούν γρήγορα, αν και ο απαιτούμενος χρόνος για τη βελτίωση της οστεομαλακίας είναι μεγαλύτερος και ποικίλλει. Η μεταστατική νόσος (συνήθως στον πνεύμονα) ή η υποτροπή της νόσου έχουν επίσης περιγραφεί. Στους ασθενείς εκείνους με μεταστατική νόσο ή αδυναμία ανάδειξης της εντόπισης του όγκου, η αντιμετώπιση γίνεται με βιταμίνη D και φώσφορο. Όπως αναφέρθηκε, οι ασθενείς αυτοί έχουν έλλειψη 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> λόγω της

αναστολής της ενεργοποίησής της από την 1α-υδροξυλάση, διαμέσου του FGF23. Από τη σκοπιά αυτή, η καλσιτριόλη αποτελεί την κατάλληλη μορφή βιταμίνης D για χορήγηση στην ομάδα αυτή των ασθενών, σε δόσεις 1-3  $\mu\text{g}/24\text{ωρο}$ , αλλά συχνά οι δόσεις τροποποιούνται προς τα κάτω, εξαιτίας της επαγόμενης υπερασβεστιαϊμίας. Τα συμπληρώματα φωσφόρου, σε δόσεις 1-3  $\text{gr}/24\text{ωρο}$ , χορηγούνται υπό τη μορφή φωσφορικού νατρίου ή καλίου. Η κλιμάκωση της δόσης του χορηγούμενου φωσφόρου συχνά περιορίζεται από την εκδήλωση διαταραχών στις κενώσεις (μαλακά κόπρανα). Εμπειρικά, η επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων φωσφόρου στους ασθενείς αυτούς είναι δύσκολη και τιμές φωσφόρου από 2-2,5  $\text{mg}/\text{dL}$  συχνά επαρκούν για τον περιορισμό της συμπτωματολογίας και προωθούν σε ένα βαθμό την ύφεση της οστεομαλακίας.

Για τους ασθενείς εκείνους στους οποίους δεν είναι εφικτή η ανάδειξη της εντόπισης της νεοπλασίας είναι απαραίτητη η τακτική επανεκτίμηση. Οι διαδοχικές μετρήσεις φωσφόρου βοηθούν, κυρίως όταν πρέπει να εκτιμηθεί εάν είναι απαραίτητη η αναπλήρωση. Η αναπλήρωση του φωσφόρου και της βιταμίνης D μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την φωσφατουρία, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης λίθων φωσφορικού ασβεστίου και για το λόγο αυτό η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να είναι απαραίτητη, με σκοπό τον περιορισμό της ασβεστιουρίας.

## 6. Υπερασβεστιαμία

Στους ασθενείς με υποκείμενη νεοπλασία η συχνότερη διαταραχή της ρύθμισης του ασβεστίου αφορά καταστάσεις υπερασβεστιαϊμίας. Κατά τη διερεύνηση της υπερασβεστιαϊμίας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ένα μέρος του κυκλοφορούντος ασβεστίου είναι συνδεδεμένο με την αλβουμίνη του ορού και γι' αυτό το λόγο η συγκέντρωση του ασβεστίου θα πρέπει να διορθώνεται ως προς τη συγκέντρωση της αλβουμίνης. Η βαρύτητα της υπερασβεστιαϊμίας στους ασθενείς με καρκίνο ποικίλλει σημαντικά και εξαρτάται από τον μηχανισμό που την προκαλεί, καθώς και από τη γενική κατάσταση του ασθενούς και την κατάσταση ενυδάτωσής του. Όταν η υπερασβεστιαϊμία είναι ήπια (10,5-11,5  $\text{mg}/\text{dL}$ ), οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάζουν κόπωση, κακουχία, δυσκοιλιότητα ή ανορεξία. Η επιδείνωση της υπερασβεστιαϊμίας συνοδεύεται από οστικά άλγη (είτε σχετιζόμενα με την κακοήθεια, είτε δευτεροπαθώς εξαιτίας της

υψηλής οστικής αναδιαμόρφωσης), κοιλιακό άλγος (πεπτικό έλκος), πολυουρία (νεφρογενής άποιος διαβήτης) και καταβολή δυνάμεων. Σε σοβαρή υπερασβεστιαμία άνω των 14 mg/dL, μπορεί να παρουσιαστούν νευρολογικές διαταραχές και διαταραχές επιπέδου συνείδησης, σύγχυση και κώμα που μπορεί να χρήζουν άμεσης παρέμβασης και νοσηλείας.

Η ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου γίνεται κυρίως διαμέσου της δράσης της PTH και της βιταμίνης D. Όπως και στην περίπτωση του φωσφόρου, η PTH ενεργοποιεί την οστική ανακατασκευή, ενισχύοντας έτσι την απελευθέρωση ασβεστίου από τα οστά, παράλληλα με την απελευθέρωση φωσφόρου. Η PTH αποτελεί το εναρκτήριο ερέθισμα για τη δράση αυτή, διαμέσου της ενεργοποίησης του PTHR1 (υποδοχέας) στον οστεοβλάστη, ο οποίος στη συνέχεια στέλνει ερέθισμα στον οστεοκλάστη μέσω της οδού RANK/RANKL. Στο αθροιστικό σωληνάριο η PTH διαμεσολαβεί την απορρόφηση ασβεστίου και την απέκκριση φωσφόρου, καθώς και την ενεργοποίηση της βιταμίνης D, η οποία επάγει την απορρόφηση ασβεστίου και φωσφόρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η συγκέντρωση του ασβεστίου στην κυκλοφορία καθορίζει την κατάλληλη ανασταλτική σηματοδότηση διαμέσου των υποδοχέων που ανιχνεύουν το ασβέστιο (calcium sensing receptors).

Οι παρεκκλίσεις σε κάθε ένα από τα βήματα αυτά της ομοιοστασίας του ασβεστίου μπορούν να αναγνωριστούν ως πιθανά αίτια διαταραχής της ρύθμισης του ασβεστίου σε ασθενείς με κακοήθεια. Γενικά, διακρίνονται 3 ευρείες κατηγορίες υπερασβεστιαμίας. Πιο συχνά, οι όγκοι συνθέτουν και εκκρίνουν ουσίες με ομολογία ως προς την PTH ή στην PTHrP, η οποία αυξάνει την οστική ανακατασκευή και την απελευθέρωση του ασβεστίου από τις αποθήκες του. Το πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα, του τραχήλου και του οισοφάγου, καθώς και συγκεκριμένα λεμφώματα, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα του μαστού, του προστάτη και των ωοθηκών έχουν αναφερθεί ως αίτια υπερασβεστιαμίας μέσω απελευθέρωσης PTHrP. Ομοίως, αν και σημαντικά σπανιότερα, οι όγκοι μπορεί να συνθέτουν PTH, όπως στην περίπτωση νεοπλασιών του πνεύμονα, του θυρεοειδούς και του παγκρέατος.

Ένας δεύτερος, λιγότερο συχνός μηχανισμός υπερασβεστιαμίας στους ασθενείς με κακοήθεια εμπλέκει τις άμεσες δράσεις των μεταστατικών κακοήθων κυττάρων που προκαλούν εντοπισμένη οστεόλυση. Ο βαθμός στον οποίο οι οστικές μεταστάσεις προκαλούν υπερασβεστιαμία συχνά

σχετίζεται με το καρκινικό φορτίο των οστών. Κάθε μεταστατική εστία απελευθερώνει παράγοντες, όπως οι προσταγλανδίνες ή η PTHrP, οι οποίες διεγείρουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα τοπικά και την απελευθέρωση ασβεστίου στην κυκλοφορία. Το σενάριο αυτό παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού και καρκίνο πνεύμονα, καθώς και σε ασθενείς με εκτεταμένο πολλαπλό μυέλωμα.

Ο τρίτος γενικός μηχανισμός με τον οποίο οι ασθενείς με καρκίνο αναπτύσσουν υπερασβεσταιμία περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της βιταμίνης D από τον ίδιο τον όγκο και συναντάται συχνότερα στο λέμφωμα Hodgkin και στο non-Hodgkin, καθώς και στο πολλαπλό μυέλωμα. Στους ασθενείς με όγκους οι οποίοι ενεργοποιούν απευθείας τη βιταμίνη D, η παρατηρούμενη υπερασβεσταιμία παρουσία υποπαραθυρεοειδισμού οφείλεται στην ανασταλτική δράση του ασβεστίου στους φυσιολογικούς παραθυρεοειδείς αδένες.

Συνεπώς η διερεύνηση της υπερασβεσταιμίας στους ασθενείς με καρκίνο θα πρέπει να κινείται προς αυτές τις κατευθύνσεις. Μετά την επιβεβαίωση της υπερασβεσταιμίας, η μέτρηση των επιπέδων της PTH στην κυκλοφορία είναι το πρώτο και πιο σημαντικό βήμα. Εάν τα επίπεδά της είναι φυσιολογικά ή υψηλά θα πρέπει να αποκλείεται η παρουσία αδενώματος των παραθυρεοειδών, διότι η παραγωγή PTH από τον όγκο είναι σπάνια. Στις περισσότερες περιπτώσεις η PTH θα είναι κατεσταλμένη και άλλα αίτια υπερασβεσταιμίας θα πρέπει να αναζητούνται. Σε γενικές γραμμές τα ευρήματα από τον λοιπό εργαστηριακό έλεγχο μπορεί να συμβάλλουν στην περαιτέρω διερεύνηση. Τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου εάν συνοδεύονται από αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού, όπως η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να υποδεικνύουν την ύπαρξη PTHrP. Να σημειωθεί ότι η αλκαλική φωσφατάση προέρχεται από διάφορες πηγές, όπως το ήπαρ και τα οστά και αποτελεί μη ειδικό εύρημα. Η υπερφωσφαταιμία σε έδαφος υπερασβεσταιμίας ειδικά όταν δεν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, συχνά οφείλεται σε διαταραχή της βιταμίνης D. Για το λόγο αυτό ο περαιτέρω έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση των επιπέδων φωσφόρου,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , PTHrP και αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και ούρων προς αναζήτηση ελαφράς αλύσου.

Η θεραπεία της υπερασβεσταιμίας μπορεί να είναι σύνθετη, εμπεριέχει βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες παρεμβάσεις και εξαρτάται από τον υποκείμενο αιτιολογικό μηχανισμό. Το αρχικό βήμα, ανεξάρτητα από το

αίτιο, είναι η επείγουσα μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων ασβεστίου. Ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία είναι η ενδοφλέβια ενυδάτωση με στόχο την αύξηση της νεφρικής κάθαρσης του ασβεστίου. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με βαριά υπερασβεσταιμία παρουσιάζουν υπογκαιμία και ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης μπορεί να επιδεινώσει την υπερασβεσταιμία παράλληλα με τη συνεχιζόμενη κινητοποίηση ασβεστίου από τα οστά. Η επιθετική ενδοφλέβια ενυδάτωση με ορό NaCl 0,9%, με ρυθμό περίπου 200-500 mL/ώρα, αποτελεί την αρχική προτεινόμενη αντιμετώπιση, ώστε να επιτευχθεί διούρηση άνω των 75 mL/ώρα. Εάν η ενυδάτωση οδηγήσει σε σημαντική υπερυδάτωση και κάμψη της καρδιακής λειτουργίας, συστήνεται η προσθήκη διουρητικού της αγκύλης. Η χορήγηση φουροσεμίδης σε αυξανόμενες δόσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαμεσολάβηση της επιθετικής διούρησης, αλλά μόνο εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής ενυδάτωση.

Για τη διακοπή της κινητοποίησης του ασβεστίου από τα οστά απαιτείται ειδική θεραπεία. Οι ουσίες εκλογής, οι οποίες μπορούν να εξυπηρετήσουν το σκοπό αυτό είναι τα διφωσφονικά. Τα υψηλής δραστηριότητας διφωσφονικά, τα οποία είναι διαθέσιμα και για ενδοφλέβια χορήγηση περιλαμβάνουν την παμιδρονάτη, το ζολεδρονικό οξύ και την ιβανδρονάτη. Η ιβανδρονάτη έχει δείξει ότι είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της υπερασβεσταιμίας, αλλά δεν αποτελεί επίσημη ένδειξη χορήγησής της. Κάθε μία από τις ουσίες αυτές στοχεύει στην αναστολή της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες. Σωληναριακή και σπειραματική βλάβη έχουν περιγραφεί στα πλαίσια χορήγησης των ουσιών αυτών. Συνεπώς η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Εναλλακτικοί αντι-προσροφητικοί παράγοντες είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του RANKL, όπως η δενοσουμάμπη (denosumab, Prolia). Η δενοσουμάμπη δεν καθαίρεται από τους νεφρούς και γι' αυτό η δόση δεν χρειάζεται τροποποίηση στη νεφρική ανεπάρκεια. Η εν λόγω ουσία έχει τεκμηριωμένο όφελος στο μεταστατικό καρκίνο και μπορεί να μειώσει τα συμβάματα από το σκελετό. Επιπροσθέτως, η δενοσουμάμπη (παράλληλα με τη χορήγηση διφωσφονικών) έχει αντιπροσροφητικές ιδιότητες, οι οποίες μπορούν να διαρκέσουν από εβδομάδες έως μήνες, προσφέροντας έτσι ένα μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα.

Στους ασθενείς με υπερασβεσταιμία σχετιζόμενη με κακοήθεια, η οποία προκύπτει σε έδαφος υψηλής 1α-υδροξυλάσης, η θεραπεία με κορτικοειδή



μπορεί να αποδειχτεί ωφέλιμη. Η χορήγηση ενδοφλέβιας υδροκορτιζόνης σε δόσεις 200-300 mg/24ωρο, μπορεί να αναστείλει την 1 $\alpha$ -υδροξυλάση και να μειώσει τα επίπεδα της 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . Αν και η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν είναι άμεση, ο περιορισμός του προσλαμβανόμενου ασβεστίου με τη δίαιτα μπορεί να συμβάλλει θετικά. Οι υψηλές δόσεις κορτικοειδών μπορεί να έχουν άμεση επίδραση έναντι της κακοήθειας (για παράδειγμα σε συγκεκριμένα λεμφώματα). Μετά από μία περίοδο ενδοφλέβιας χορήγησης στεροειδών, 3-5 ημερών, η συνήθης πρακτική περιλαμβάνει τη μετατροπή σε από του στόματος χορήγηση πρεδνιζόνης στα 10-30 mg/24ωρο.

## 7. Υπομαγνησισαιμία

Η υπομαγνησισαιμία αποτελεί τη συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή στους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπευτικό σχήμα, το οποίο περιέχει πλατίνα και ειδικά cis-πλατίνα. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι χωρίς την κατάλληλη πρόληψη, τα επίπεδα του μαγνησίου θα μειωθούν στο 90% των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν cis-πλατίνα, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η χορήγηση carbo-πλατίνας φαίνεται να είναι λιγότερο νεφροτοξική και να σχετίζεται λιγότερο συχνά με υπομαγνησισαιμία, συγκριτικά με την cis-πλατίνα. Ο κύριος υποκείμενος μηχανισμός της πρόκλησης υπομαγνησισαιμίας είναι η άμεση νεφροτοξικότητα, καθώς το φάρμακο προκαλεί βλάβη στο άπω τμήμα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και απόπτωση στα κύτταρα του άπω νεφρώνα. Ωστόσο, η επαγόμενη νεφροτοξικότητα από την cis-πλατίνα, μπορεί να επιπλακεί περαιτέρω. Επί παραδείγματι, ο EGF αυξάνει την επαναρρόφηση μαγνησίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο μέσω του TRPM6. Η cis-πλατίνα αναστέλλει το μονοπάτι TRPM6/EGF, συμβάλλοντας περαιτέρω στην υπομαγνησισαιμία.

Η εν λόγω βλάβη μπορεί να μεταπέσει σε χρονιότητα σε ορισμένες περιπτώσεις, η οποία έχει αποδοθεί σε υπερπλασία του νεφρώνα και αντιπροσωπεύει την ατελή ιστική αναδιαμόρφωσή του. Σε άλλες περιπτώσεις η cis-πλατίνα έχει σχετιστεί, τόσο με σπειραματική, όσο και σωληναριακή βλάβη, αλλά η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης είναι αναστρέψιμη, ενώ η σωληναριακή βλάβη που σχετίζεται με υπομαγνησισαιμία όχι. Επίσης, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις ασθενών με υπομαγνησισαιμία, οι οποίοι αναπτύσσουν κλινική εικόνα που ομοιάζει με σύνδρομο Gitelman και συνοδό υπασβεστιουρία και υποκαλιαιμική μεταβολική αλκάλωση.

Η επαγόμενη σωληναριακή βλάβη από την cis-πλατίνα, συνδέεται και με νεφρική απώλεια καλίου. Η μείωση του ενδοκυττάριου μαγνησίου οδηγεί στην αναστολή των καναλιών ROMK, στην αυξημένη απέκκριση καλίου και την υποκαλιαιμία.

## 8. Σύνδρομο λύσης όγκου (Tumor lysis syndrome, TLS)

Το TLS χαρακτηρίζεται από μαζικό κυτταρικό θάνατο και οδηγεί στην ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών και δυσλειτουργία των οργάνων στόχου. Το TLS μπορεί να προκύψει αυτόματα στα πλαίσια του καρκίνου. Οι αιματολογικές κακοήθειες καταλαμβάνουν τη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων TLS εξαιτίας της μεγάλης ευαισθησίας στη θεραπεία και της μεγάλης μιτωτικής δραστηριότητας. Οι συμπαγείς όγκοι εμπλέκονται με TLS λιγότερο συχνά και όταν αυτό συμβαίνει, είναι σε περιπτώσεις προχωρημένης νόσου.

Το TLS αποτελεί μείζονος σημασίας μεταβολική διαταραχή για την Ογκολογία και απαιτεί άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση. Περιλαμβάνει κλινικο-εργαστηριακές διαταραχές του κυτταρικού μεταβολισμού, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή νεφρική βλάβη, καρδιακές αρρυθμίες, σπασμούς και θάνατο. Ο κυτταρικός θάνατος ο οποίος επέρχεται από τις στοχευμένες θεραπείες στον καρκίνο (χημειοθεραπεία ή άλλες φαρμακολογικές παρεμβάσεις έναντι του όγκου, εμβολισμός ή ακτινοθεραπεία του όγκου) ή ο αυτόματος κυτταρικός θάνατος σε ταχέως διαιρούμενα κύτταρα (ο οποίος είναι γνωστός ως αυτόματο TLS), οδηγούν σε έξοδο ενδοκυττάριας ουσίας με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, φώσφορο και πυρηνικά οξέα (που μεταβολιζόμενα δίνουν ουρικό οξύ) προς την συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, τα επίπεδα του ασβεστίου συνήθως μειώνονται στους ασθενείς με TLS, εξαιτίας της δέσμευσής του στην περίσσεια φωσφόρου. Αυτές είναι και οι κύριες διαταραχές οι οποίες διαμεσολαβούν τη νεφρική βλάβη, την εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών, την τοξικότητα στο νευρικό σύστημα και το θάνατο.

Τα ευρύτερα γνωστά διαγνωστικά κριτήρια είναι εκείνα τα οποία συστήθηκαν από τον Cairo και συνεργάτες το 2004 (Εικ. 2). Βάσει των κριτηρίων αυτών το TLS μπορεί να διακριθεί σε εργαστηριακό TLS, όταν διαδράμει ασυμπτωματικά και ανιχνεύεται μόνο μέσω των εργαστηριακών εξετάσεων και στο κλινικό TLS το οποίο περιπλέκεται με τις κλινικές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Ορισμός κατά Cairo-Bishop του εργαστηριακού συνδρόμου λύσης όγκου στους ενήλικες						
Μεταβλητή	Τιμή					Μεταβολή από αρχική τιμή
Ουρικό οξύ	≥8 mg/dL					25% αύξηση
Κάλιο	≥6,0 mEq/L					25% αύξηση
Φώσφορος	≥4,5 mg/dL για ενήλικες και ≥6,5 mg/dL για παιδιά					25% αύξηση
Ασβέστιο	≤7 mg/dL					25% μείωση
Σταδιοποίηση Cairo-Bishop για το κλινικό σύνδρομο λύσης όγκου στους ενήλικες						
Μεταβλητή	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
Κρεατινίνη	Καμία	1,5 φορά υψηλότερη από το ανώτερο φυσιολογικό. Η αύξηση της κρεατινίνης δεν μπορεί να αποδοθεί στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες	>1,5-3,0 φορές υψηλότερη από το ανώτερο φυσιολογικό. Η αύξηση της κρεατινίνης δεν μπορεί να αποδοθεί στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες	>3,0-6,0 φορές υψηλότερη από το ανώτερο φυσιολογικό. Η αύξηση της κρεατινίνης δεν μπορεί να αποδοθεί στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες	>6,0 φορές υψηλότερη από το ανώτερο φυσιολογικό. Η αύξηση της κρεατινίνης δεν μπορεί να αποδοθεί στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες	Θάνατος
Καρδιακή αρρυθμία	Καμία	Δεν ενδείκνυται παρέμβαση	Ενδείκνυται η μη-επείγουσα ιατρική παρέμβαση. Δεν μπορεί να αποδοθεί στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες	Συμπτωματική και ανεπαρκώς ελεγχόμενη φαρμακευτικά ή με μηχανικό εξοπλισμό (λ.χ. απινιδιστή). Δεν μπορεί να αποδοθεί στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες	Απειλητική για τη ζωή (π.χ. αρρυθμία σχετιζόμενη με ΚΑ, υπόταση, συγκοπή, καταπληξία). Δεν μπορεί να αποδοθεί στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες	Θάνατος
Σπασμοί	Καμία	-	Μία σύντομη, γενικευμένη κρίση σπασμών με καλό έλεγχο με αντιεπιληπτικά ή περιστασιακές εστιακές κινητικές κρίσεις που δεν παρεμβαίνουν στη δραστηριότητα του ασθενούς.	Μεταβολή του επιπέδου συνείδησης, ανεπαρκώς ελεγχόμενες κρίσεις με εξάρσεις γενικευμένων σπασμών παρά τη φαρμακευτική παρέμβαση.	Κρίσεις κάθε είδους οι οποίες είναι παρατεταμένες, επαναλαμβανόμενες ή δύσκολο να ελεγχθούν (π.χ. status epilepticus)	Θάνατος

**Εικόνα 2:** Ταξινόμηση συνδρόμου λύσης όγκου (ΚΑ=καρδιακή ανεπάρκεια)

Οι ασθενείς που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για την εκδήλωση του συνδρόμου είναι ασθενείς με λέμφωμα Burkitt με υψηλή τιμή LDH, οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων  $\geq 100.000/\mu\text{L}$  ή και λιγότερα εάν η αύξηση της LDH είναι πάνω από δύο φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Ακολουθούν ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία και λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα. Η περαιτέρω ανάλυση της αντιμετώπισης του συνδρόμου ξεπερνά τους στόχους του κειμένου.

## 9. Επίλογος

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές στους ασθενείς με νεοπλασίες είναι συχνές και σε πολλές περιπτώσεις επιτείνονται από ιατρογενή αίτια (Εικ. 3). Κλινικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο λύσης όγκου μπορεί να περιπλέξουν την κλινικο-εργαστηριακή πορεία των καρκινοπαθών και την αντιμετώπισή τους. Η διάγνωσή τους δεν περιορίζεται στο εργαστηριακό εύρημα του βιοχημικού ελέγχου των ασθενών αυτών. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι περισσότεροι από ένας και γι' αυτό είναι απαραίτητη η σφαιρική γνώση της φυσιολογίας των ηλεκτρολυτών και των ρυθμιστικών τους μηχανισμών, οι οποίοι μπορεί να διαταράσσονται σε διαφορετικά σημεία στα πλαίσια κακοήθειας. Όχι σπάνια, η χορηγούμενη χημειοθεραπεία και η απαιτούμενη ενδεχομένως προετοιμασία με επιθετική ενυδάτωση αποτελούν το αίτιο της παρατηρούμενης διαταραχής, αλλά η διακοπή του θεραπευτικού σχήματος δεν αποτελεί απλή απόφαση, καθώς σκοπός του είναι ο έλεγχος ή και η εξάλειψη της υποκείμενης κακοήθειας. Η τακτική παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων και η πρόληψη με αναπλήρωση ηλεκτρολυτικών, όταν μπορεί να προβλεφθεί μία υψηλής πιθανότητας διαταραχή, αποτελούν βασικές τακτικές αποφυγής ηλεκτρολυτικών διαταραχών στους ασθενείς με νεοπλασίες.

Ηλεκτρολυτική διαταραχή	Σχετιζόμενη κακοήθεια	Σχόλια/μηχανισμός
Υπονατριαιμία	Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα Καρκίνος κόλου Λέμφωμα Καρκίνος μαστού Καρκίνος Κεφαλής-τραχήλου Μη-πνευμονικός καρκίνος στο θώρακα Καρκίνος επινεφριδίων/μεταστατικός καρκίνος στα επινεφρίδια	Συχνότητα 15-75%  Συχνότητα έως ~64% Συχνότητα έως ~60% Συχνότητα έως ~36% Συχνότητα έως ~3%  Ποικίλλει
Υπερασβεσταιμία	Καρκίνος από πλακώδη κύτταρα (κεφαλής-τραχήλου, οισοφάγου, πνεύμονα κ.ά) Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα  Καρκίνος μαστού Πολλαπλό μυέλωμα Λέμφωμα	Μέσω PTHrP.  Μέσω PTHrP και/ή εστιακών οστεολύσεων Μέσω εστιακών οστεολύσεων Μέσω εστιακών οστεολύσεων Μέσω παραγωγής 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (σπάνιο)
Υποκαλιαιμία	Οξεία μυελογενής λευχαιμία  Όγκοι που εκκρίνουν ACTH: - Μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα - Μυελώδες Ca θυρεοειδούς - Φαιοχρωμοκύττωμα - Γαγγλιονεύρωμα	Συχνότητα έως ~80% Λόγω λυσοζύμης στα ούρα και έκτοπης απελευθέρωσης ρενίνης  Δευτεροπαθής ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών λόγω υψηλής κορτιζόλης
Υποφωσφαταιμία	Διάφοροι μεσεγχοματικοί όγκοι  Πολλαπλό μυέλωμα	Σπάνια. Δευτεροπαθής σε οστεομαλακία επαγώμενη από τον όγκο  Σύνδρομο Fanconi/ σκληρωτική τοξικότητα

**Εικόνα 3:** Σύνοψη ηλεκτρολυτικών διαταραχών στις συχνότερα εμφανιζόμενες κακοήθειες [PTHrP=parathormone related peptide, ACTH=adrenocorticotropin hormone, Ca=cancer (καρκίνος)]

## 10. Βιβλιογραφία

1. Bowman B. Electrolyte disorders associated with cancer. J Onco-Nephrol 2017; 1(1): 30-35.
2. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte Disorders Associated With Cancer. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21(1): 7-17.
3. Miltiados G, Christidis D, Kalogirou M, Elisaf M. Causes and

mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities in cancer patients. Eur J Intern Med 2008; 19: 1-7.

4. Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM. Tumor lysis syndrome: A clinical review. World J Crit Care Med 2015; 4(2): 130-138.

5. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs. Eur J Pharmacol 2016; 777: 78-87.

6. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004; 127: 3-11.

## Ερωτήσεις

**1. Ποια από τις παρακάτω ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι η κύρια διαταραχή που προκαλεί η κυκλοφωσφαμίδη;**

- α) Υπερνατριαιμία;
- β) Υπονατριαιμία;
- γ) Υπερκαλιαιμία;
- δ) Υποκαλιαιμία;
- ε) Υπερασβεστιαίμία;

**2. Ποιος/οι από τους παρακάτω μηχανισμούς μεσολαβούν την πρόκληση υπερασβεστιαίμιας σε ασθενείς με κακοήθεια;**

- α) Ο όγκος συνθέτει και εκκρίνει ουσίες με ομολογία ως προς την PTH ή την PTHrP;
- β) Οι άμεσες δράσεις των μεταστατικών κακοήθων κυττάρων προκαλούν εντοπισμένη οστεόλυση;
- γ) Ο όγκος ενεργοποιεί τη βιταμίνη D;
- δ) Κανένας από τους παραπάνω;
- ε) Όλοι οι παραπάνω;

**3. Σε ποιον/ους όγκους έχει περιγραφεί κυρίως το σύνδρομο της «επαγώμενης οστεομαλακίας από τον όγκο»;**

- α) Χονδροσάρκωμα;
- β) Οστεοβλάστωμα;
- γ) Αιμαγγειοπερικύττωμα;
- δ) Ινο-οστικό καρκίνωμα;
- ε) Όλους τους παραπάνω;

**4. Ποιος/οι από τους παρακάτω όγκους προκαλούν υποκαλιαιμία μέσω της έκκρισης ACTH;**

- α) Μικροκυτταρικό Ca πνεύμονα;
- β) Μυελώδες Ca θυρεοειδούς;
- γ) Φαιοχρωμοκύτωμα;
- δ) Γαγγλιονεύρωμα;
- ε) Όλοι οι παραπάνω;

**5. Ποια/ες από τις παρακάτω ηλεκτρολυτικές διαταραχές χαρακτηρίζουν το σύνδρομο λύσης όγκου;**

- α) Υπερκαλιαιμία;
- β) Υπερφωσφαταιμία;
- γ) Υπασβεστιαίμία;
- δ) Υπερουριχαιμία;
- ε) Όλες οι παραπάνω;

**Απαντήσεις**

- 1. β
- 2. ε
- 3. ε
- 4. ε
- 5. ε

# Ιατρογενής υπομαγνησισαιμία

## Θεραπευτική χρήση του μαγνησίου

**Κων/ντίνος Π. Κατωπόδης,**  
Συντονιστής Διευθυντής  
Νεφρολογικού Τμήματος, Γ Ν Άρτας

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Αίτια
3. Ιατρογενής υπομαγνησισαιμία
4. Θεραπευτική χρήση του μαγνησίου
5. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Στον ανθρώπινο οργανισμό, το μεγαλύτερο μέρος του μαγνησίου ( $Mg^{2+}$ ) βρίσκεται στα οστά (50-60%), ενώ το υπόλοιπο κατανέμεται στους μύες (20-30%) και σε άλλους μαλακούς ιστούς (~20%). Στον εξωκυττάριο χώρο βρίσκεται το 1-3% του συνολικού  $Mg^{2+}$  του οργανισμού και από αυτό, μόλις το 0,3% βρίσκεται στο πλάσμα με τη μεγαλύτερη ποσότητα να ανιχνεύεται στα ερυθροκύτταρα

- Το  $Mg^{2+}$  εμπλέκεται σε σημαντικές μεταβολικές κυτταρικές διεργασίες. Είναι συμπαράγοντας σε περισσότερες από 300 ενζυμικές αντιδράσεις, πολλές από τις οποίες αφορούν την παραγωγή ενέργειας των κυττάρων, τη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων (ασβεστίου και καλίου), τη σταθεροποίηση του DNA και του RNA κ.ά. Κατά συνέπεια, το  $Mg^{2+}$  συμμετέχει στη μυϊκή σύσπαση και χάλαση, στον καρδιακό ρυθμό, στον τόνο των αγγείων, στη λειτουργία των νευρώνων και στην υπερπλασία των κυττάρων

- Η ομοιόσταση του  $Mg^{2+}$  του οργανισμού καθορίζεται από την ημερήσια πρόσληψη διαμέσου των τροφών, την εντερική απορρόφηση, την πρόσληψη και απελευθέρωσή του από τα οστά, τη μετακίνησή του από το ενδοκυττάριο προς το εξωκυττάριο διαμέρισμα και αντιθέτως (και τη νεφρική απέκκριση)

- Ως υπομαγνησισαιμία ορίζεται όταν η συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  του ορού είναι  $<0,60$  ή  $0,65$  mmol/l. Για την εμφάνιση της υπομαγνησισαιμίας ενοχοποιούνται κυρίως τρεις παθογενετικοί μηχανισμοί, η μειωμένη πρόσληψη δια των τροφών, η μειωμένη εντερική απορρόφηση και η αυξημένη νεφρική αποβολή του

- Ως ιατρογενής υπομαγνησισαιμία χαρακτηρίζεται αυτή που οφείλεται σε ιατρικές πράξεις, όπως χορήγηση φαρμάκων (διουρητικά, αντινεοπλασματικά κ.ά), χειρουργικών επεμβάσεων (εντέρου κ.ά) και τέλος σε θεραπευτικές πράξεις (ρινογαστρικός καθετήρας, χορήγηση διαλυμάτων φυσιολογικού ορού). Στην ιατρογενή υπομαγνησισαιμία μπορεί να υπάρχει συνδυασμός των προαναφερθέντων παθογενετικών μηχανισμών



- Η χρήση του  $Mg^{2+}$  κατέχει σημαντική θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών παθολογικών καταστάσεων όπως, μεταβολικά (σακχαρώδης διαβήτης), καρδιολογικά (καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες), νευρολογικά (κεφαλαλγία, κατάθλιψη) νοσήματα και πλήθος άλλων

## 1. Εισαγωγή

Το μαγνήσιο ( $Mg^{2+}$ ) είναι δισθενές ιόν με θετικό φορτίο, του οποίου ο ατομικός αριθμός είναι 12, το ατομικό βάρος 24,305 και κατά συνέπεια το μοριακό του βάρος είναι 24,305 gr/mol<sup>1</sup>. Κατέχει την 8<sup>η</sup> κατά σειρά θέση από τα στοιχεία που απαντώνται στο φλοιό της γης (~2%) και την 9<sup>η</sup> στο σύμπαν<sup>1,2</sup>. Στον ανθρώπινο οργανισμό το  $Mg^{2+}$  είναι το 4<sup>ο</sup> κατά σειρά κατιόν [μετά το ασβέστιο ( $Ca^{2+}$ ), το κάλιο ( $K^+$ ) και το νάτριο ( $Na^+$ )] στον εξωκυττάριο χώρο, ενώ στον ενδοκυττάριο είναι το 2<sup>ο</sup> συχνότερα απαντόμενο κατιόν (μετά το  $K^+$ )<sup>3</sup>.

Το ολικό  $Mg^{2+}$  που περιέχεται στον ανθρώπινο οργανισμό ανέρχεται περίπου σε 20 mmol/kgΣΒ ελεύθερο λίπους (*fat free*). Συνεπώς, σε ενήλικα σωματικού βάρους 70 kg με συνολικό λίπος περίπου 20% (w/w), το ολικό  $Mg^{2+}$  είναι περίπου 1.000-1.200 mmol ή ~24 gr [ $1\text{ mmol} = 24,305\text{ gr}$ ]<sup>3,4</sup>.

Στον ανθρώπινο οργανισμό, το μεγαλύτερο μέρος του  $Mg^{2+}$  βρίσκεται στα οστά (50-60%), ενώ το υπόλοιπο κατανέμεται στους μύες (20-30%) και σε άλλους μαλακούς ιστούς (~20%)<sup>5</sup>. Στον εξωκυττάριο χώρο βρίσκεται το 1-3% του συνολικού  $Mg^{2+}$  του οργανισμού και από αυτό, μόλις το 0,3% βρίσκεται στο πλάσμα με την μεγαλύτερη ποσότητα να ανιχνεύεται στα ερυθροκύτταρα<sup>3,5,6</sup>.

Το  $Mg^{2+}$  εμπλέκεται σε σημαντικές μεταβολικές κυτταρικές διεργασίες. Είναι συμπράγοντας σε περισσότερες από 300 ενζυμικές αντιδράσεις, πολλές από τις οποίες αφορούν την παραγωγή ενέργειας των κυττάρων, τη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων (ασβεστίου και καλίου), τη σταθεροποίηση του DNA και του RNA κ.ά<sup>7</sup>. Κατά συνέπεια, το  $Mg^{2+}$  συμμετέχει στη μυική σύσπαση και χάλαση, στον καρδιακό ρυθμό, στον τόνο των αγγείων, στη λειτουργία των νευρώνων και στην υπερπλασία των κυττάρων<sup>3</sup>.

Στο πλάσμα το  $Mg^{2+}$  βρίσκεται σε ιονισμένη μορφή σε ποσοστό 60-70%, συνδεδεμένο με πρωτεΐνες σε ποσοστό 20-30%, ενώ το υπόλοιπο 5-10% βρίσκεται υπό μορφή συμπλόκων αλάτων (ενώσεις με ανιόντα φωσφόρου, θείου, κιτρικών και διττανθρακικών)<sup>8</sup>.

Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία διηθείται διαμέσου του σπειραματικού φραγμού το 70-80% του  $Mg^{2+}$  του πλάσματος [ιονισμένο

+ σύμπλοκη μορφή]. Από το συνολικά διηθούμενο  $Mg^{2+}$  περίπου το 40% επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το 50% στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και το 5% στο άπω σωληνάριο<sup>9</sup>. Απεκκρίνεται τελικά, διαμέσου των ούρων, περίπου το 5% της συνολικής διηθούμενης ποσότητας του  $Mg^{2+}$ . Ωστόσο, η απεκκρινόμενη συνολική ποσότητά του κυμαίνεται από 0,5-70% στην προσπάθεια του οργανισμού να διατηρήσει σταθερή τη συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  στο πλάσμα<sup>10</sup>.

Φυσιολογικά, η συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  στον ορό κυμαίνεται από 0,65-1,05 mmol/l [ή 1,30-2,10 mEq/L ή 1,57-2.55 mg/dl ή 15,7-25,5 mg/L]<sup>11</sup>, ενώ η συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  στα ερυθροκύτταρα είναι 2,5 mmol/l [ή 5,0 mEq/l ή 6.07 mg/dl ή 60,75 mg/l]<sup>12</sup>. Σε ασθενείς με υποαλβουμιναιμία (αλβουμίνη ορού <40 gr/L) θα πρέπει να γίνεται διόρθωση της συγκέντρωσης του  $Mg^{2+}$  του ορού σύμφωνα με την εξίσωση:

$$\text{Διορθωμένο } Mg^{2+}(\text{mmol/l}) = \text{Μετρούμενο } Mg^{2+}(\text{mmol/l}) + 0,005 \times [40 - \text{αλβουμίνη (gr/l)}]^{13}$$

Αξίζει να σημειωθεί ότι, η συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  του ορού δεν αντικατοπτρίζει τη συνολική κατάσταση του  $Mg^{2+}$ , αφού αυτό του ορού αποτελεί ένα πολύ μικρό ποσοστό της συνολικής του ποσότητας του οργανισμού (1-3%).

Η ομοίωση του  $Mg^{2+}$  του οργανισμού καθορίζεται από:

- την ημερήσια πρόσληψη διαμέσου των τροφών (*food intake*),
- την εντερική απορρόφηση (*intestinal absorption*),
- την πρόσληψη και απελευθέρωσή του από τα οστά (*uptake and release*),
- τη μετακίνησή του από το ενδοκυττάριο προς το εξωκυττάριο διαμέρισμα και αντιθέτως (*bidirectional cellular transport*) και
- τη νεφρική του απέκκριση (*renal excretion*)<sup>14</sup>

Ως υπομαγνησισαιμία ορίζεται η συγκέντρωση  $Mg^{2+}$  ορού <0,60 ή 0,65 mmol/l<sup>15,16</sup>. Η υπομαγνησισαιμία αποτελεί μία συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή και παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 12% σε νοσηλευόμενους ασθενείς<sup>17</sup>. Το ποσοστό αυτό παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση στους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενούς μπορεί να φτάσει και σε ποσοστό 60%, γεγονός που αποτελεί παράγοντα αυξημένης θνητότητας και θνησιμότητας<sup>18</sup>.

Η υπομαγνησισαιμία θεωρείται ως μετρίου βαθμού όταν το  $Mg^{2+}$  του

ορού είναι  $\geq 0,50$  mmol/l και  $< 0,65$  mmol/l, ενώ σοβαρού βαθμού όταν αυτό είναι  $< 0,50$  mmol/l<sup>19</sup>.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπομαγνησισαιμίας δεν είναι ειδικές, είναι παρόμοιες με εκείνες της υπασβεστιαϊμίας και αφορούν κυρίως το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Αρχικά μπορεί ο ασθενής να αναφέρει ναυτία, εμέτους, ανορεξία και αδυναμία<sup>3</sup>. Αργότερα εμφανίζονται συμπτώματα από το ΚΝΣ όπως ζάλη, αταξία, αδυναμία συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα, σύγχυση, παραισθησίες, λήθαργος και κώμα<sup>3</sup>. Σε μετρίου βαθμού υπομαγνησισαιμία παρατηρούνται ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές (παρατάση του διαστήματος PR και διεύρυνση του συμπλέγματος QRS)<sup>20</sup>. Σε σοβαρού βαθμού υπομαγνησισαιμία μπορεί να εμφανιστούν καρδιακές αρρυθμίες και σπασμός των στεφανιαίων αγγείων (στηθάγχη)<sup>21</sup>.

## 2. Αίτια

Η υπομαγνησισαιμία συνήθως αποτελεί μία επίκτητη διαταραχή της ομοιόστασης του  $Mg^{2+}$ . Σπανιότερα ενοχοποιούνται κληρονομικά αίτια, διαμέσου των οποίων έγιναν περισσότερο κατανοητοί οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ομοιόστασή του. Για την εμφάνιση της υπομαγνησισαιμίας ενοχοποιούνται κυρίως τρεις παθογενετικοί μηχανισμοί:

- η μειωμένη πρόσληψη  $Mg^{2+}$  δια των τροφών,
- η μειωμένη εντερική απορρόφηση  $Mg^{2+}$  και
- η αυξημένη νεφρική αποβολή  $Mg^{2+}$ .

Η ανακατανομή του  $Mg^{2+}$  μεταξύ των υδατικών διαμερισμάτων του οργανισμού ενίοτε συμμετέχει στην εμφάνιση της υπομαγνησισαιμίας. Τέλος, υπάρχουν και άλλα αίτια τα οποία δεν μπορούν να ενταχθούν σε κάποια συγκεκριμένη κατηγορία.

Τα κυριότερα αίτια της υπομαγνησισαιμίας αναφέρονται στην εικόνα 1, ενώ στην εικόνα 2 φαίνονται οι διάφορες κατηγορίες των φαρμάκων που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της υπομαγνησισαιμίας. Η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως «ιατρογενής». Εκτός από τα φάρμακα, στην κατηγορία της «ιατρογενούς υπομαγνησισαιμίας» θα μπορούσαν να ενταχθούν και ορισμένα από τα αίτια που παρουσιάζονται στην εικόνα 1. Έτσι, στην εικόνα 3 παρουσιάζονται τα κυριότερα αίτια της υπομαγνησισαιμίας η οποία οφείλεται σε ιατρικές παρεμβάσεις φαρμακευτικές ή όχι.

<p><b>A. Μειωμένη πρόσληψη</b></p> <p>A.1. Μειωμένη πρόσληψη <math>Mg^{2+}</math> μέσω των τροφών</p> <p>A.2. Παρεντερική χορήγηση διαλυμάτων NaCl (ΕΦ)</p> <p>A.3. Νευρογενής ανορεξία (δίαιτες απίσχνασης)</p> <p>A.4. Υποσιτισμός</p>
<p><b>B. Μειωμένη εντερική απορρόφηση/απώλειες</b></p> <p>B.1. Διαρροϊκά σύνδρομα (οξεία, χρόνια διάρροια)</p> <p>B.2. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης (στεατόρροια)</p> <p>B.3. Δυσανεξία στην γλουτένη (κοιλιοκάκη)</p> <p>B.4. Εκλεκτική δυσαπορρόφηση του <math>Mg^{2+}</math></p> <p>B.5. Ρινογαστρική αναρρόφηση</p> <p>B.6. Κατάχρηση καθαρικών</p> <p>B.7. Χειρουργικές επεμβάσεις εντέρου (σύνδρομο βραχέος εντέρου/εντερικά συρίγγια κ.ά)</p> <p>B.8. Χορήγηση φωσφορικής κυτταρίνης</p>
<p><b>Γ. Αυξημένη νεφρική αποβολή</b></p> <p>Γ.1. Γενετικά αίτια</p> <p>Γ.2. Νεφρικά αίτια (πολυουρική φάση ΟΝΑ, μεταποφρακτική πολυουρία, νεφροσωληνιακή οξέωση)</p> <p>Γ.3. Σακχαρώδης διαβήτης</p> <p>Γ.4. Αλκοολισμός</p> <p>Γ.5. Ενδοκρινολογικά νοσήματα (υπεραλδοστερονισμός, υπερθυρεοειδισμός, πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, σύνδρομο Barter/Gitelman, SIADH)</p> <p>Γ.6. Παρεντερική χορήγηση διαλυμάτων NaCl (ΕΦ)</p>
<p><b>Δ. Μετακίνηση προς το ενδοκυττάριο διαμέρισμα (ανακατανομή)</b></p> <p>Δ.2. Χορήγηση ινσουλίνης (διαβητική κετοξέωση)</p> <p>Δ.2. Σύνδρομο «πεινασμένου» οστού (<i>hungry bone syndrome</i>)</p> <p>Δ.3. Σύνδρομο επανασίτισης</p> <p>Δ.4. Οξεία παγκρεατίτιδα</p> <p>Δ.5. Αναπνευστική αλκάλωση</p> <p>Δ.6. Πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος</p> <p>Δ.7. Φάρμακα (Εικ. 2)</p>

**Εικόνα 1:** Αιτίες υπομαγνησαιμίας σύμφωνα με τον παθογενετικό μηχανισμό

<p><b>A. Διουρητικά</b></p> <p>A.1. Διουρητικά της αγκύλης</p> <p>A.2. Θειζιδικά διουρητικά</p>
<p><b>B. Αντιμικροβιακά</b></p> <p>B.1. Αμινογλυκοσίδες</p> <p>B.2. Αντιφυματικά</p>
<p><b>Γ. Αντιικά</b></p> <p>Γ.1. Πανταμιδίνη (<i>pneumocystis carinii</i>)</p> <p>Γ.2. Φοσκαρνέτη (<i>cytomegalovirus</i>)</p>
<p><b>Δ. Αντιμυκητιασικά</b></p> <p>Δ.1. Αμφοτερικίνη Β</p>
<p><b>Ε. Αντινεοπλασματικά</b></p> <p>E.1. Σισπλατίνη (<i>cisplatin</i>)</p> <p>E.2. Μονοκλωνικά αντισώματα (<i>cefuximab</i>)</p>
<p><b>ΣΤ. Αναστολείς της καλσινευρίνης</b></p> <p>E.1. Κυκλοσπορίνη Α</p> <p>E.2. Σιρόλιμους/Τακρόλιμους</p>
<p><b>Z. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</b></p>

<b>Η. Καρδιολογικά</b> Η.1. Διγοξίνη ( <i>digoxin</i> ) Η.2. Ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη
<b>Θ. Σκευάσματα φωσφόρου</b> Θ.1. Υπακτικά φωσφόρου Θ.2. Δεσμευτικά φωσφόρου
<b>Ι. Οστικού μεταβολισμού</b> Ι.1. Βιταμίνη D Ι.2. Διφωσφονικά
<b>Κ. Βήτα αδρενεργικοί αγωνιστές (β-διεγέρτες)</b> Κ.1. Σαλβουταμόλη ( <i>salbutamol</i> ) Κ.2. Θεοφυλλίνη
<b>Λ. Σκευάσματα ινσουλίνης</b>
<b>Μ. Ανάλογα παραθορμόνης</b> Λ.1. Ανασυνδιασμένη παραθορμόνη ( <i>teriparatide</i> )

**Εικόνα 2:** Φαρμακευτικά αίτια υπομαγνησαιμίας

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Φάρμακα (Εικ. 2)</li> <li>2. Παρεντερική χορήγηση διαλυμάτων NaCl (ΕΦ)</li> <li>3. Ρινογαστρική αναρρόφηση</li> <li>4. Κατάχρηση καθαρτικών</li> <li>5. Χειρουργικές επεμβάσεις στο έντερο (σύνδρομο βραχέος εντέρου/εντερικά συρίγγια)</li> <li>6. Χορήγηση φωσφορικής κυτταρίνης</li> <li>7. Πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος</li> </ol>
---

**Εικόνα 3:** Ιατρογενής υπομαγνησαιμία

### 3. Ιατρογενής υπομαγνησαιμία

#### 3.1. Φάρμακα

##### 3.1.A. Διουρητικά

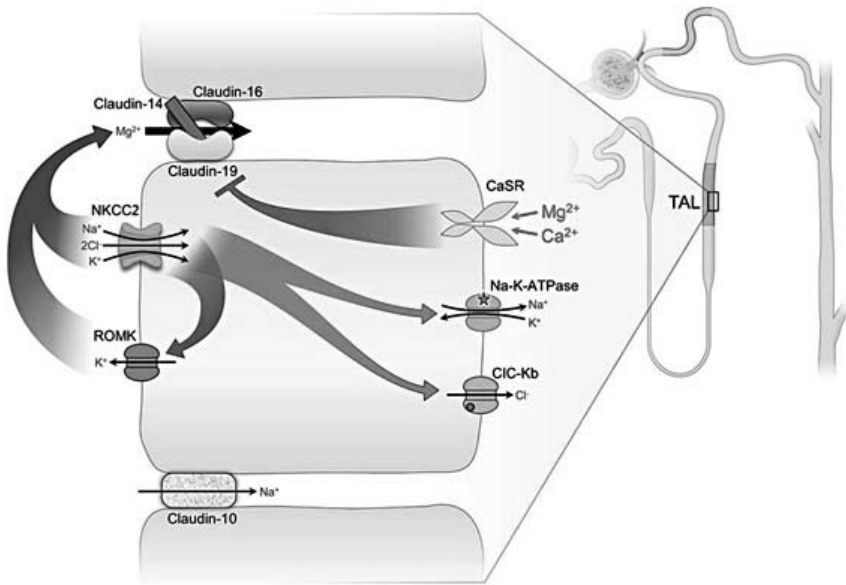
###### 3.1.A.1. Διουρητικά της αγκύλης

Είναι γνωστό ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (έως και 70%) από το διηθούμενο  $Mg^{2+}$  επαναρροφάται στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle<sup>22</sup>. Η επαναρρόφηση αυτή γίνεται με παθητική μεταφορά, διαμέσου της παρακυττάριας οδού, εξαιτίας της ηλεκτροχημικής κλίσης που έχει δημιουργηθεί, από τη λειτουργία της αντλίας συμμεταφοράς  $Na^+$ ,  $K^+$  και  $Cl^-$  (NKCC2), η οποία βρίσκεται στην αυλική πλευρά των σωληναριακών κυττάρων (Εικ. 4)<sup>23</sup>. Η ηλεκτροχημική κλίση (θετικός σωληναριακός αυλός σε σχέση με τον περισωληναριακό χώρο), δημιουργείται διαμέσου δύο μηχανισμών:

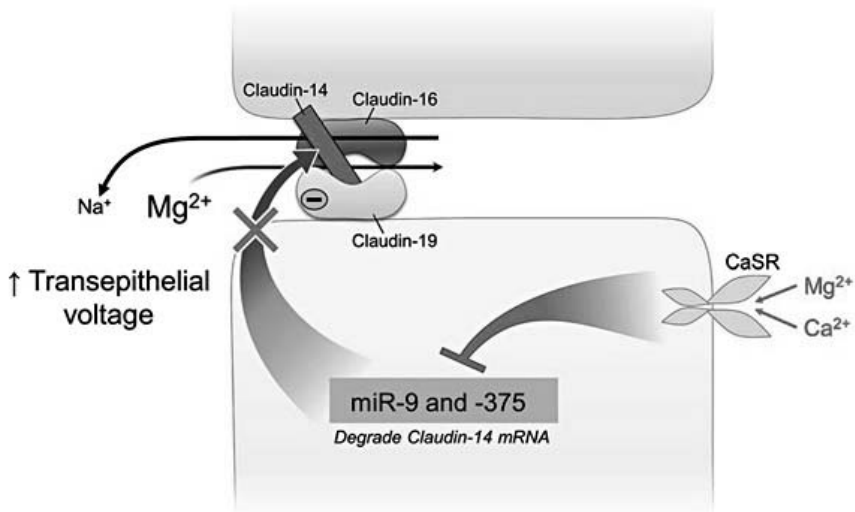
- ένα μέρος του  $K^+$  που μετακινήθηκε στον ενδοκυττάριο χώρο από

τον σωληναριακό αυλό διαμέσου της προαναφερθείσας αντλίας, επανεισέρχεται στο σωληναριακό αυλό (κλίση συγκέντρωσης) μέσω ειδικών διαύλων  $K^+$  (ROMK), που βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων (Εικ. 4) και

- τη μετακίνηση (παθητική)  $Na^+$  από τον περισωληναριακό χώρο, που έχει συσσωρευτεί διαμέσου της προαναφερθείσας αντλίας, στο σωληναριακό αυλό διαμέσου των παρακυττάρων οδών (Εικ. 5)<sup>24</sup>. Να τονιστεί ότι, η λειτουργία των αντλιών οι οποίες βρίσκονται στην αυλική πλευρά (ιδίως της NKCC2) εξαρτάται από τη  $Na^+K^+$ -ATPάση, η οποία βρίσκεται στην βασική πλευρά των σωληναριακών κυττάρων (Εικ. 4)<sup>23</sup>.



**Εικόνα 4:** Σχηματική παράσταση της επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (από βιβλιογραφία Νο 23)



**Εικόνα 5:** Σχηματική παράσταση της επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (από βιβλιογραφία Νο 23)

Αξίζει να σημειωθεί ότι, στην παθητική επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  διαμέσου της παρακυττάριας οδού, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι κλαουδίνες και ειδικότερα η κλαουδίνη 16 και 19 (CLDN16, CLDN19) (Εικ. 4), οι οποίες σχηματίζουν μία εκλεκτική «σφιχτή» για τα κατιόντα σύνδεση, η οποία ευοδώνει την επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle<sup>25-27</sup>.

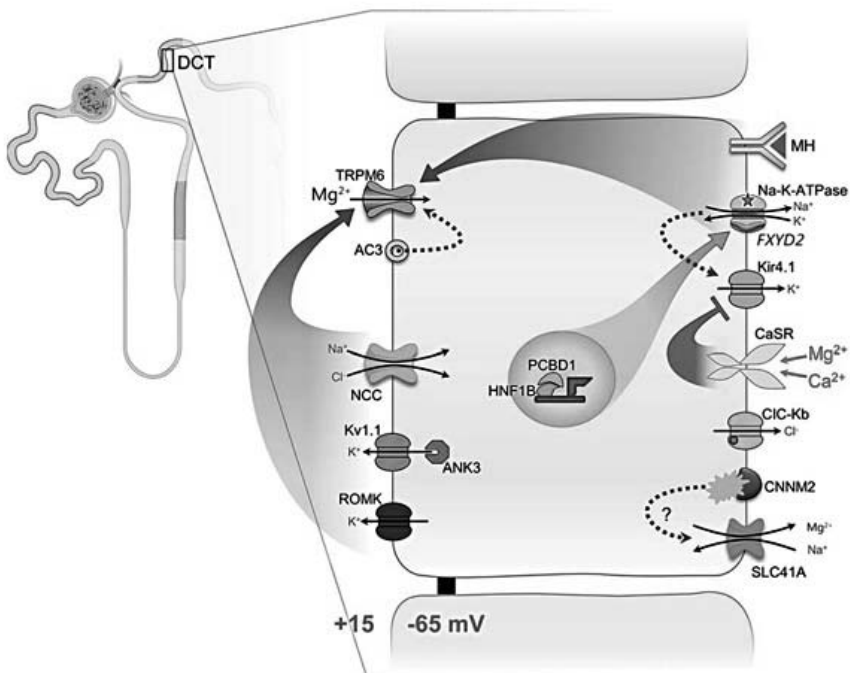
Έτσι λοιπόν, η χορήγηση διουρητικών της αγκύλης, αναστέλλοντας τη μεταφορά  $Na^+-2Cl^- -K^+$  από τον σωληναριακό αυλό στο εσωτερικό των σωληναριακών κυττάρων, δεν δημιουργεί την απαιτούμενη ηλεκτροχημική κλίση (με τους μηχανισμούς που έχουν περιγραφεί προηγουμένως), μεταξύ σωληναριακού αυλού και περισωληναριακού χώρου, η οποία με τη σειρά της θα οδηγήσει στην επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$ . Συνεπώς, η μαγνησιουρία που προκαλείται με τη χρήση των διουρητικών της αγκύλης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας.

### 3.1.A.2. Θειαδιζικά διουρητικά

Το ποσοστό από το συνολικό διηθούμενο  $Mg^{2+}$  που επαναρροφάται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο ανέρχεται σε 10% και η επαναρρόφηση αυτή γίνεται με ενεργητική (διακυττάρια) μεταφορά<sup>23</sup>. Η ενεργητική αυτή με-

ταφορά πραγματοποιείται περισσότερο διαμέσου ηλεκτρικής κλίσης [σωληναριακός αυλός θετικός (+15 mV), ενδοκυττάριος χώρος αρνητικός (-65 mV)] και λιγότερο δια της κλίσεως συγκέντρωσης, αφού η συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  στο σωληναριακό αυλό είναι 0,2-0,7 mM, ενώ η αντίστοιχη στον ενδοκυττάριο χώρο είναι 0,5-1,2 mM<sup>23</sup>.

Η ενεργητική επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  πραγματοποιείται διαμέσου ειδικών διαύλων μελαστίνης (*Transient receptor potential channel melastine*, TRPM), κυρίως του TRPM-6, οι οποίοι ενεργοποιούνται μέσω ενδοκυττάριων διεργασιών (Εικ. 6)<sup>23,28</sup>.



**Εικόνα 6:** Σχηματική παράσταση της επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (από βιβλιογραφία Νο 23)

Είναι γνωστό ότι, η επαναρρόφηση του  $Na^+$  και του  $K^+$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο γίνεται διαμέσου του υποδοχέα για το  $NaCl$  (NCC), ο οποίος βρίσκεται στην αυλική επιφάνεια των νεφρικών σωληναρίων (Εικ. 6)<sup>23,29</sup>. Επίσης είναι γνωστό ότι η μετακίνηση του  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο αφενός, προς τον σωληναριακό αυλό γίνεται όχι μόνο μέσω των διαύλων ROMK (έχουν αναφερθεί προηγουμένως), αλλά και διαμέσου υπο-



ειδικών διαύλων για το  $K^+$  (Kv1.1) και αφετέρου προς το αιματικό διαμέρισμα μέσω των διαύλων Kv1.4 (Εικ. 6)<sup>23</sup>.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι, η οξεία χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης, προκαλεί αύξηση (μέσω των TRPM), της επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  στο άπω σωληνάριο, μειώνοντας έτσι την κλασματική του απέκκριση διαμέσου των ούρων (έως και 6 φορές)<sup>30</sup>. Η αυξημένη αυτή επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  στο τμήμα αυτό του νεφρικού σωληναρίου οφείλεται στη μεταβολή της διαφοράς στο ηλεκτρικό δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης [υπερπόλωση, από  $-65 \pm 5,0$  mV σε  $-80 \pm 5,0$  mV] (μεταξύ σωληναριακού αυλού και ενδοκυττάριου χώρου των σωληναριακών κυττάρων), η οποία προκαλείται από την αναστολή της επαναρρόφησης του  $Na^+$  και του  $K^+$  μετά από τη χορήγηση των θειαζιδών διουρητικών<sup>30,31</sup>.

Ωστόσο, η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών για μεγάλο χρονικό διάστημα, οδηγεί σε υπομαγνησισαμία διαμέσου της αλληλοεπίδρασης πολλών παθογενετικών μηχανισμών<sup>32-34</sup>. Η αυξημένη αποβολή  $NaCl$  (έως και 7 φορές) (αναστολή αντλίας επαναρρόφησης), προκαλεί νατριούρηση και μείωση του ενδαγγειακού όγκου (υπογκαιμία), η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη με τη σειρά της οδηγεί σε υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση. Ο συνδυασμός όμως της υψηλής αλδοστερόνης, της υποκαλιαιμίας και της μεταβολικής αλκάλωσης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  και συνεπώς δεν μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση της υπομαγνησισαμίας<sup>35</sup>. Ωστόσο, η υποκαλιαιμία, με άγνωστο μηχανισμό, προκαλεί άμεση μεταβολή (μείωση) στην επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο<sup>31,36</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, η υπομαγνησισαμία (τόσο εξωκυτάρια, όσο και ενδοκυτάρια) παλίνδρομα προκαλεί αύξηση της λειτουργίας των ειδικών διαύλων του  $K^+$  (ROMK), με αποτέλεσμα την απώλεια  $K^+$  και την επιδείνωση της υποκαλιαιμίας<sup>37</sup>. Γι' αυτό σε μία κατάσταση εμμένουσας υποκαλιαιμίας, θα πρέπει πρώτα να διαπιστώνεται εάν υπάρχει υπομαγνησισαμία, η οποία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται και στη συνέχεια να διορθώνεται η υφιστάμενη υποκαλιαιμία.

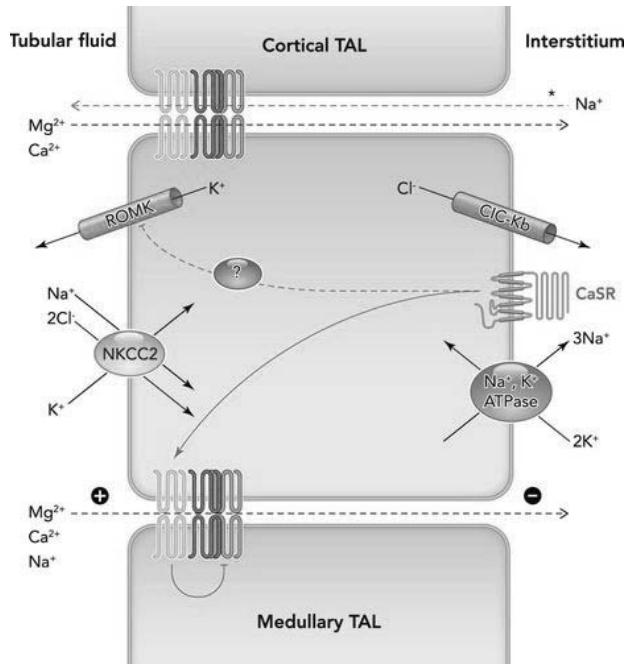
### 3.1.B. Αντιμικροβιακά

#### 3.1.B.1. Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες (γενταμικίνη, αμικασίνη, τομπραμικίνη) είναι πολυδύναμα, θετικά φορτισμένα αντιβιοτικά, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των Gram (-) λοιμώξεων. Η νεφροτοξικότητα (διάμεση νεφρίτιδα, οξεία σωληναριακή νέκρωση) των αμινογλυκοσιδών ανέρχεται σε ποσοστό 10-26%<sup>38</sup>. Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για νεφροτοξικότητα των αμινογλυκοσιδών είναι η ηλικία, το φύλο, η υπογκαιμία, η προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησισαιμία<sup>39</sup>.

Ωστόσο, οι αμινογλυκοσίδες προκαλούν αρκετά συχνά (>30%) και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών του ορού. Για πρώτη φορά έγινε περιγραφή συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζονταν από υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση, υπομαγνησισαιμία και υπασβεστιαϊμία (*Bartter-like syndrome*), χωρίς να συνοδεύεται με αύξηση της κρεατινίνης του ορού<sup>40-43</sup>. Το σύνδρομο αυτό υποδιαιρείται σε V υποκατηγορίες ανάλογα με την υποκείμενη διαταραχή. Υποκατηγορία από I-IV (*subtypes I-IV Bartter-like syndrome*)<sup>44</sup>:

- τύπος I, διαταραχή στον συμμεταφορέα NKCC2,
- τύπος II, διαταραχή στους ROMK διαύλους,
- τύπος III, διαταραχή στους ειδικούς διαύλους του χλωρίου της βασικής επιφάνειας των σωληναριακών κυττάρων (*kidney-specific basolateral chloride channel, CLCNKB*),
- τύπος IV, διαταραχή των βήτα-υποομάδων των διαύλων του χλωρίου της βασικής επιφάνειας των σωληναριακών κυττάρων (*beta-subunit basolateral chloride channel, BSND*) και
- τύπος V, διαταραχή της λειτουργίας του ειδικού υποδοχέα του ασβεστίου (*calcium-sensing receptors, CaSR*) (Εικ. 7).



**Εικόνα 7:** Σχηματική παράσταση του υποδοχέα του ασβεστίου (CaSR) στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (από βιβλιογραφία Νο 45)

Ειδικότερα για την εμφάνιση της υπομαγνησιαιμίας, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αμινογλυκοσιδών, ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση του CaSR (*type V of Bartter-like syndrome*), ο οποίος αξίζει να σημειωθεί ότι απαντάται κυρίως στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο<sup>44</sup>. Είναι γνωστό ότι, οι αμινογλυκοσίδες, παρουσιάζουν ισχυρή τάση σύνδεσης με τους υποδοχείς CaSR. Διαμέσου ειδικών ενδοκυττάρων διεργασιών προκαλείται αναστολή την λειτουργίας των NKCC2 και των διαύλων ROMK, με αποτέλεσμα την αναστολή της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  και του  $\text{Mg}^{2+}$ , την αύξηση της άπω ροής και απέκκρισης σημαντικών ποσοτήτων ιόντων διαμέσου των ούρων<sup>44</sup>. Η απώλεια αυτή ύδατος και ηλεκτρολυτών οδηγεί σε συστολή του εξωκυττάριου όγκου (υπογκαιμία), με αποτέλεσμα την ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού (δες και θειζιδικά διουρητικά).

Επιπρόσθετα, η διέγερση των CaSR προκαλεί αύξηση της έκφρασης της κλαουδίνης 14 (CLDN14), η οποία βρίσκεται σε συμπλεγματική μορφή με τις CLDN16, CLDN19 των παρακυττάρων σχισμών (Εικ. 5) και δρα

ανασταλτικά στη μετακίνηση δισθενών κατιόντων ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), από τον σωληναριακό αυλό προς τον παρακυττάριο χώρο και ακολούθως στο αιματικό διαμέρισμα<sup>45</sup>.

### 3.1.B.2. Αντιφυματικά

Από τα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ανθιστάμενης φυματίωσης (στα συνήθη φάρμακα της πρώτης γραμμής θεραπείας) που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του  $\text{Mg}^{2+}$  και σχετίζονται με την εμφάνιση υπομαγνησισμίας είναι η καπριομυκίνη (*Capriomycin*) και η βιομυκίνη (*Viomycin*) (φάρμακα δεύτερης γραμμής)<sup>46,47</sup>. Και τα δύο αυτά φάρμακα ανήκουν στην οικογένεια των αμινογλυκοσιδών και συνεπώς ο παθογενετικός μηχανισμός για την εμφάνιση υπομαγνησισμίας είναι αυτός που έχει περιγραφεί προηγουμένως για τις αμινογλυκοσίδες (δες και στο 3.1.B.1.).

### 3.1.Γ. Αντιικά

#### 3.1.Γ.1. Πενταμιδίνη

Η πενταμιδίνη (*Pentamidine*) (αρωματική διαμιδίνη) χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *Pneumocystis Carini* σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων αυτών με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)<sup>48</sup>. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι 6,5 ώρες<sup>49</sup>. Σε βιοψίες ασθενών με AIDS διαπιστώθηκε εναπόθεση του φαρμάκου στο νεφρικό ιστό, ακόμη και μετά από 1 έτος από τη διακοπή του, γεγονός που υποδηλώνει ότι η νεφροτοξικότητα του φαρμάκου μπορεί να παραταθεί και μετά τη διακοπή της χορήγησής του<sup>50</sup>.

Ο ακριβής μηχανισμός δια του οποίου η πενταμιδίνη προκαλεί οξεία νεφρική βλάβη (ποσοστό από 23-95%)<sup>48,50</sup> δεν είναι γνωστός, πιθανολογείται όμως ότι προκαλεί οξεία σωληναριακή νέκρωση<sup>51</sup>. Αποτέλεσμα της σωληναριακής βλάβης είναι να παρατηρείται σοβαρού βαθμού υπερασβεστιουρία και υπερμαγνησιουρία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην εμφάνιση υπασβεστιασμίας και υπομαγνησισμίας. Αναφέρεται ότι η μαγνησιουρία στους ασθενείς που χορηγείται πενταμιδίνη είναι σημαντικού βαθμού ( $\text{FE}_{\text{Mg}^{2+}}=19-30\%$ )<sup>52</sup>. Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη κατά πόσο η υπομαγνησισμία επιτείνει

την υφιστάμενη υπασβεστιαμία διαμέσου, είτε καταστολής της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων (μείωση της συγκέντρωσης της παραθορμόνης, PTH)<sup>53,54</sup>, είτε της αντίστασης στην PTH των οργάνων - στόχου<sup>55,56</sup>.

### 3.1.Γ.2. Φοσκαρνέτη (Foscarnet)

Η φοσκαρνέτη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από κутταρομεγαλοϊό (*Cytomegalovirus*, CMV) σε ασθενείς σε ανοσοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με AIDS<sup>57,58</sup>. Χρησιμοποιείται για λοιμώξεις από CMV ανθεκτικές στην ασυκλοβίρη<sup>59</sup>. Η αντική της δράση γίνεται διαμέσου της αναστολής της DNA πολυμεράσης των ιών<sup>60</sup>.

Η νεφροτοξικότητα της φοσκαρνέτης είναι γνωστή, ανέρχεται σε ποσοστό μέχρι και 21% την πρώτη εβδομάδα χορήγησής της, αλλά είναι αναστρέψιμη, ενώ η σωστή ενυδάτωση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής βλάβης<sup>61,62</sup>.

Η φοσκαρνέτη έχει την τάση να δημιουργεί με στενούς δεσμούς σύμπλοκες ενώσεις με τα δισθενή ιόντα ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ )<sup>61,63</sup>. Αυτό επιβεβαιώνεται με τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ ιονισμένου  $\text{Ca}^{2+}$  και  $\text{Mg}^{2+}$  με τη συγκέντρωση της φοσκαρνέτης στο πλάσμα<sup>63,64</sup>. Αν και η σύνδεση της φοσκαρνέτης με τα δισθενή κατιόντα θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει την υπασβεστιαμία και την υπομαγνησισαμία που εμφανίζεται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται, εντούτοις έχουν προταθεί και άλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί. Μεταξύ αυτών αναφέρεται ο υποπαραθυρεοειδισμός που αναπτύσσεται, εξαιτίας της υπομαγνησισαμίας (δες και στο 3.1.Γ.1.).

### 3.1.Δ. Αντιμυκητιασικά

#### 3.1.Δ.1. Αμφοτερικίνη Β

Η αμφοτερικίνη Β (AmB) είναι ένα πολυμερές μακρολίδιο αντιβιοτικό, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως για συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις<sup>65</sup>. Ωστόσο, η χρησιμοποίησή της AmB προκαλεί, τόσο πρώιμες, όσο και απώτερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Εικ. 8)<sup>66</sup>. Όπως φαίνεται στην εικόνα 8 η νεφροτοξικότητα της AmB αφορά το σπείραμα και το νεφρικό σωληνάριο. Οι κυριότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές είναι η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησισαμία<sup>66,67</sup>.

<p><b>A. Πρώιμες</b>  <i>Συνήθεις:</i> πυρετός, ρίγος, ανορεξία, ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία  <i>Λιγότερο συνήθεις:</i> υπέρταση, εξάψεις  <i>Σπάνιες:</i> υπερκαλιαιμία, αρρυθμίες, άπνοια, σύγχυση, αναφυλαξία</p>
<p><b>B. Οψιμες</b>  1. Νεφροτοξικότητα  <i>Σωληναριακές διαταραχές</i>  Νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου I  Διαταραχή συμπτωκνωτικής ικανότητας  Υποκαλιαιμία  Υπομαγνησισαιμία  <i>Σπειραματικές διαταραχές</i>  Μείωση της σπειραματικής διήθησης  2. Αιματολογικές διαταραχές  <i>Αναιμία</i>  <i>Θρομβοκυτταροπενία</i>  <i>Εωζινοφιλία</i></p>

**Εικόνα 8:** Άλλες δράσεις της αμφοτερικίνης B (εκτός αντιμικτιασικών)

Ο ρόλος της απρόσφορης μαγνησιουρίας ( $FE_{Mg^{2+}}$  αυξημένο σε σχέση με το βαθμό της υπομαγνησισαιμίας) δεν έχει επιβεβαιωθεί από τις μελέτες, οι οποίες εξέτασαν το ρόλο της απώλειας  $Mg^{2+}$  στην παθογένεια της υπομαγνησισαιμίας. Σε δύο από αυτές διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ βαθμού μαγνησιουρίας και υπομαγνησισαιμίας<sup>68,69</sup>, ενώ σε άλλες διαπιστώθηκε υπομαγνησιουρία και υπομαγνησισαιμία<sup>70,71</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι η μαγνησιουρία, (σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν), ως παθογενετικός μηχανισμός, δεν θα μπορούσε από μόνη της να εξηγήσει την υπομαγνησισαιμία που παρατηρείται μετά από χορήγηση AmB.

Η νεφροτοξικότητα της AmB οφείλεται σε μεταβολή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, μηχανισμός παρόμοιος με εκείνο της αντιμικτιασικής δράσης της AmB<sup>66</sup>. Η ελεύθερη AmB συνδέεται με στενούς δεσμούς με τις στερόλες (ενώσεις παρόμοιες με την χοληστερόλη), οι οποίες βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη (τόσο των κυττάρων του οργανισμού, όσο και των μυκήτων). Η σύνδεση αυτή προκαλεί την καταστροφή της αρχιτεκτονικής δομής της κυτταρικής μεμβράνης με τη δημιουργία πόρων<sup>72</sup>. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μετακίνηση στοιχείων από τον ενδοκυττάριο χώρο στο εξωκυττάριο διαμέρισμα, που τελικά οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο<sup>72</sup>.

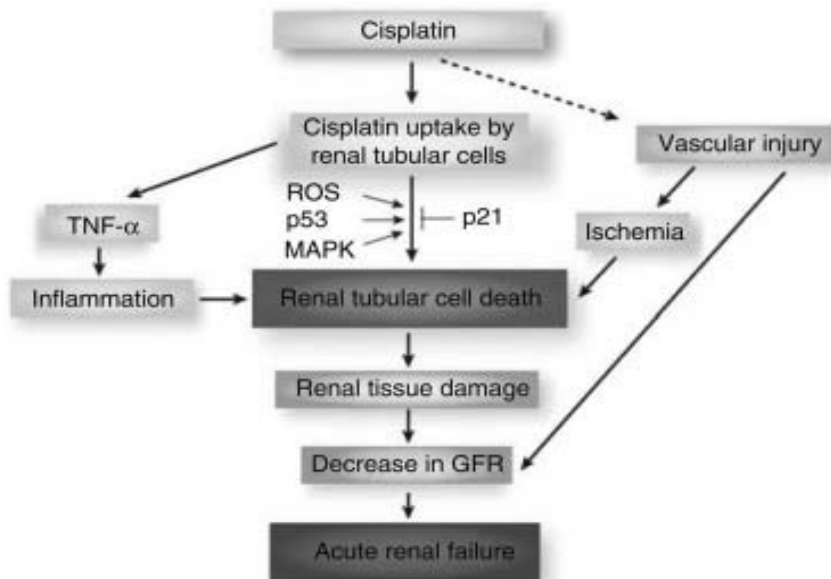
Η έξοδος του  $Mg^{2+}$ , διαμέσου των προαναφερθέντων πόρων της κυτταρικής μεμβράνης, οδηγεί σε παροδική υπερμαγνησισαιμία, η οποία στη συνέχεια μεταπίπτει σε υπομαγνησισαιμία, εξαιτίας της νεφρικής απώλειας του  $Mg^{2+}$ , αφενός από την παροδική υπερμαγνησισαιμία και αφετέρου από τη μειωμένη σωληναριακή επαναρρόφηση στο νεφρικό σωληνάριο (αγκύλη

του Henle και άπω εσπειραμένο), αφού τα κύτταρα των δύο κύριων τμημάτων του νεφρικού σωληναρίου έχουν υποστεί διαταραχή της αρχιτεκτονικής τους δομής<sup>67</sup>. Τέλος, εκτός του μηχανισμού της νεφρικής απώλειας  $Mg^{2+}$  για τη δημιουργία της υπομαγνησαιμίας προτείνεται και κάποιου βαθμού ανακατανομή του  $Mg^{2+}$  που μετακινείται από τον ενδοκυττάριο χώρο διαμέσου των πόρων που προαναφέρθηκαν<sup>66</sup>.

### 3.1.E. Αντινεοπλασματικά

#### 3.1.E.1. Σισπλατίνη

Η σισπλατίνη (*Cisplatin*, *CDDP*) είναι ένα αποτελεσματικό αντινεοπλασματικό φάρμακο κατάλληλο για πολλές κακοήθειες (κυρίως συμπαγών όγκων). Εκτός των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, η σισπλατίνη χαρακτηρίζεται και από νεφροτοξικότητα, η οποία έχει ένα ευρύ φάσμα νεφρικών εκδηλώσεων, όπως οξεία νεφρική βλάβη (Εικ. 9), ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπομαγνησαιμία, υποκαλιαιμία), άπω νεφροσωληναριακή νέκρωση, σύνδρομο Fanconi, διαταραχή της συμπτκνωτικής ικανότητας και χρόνια νεφρική νόσος<sup>73</sup>.



**Εικόνα 9:** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νεφροτοξικότητας από *Cisplatin* (από βιβλιογραφία Νο 75)

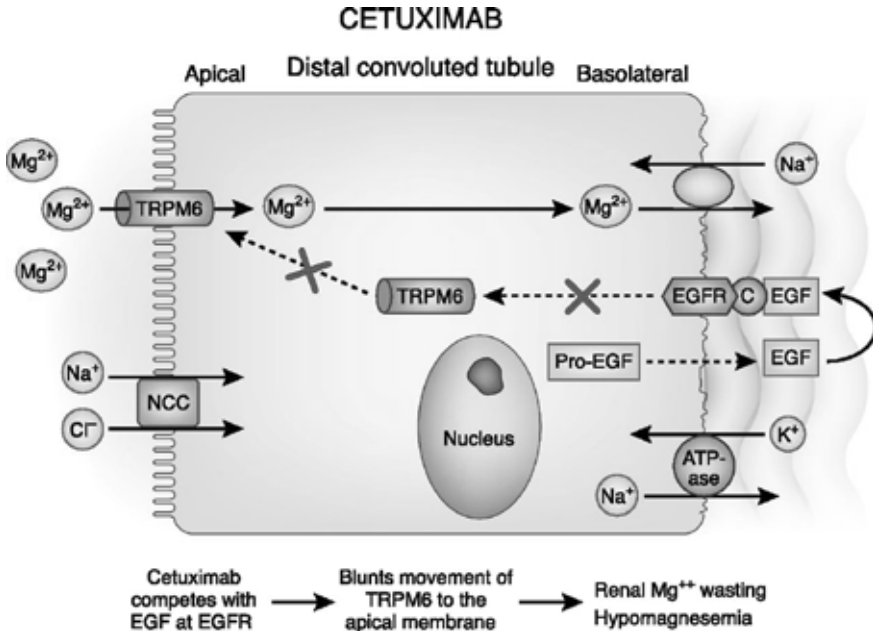
Η σισπλατίνη διηθούμενη διαμέσου του σπειραματικού φραγμού επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και διαμέσου πολλών ενδοκυττάρων διεργασιών οδηγεί σε οξεία σωληναριακή νέκρωση<sup>73-75</sup>. Ωστόσο, αναφέρεται σε πειραματικές μελέτες ότι η τοξική δράση της σισπλατίνης ασκείται και στο άπω σωληνάριο<sup>76</sup>.

Η νέκρωση των σωληναριακών κυττάρων σε θέσεις επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  (συμπεριλαμβανομένου και του άπω σωληναρίου), έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  και την εμφάνιση μαγνησιουρίας και υπομαγνησιαιμίας. Η υπομαγνησιαιμία εμφανίζεται σε ποσοστό από 40-100% σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται σισπλατίνη<sup>77-80</sup>.

### 3.1.E.2. Μονοκλωνικά αντισώματα

Η κετουξιμάμπη (*Cetuximab*, *CmB*) είναι ένα μονοκλωνικό χημειοθεραπευτικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*Epidermal growth factor*, *EGF*), παρουσιάζει υψηλή τάση σύνδεσης με τον υποδοχέα του *EGF Epidermal growth factor receptor*, *EGFR*) και χρησιμοποιείται για στοχευμένη αντικαρκινική θεραπεία<sup>81</sup>. Η χορήγηση *CmB* προκαλεί υπομαγνησιαιμία, εξαιτίας της νεφρικής απώλειας  $Mg^{2+}$ . Η επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο κατά ένα μέρος εξαρτάται από τη σύνδεση του *EGF* με τον υποδοχέα *EGFR* στη βασικοπλάγια επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων<sup>82-84</sup>. Η ενεργοποίηση του *EGFR* προκαλεί ενδοκυττάρια διεργασίες, με αποτέλεσμα την αυξημένη μετακίνηση ενδοκυττάρια, διαμέσου των ειδικών για τα κατιόντα διαύλων *TRPM* του  $Mg^{2+}$  (*TRPM-6*) και συνεπώς διατήρηση της ομοιόστασής του<sup>82-84</sup>. Η *CmB* ανταγωνίζεται με τον *EGF* και συνδεόμενη με τους *EGFR* (μεγαλύτερη συγγένεια) αναστέλλει την επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  διαμέσου των *TRPM-6* στο άπω σωληνάριο (Εικ. 10)<sup>85</sup>. Ως εκ τούτου, θα υπάρχει μαγνησιουρία, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε υπομαγνησιαιμία<sup>82-84</sup>.





**Εικόνα 10:** Σχηματική παράσταση της δράσης της κετουξιμάμπης (Cetuximab) στον EGF και κατ' επέκταση στην επαναρρόφηση του Mg<sup>2+</sup> στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο (από βιβλιογραφία Νο 85)

### 3.1.ΣΤ. Ανοσοκατασταλικά

#### 3.1.ΣΤ.1. Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη Α (CsA) ανήκει στην ομάδα των αναστολέων της καλσινευρίνης (*Calcineurin or protein phosphatase 3 inhibitors, CNIs*), φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως ως ανοσοκατασταλικά, σε ασθενείς οι οποίοι έχουν μεταμοσχευτεί. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της CsA είναι κυρίως η νεφροτοξικότητα, η νευροτοξικότητα και διαταραχές των δισθενών κατιόντων (οστικός μεταβολισμός, Ca<sup>2+</sup> και Mg<sup>2+</sup>)<sup>86</sup>. Η νεφροτοξικότητα της CsA χαρακτηρίζεται από αγγειοσύσπαση/καταστολή της αγγειοδιαστολής (μείωση του GFR και του RBF) και διαμεσοσωληναριακή βλάβη<sup>87,88</sup>. Οι διαταραχές των δισθενών κατιόντων που παρατηρούνται κατά τη χορήγηση της CsA είναι κυρίως η υπασβεστιαμία και η υπομαγνησαιμία<sup>88,89</sup>.

Ειδικότερα η υπομαγνησαιμία οφείλεται σε νεφρική απώλεια του Mg<sup>2+</sup>, εξαιτίας της μειωμένης επαναρρόφησης του Mg<sup>2+</sup> στο άπω νεφρικό σωληνάριο. Έχει δείχθει ότι, η CsA προκαλεί μείωση της έκφρασης των TRPM-

6 (ενεργητική επαναρρόφηση, δεξ και 3.1.A.2.) (Εικ. 6), με αποτέλεσμα την μαγνησιουρία και την εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας<sup>90,91</sup>. Η επίδραση της CsA στους TRPM-6 πραγματοποιείται διαμέσου των ενδοκυττάρων ειδικών πρωτεϊνών, οι οποίες αναφέρονται ως κυκλοφιλίνες (*Cyclophilins*)<sup>92</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρείται σημαντική επίδραση της CsA στους TRPM-7<sup>90</sup>.

Σε σχετικά πρόσφατες μελέτες αναφέρονται ειδικοί μόνο για το  $Mg^{2+}$  (σε σχέση με τα άλλα δισθενή κατιόντα) υποδοχείς (MgT1), οι οποίοι βρίσκονται σε αρκετούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων και των νεφρών και οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του  $Mg^{2+}$ , συμμετέχοντας στην κινητική του κατά μήκος του νεφρικού σωληναρίου<sup>92-94</sup>. Η επίδραση των CNIs στους MgT1 δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο αναφέρεται ότι προκαλούν μείωση της έκφρασης των MgT1 στα επιθηλιακά κύτταρα των ιστών που απαντώνται. Ειδικότερα για την CsA αναφέρεται ότι προκαλεί αναστολή της λειτουργίας των MgT1, γεγονός που ενδεχομένως να σχετίζεται με τη μειωμένη επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  από το νεφρικό σωληνάριο<sup>91,94</sup>.

### 3.1.ΣΤ.2. Τακρόλιμους

Το τακρόλιμους (*Tacrolimus*, FK-506) ανήκει και αυτό στους CNIs, έχει τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες με την CsA, ωστόσο η δράση του στους TRPM-6 ασκείται διαμέσου διαφορετικών ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, οι οποίες ονομάζονται FK-πρωτεΐνες (*FK-binding proteins*, *FKBPs*)<sup>92</sup>. Και ο FK-506 προκαλεί, όπως η CsA, υπομαγνησιαιμία και υπερασβεστιουρία, δρώντας στους TRPM-6, αναστέλλοντας την επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  από το άπω νεφρικό σωληνάριο<sup>96</sup>. Δεν έχει σημαντική επίδραση στους TRPM-7, όπως και η CsA, ενώ η επίδρασή του στους MgT1 είναι σχεδόν αμελητέα<sup>91</sup>. Προτείνεται λοιπόν, η χορήγηση του FK-506, όπου είναι δυνατό, αντί της CsA, για τη μείωση του βαθμού της υπομαγνησιαιμίας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς<sup>91</sup>.

### 3.1.Z. Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

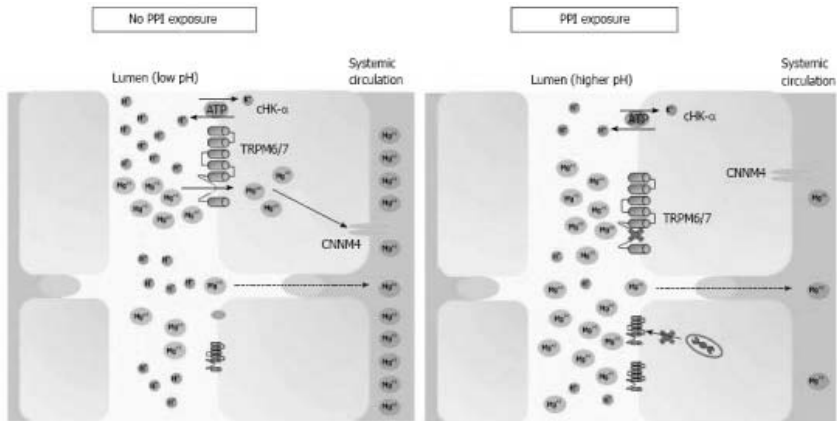
Από την συνολική (360 mg ή 15 mmol) ημερήσια προσλαμβανόμενη, διαμέσου των τροφών, ποσότητα του  $Mg^{2+}$ , περίπου το 1/3 απορροφάται

στο λεπτό έντερο [11% στο δωδεκαδάκτυλο, 22% στη νήστιδα και 56% στον ειλεό], με ενεργητική (10%) ή παθητική μεταφορά (90%), ενώ ένα μικρό ποσοστό (11%), (20 mg ή 0,8 mmol) απορροφάται στο παχύ έντερο<sup>97</sup>. Ταυτόχρονα, 40 mg  $Mg^{2+}$  (1,7 mmol) απεκκρίνονται διαμέσου των εντερικών υγρών, με τελικό αποτέλεσμα να απορροφούνται περίπου 100 mg  $Mg^{2+}$  (4,1 mmol)<sup>97</sup>.

Σημαντικός αριθμός πρόσφατων μελετών αναφέρει ότι η χρόνια χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (*Proton pump inhibitors, PPIs*) έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπομαγνησισμίας<sup>98-104</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρώτη περιγραφή υπομαγνησισμίας, μετά από τη χορήγηση ομεπραζόλης, έγινε το 2006 από τον Epstein και συν. σε δύο ασθενείς οι οποίοι επιπρόσθετα παρουσίαζαν και υπασβεστιαμία, χωρίς όμως υποπαραθυρεοειδισμό<sup>101</sup>.

Η παθητική απορρόφηση του  $Mg^{2+}$  στον εντερικό σωλήνα γίνεται διαμέσου των παρακυττάρων σχισμών που βρίσκονται μεταξύ των εντερικών κυττάρων<sup>105</sup>. Η ενεργητική απορρόφηση του  $Mg^{2+}$  στον εντερικό σωλήνα (κυρίως στον ειλεό και στο παχύ έντερο) γίνεται διαμέσου των ειδικών διαύλων TRPM, ειδικότερα των TRPM6 και των TRPM7, οι οποίοι εδράζονται στην αυλική πλευρά των εντερικών κυττάρων<sup>97</sup>. Η δραστηριότητα των TRPM αυξάνει σε καταστάσεις μειωμένης πρόσληψης  $Mg^{2+}$  διαμέσου των τροφών<sup>106</sup>. Να σημειωθεί ότι, η δραστηριότητα των TRPM6/TRPM7 εξαρτάται από το pH του εντερικού αυλού: η μείωση του pH συνοδεύεται από αύξηση της δραστηριότητας των TRPM6/TRPM7 (αυξημένη ενεργητική εντερική απορρόφηση του  $Mg^{2+}$ ), ενώ αντίθετα η αύξηση του pH συνοδεύεται από μείωση της δραστηριότητας των TRPM6/TRPM7 (μειωμένη ενεργητική εντερική απορρόφηση του  $Mg^{2+}$ )<sup>105,107</sup>.

Συνεπώς, η μακροχρόνια χορήγηση PPIs μειώνοντας την έκκριση ιόντων υδρογόνου ( $H^+$ ) μέσω των εντερικών υγρών, προκαλεί αύξηση του pH του εντερικού σωλήνα, οδηγώντας σε καταστολή της λειτουργίας των TRPM6/TRPM7 διαύλων (όπως προαναφέρθηκε), με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη ενεργητική εντερική απορρόφηση του  $Mg^{2+}$  και την εμφάνιση υπομαγνησισμίας (Εικ. 11)<sup>108-111</sup>.



**Εικόνα 11:** Σχηματική παράσταση διαταραχής της απορρόφησης του Mg<sup>2+</sup> στον εντερικό αυλό μετά από χορήγηση PPIs (από βιβλιογραφία No 111)

### 3.1.Η. Καρδιολογικά

#### 3.1.Η.1. Διγοξίνη

Αν και η χρήση της διγοξίνης (*Digoxin*) έχει περιοριστεί, εντούτοις εξακολουθεί να αποτελεί θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ταχεία κολπική μαρμαρυγή. Στην τοξικότητα της διγοξίνης περιλαμβάνονται και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία<sup>112</sup> και υπομαγνησαιμία<sup>113,114</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης υπομαγνησαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη κυμαίνεται από 15%<sup>115</sup> έως και 56%<sup>116</sup>. Είναι γνωστό από τη 10ετία του '70 ότι, η διγοξίνη προκαλεί υπομαγνησαιμία, ωστόσο ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Αναφέρεται ότι η παθογένειά της έχει ως βάση τη δράση της διγοξίνης στη Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση της βασικοπλάγιας επιφάνειας των σωληναριακών κυττάρων.

Είναι γνωστό ότι, η Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση, ειδικότερα η γ-υπομονάδα της, αποτελεί στόχο για τη διγοξίνη<sup>117,118</sup>. Μειώνοντας ή αναστέλλοντας τη δραστηριότητά της, προκύπτει αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> με παράλληλη μείωση της συγκέντρωσης του K<sup>+</sup>. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης των σωληναριακών κυττάρων, μεταβάλλοντας έτσι την ηλεκτρική ατμόσφαιρα μεταξύ κυττάρου και σωληναριακού αυλού<sup>117</sup>. Επιπρόσθετα, προκαλούνται και διαταραχές στη λειτουργία των αντλιών επαναρόφησης και απέκκρισης των ιόντων που

βρίσκονται στην αυλική επιφάνεια των σωληναριακών κυττάρων (NKCC2, NCC, ROMK). Τελικό αποτέλεσμα είναι η μειωμένη επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$ , τόσο στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, όσο και στο άπω σωληνάριο, γεγονός που συνοδεύεται με μαγνησιουρία<sup>117,118</sup>.

Η μερική καταστολή της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης έχει και επίπτωση στα ενεργειακά αποθέματα των κυττάρων (ATP), γεγονός που επιδρά και στη λειτουργία των ειδικών για την επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  διαύλων (TRPM6) του άπω σωληναρίου<sup>118</sup>.

Ιδιαίτερη προσοχή, θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μαζί με τη διγοξίνη και διουρητικά, επειδή η συγχορήγηση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρού βαθμού υπομαγνησιαιμίας, με όλες τις γνωστές ανεπιθύμητες κλινικές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας.

### 3.1.H.2. Νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη

Οι κατεχολαμίνες (νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη) ανήκουν στην ομάδα των νευροδιαβιβαστών, τόσο του κεντρικού, όσο και του περιφερικού νευρικού συστήματος. Η δράση τους ασκείται διαμέσου ειδικών υποδοχέων, των αδρενεργικών (*adrenergic receptors, AR*), οι οποίοι διακρίνονται σε  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  και  $\beta$ , με υποομάδες σε κάθε κατηγορία υποδοχέων.

Η υπομαγνησιαιμία η οποία παρατηρείται όταν γίνεται θεραπευτική χρήση των κατεχολαμινών, οφείλεται στη διέγερση των  $\beta$ -AR (αναλυτικότερα παρακάτω, στην παράγραφο 3.1.K.).

### 3.1.Θ. Σκευάσματα φωσφόρου

Τα σκευάσματα του φωσφόρου που χρησιμοποιούνται, είτε με τη μορφή των δεσμευτικών, είτε με τη μορφή των υπακτικών, μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση υπομαγνησιαιμίας διαμέσου της προκαλούμενης μείωσης του φωσφόρου του ορού ή του συνολικού διαθέσιμου (ανόργανου) φωσφόρου του οργανισμού, εξαιτίας της μειωμένης εντερικής απορρόφησης.

Είναι γνωστό από την 10ετία του '70 ότι, η υποφωσφαταιμία και κατ' επέκταση η ενδοκυττάρια μείωση του φωσφόρου, προκαλεί υπερασβεστιουρία και υπερμαγνησιουρία<sup>119,120</sup>. Η μαγνησιουρία χαρακτηρίζεται ως απρόσφορη για το βαθμό της υπομαγνησιαιμίας<sup>120</sup>. Σε πειραματικές μελέτες μικροπαρακεντήσεων αναφέρεται ότι, η μειωμένη επαναρρόφηση του

Mg<sup>2+</sup> αφορά, τόσο το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, όσο και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο<sup>121</sup>.

Ειδικότερα αναφέρεται ότι, η μείωση (για μεγάλο χρονικό διάστημα) του ενδοκυττάριου φωσφόρου, προκαλεί μεταβολή (μείωση) στο ηλεκτρικό δυναμικό της μεμβράνης των σωληναριακών κυττάρων (-77,8±4,1 mV) του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, γεγονός που οδηγεί σε μεταβολή της ηλεκτρικής κλίσης δυναμικού, με αποτέλεσμα τη μειωμένη επαναρρόφηση του Mg<sup>2+</sup>, υπερμαγνησιουρία και υπομαγνησαιμία<sup>122</sup>. Δύο άλλοι παθογενετικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την υπερμαγνησιουρία και κατ' επέκταση για την υπομαγνησαιμία είναι:

- η καταστολή της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων (μείωση της έκκρισης της PTH, μείωση της επαναρρόφησης του Mg<sup>2+</sup>) η οποία προκαλείται μέσω της υποφωσφαταιμίας και
- η κινητοποίηση του Ca<sup>2+</sup> και του Mg<sup>2+</sup> από τα οστά<sup>119</sup>.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, η υδροχλωρική σεβελαμέρη, ένα δεσμευτικό του φωσφόρου (ελεύθερο ασβεστίου), που χρησιμοποιούν οι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, προκαλεί μικρότερου βαθμού υπομαγνησαιμία, σε σχέση με τα άλλα δεσμευτικά του φωσφόρου, διαμέσου της μικρότερης καθήλωσής του στις αγγειακές ασβεστώσεις, εξαιτίας του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού<sup>123</sup>.

### 3.1.1. Οστικού μεταβολισμού

#### 3.1.1.1. Βιταμίνη D

Η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca<sup>2+</sup> του ορού που προκαλείται από τη χορήγηση βιταμίνης D και των αναλόγων της συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της απέκκρισης του Ca<sup>2+</sup> και του Mg<sup>2+</sup> διαμέσου των ούρων<sup>124,125</sup>. Η μαγνησιουρία αυτή οφείλεται στη μειωμένη επαναρρόφηση του Mg<sup>2+</sup> στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο<sup>126</sup>.

Μεταξύ των παθογενετικών μηχανισμών της απρόσφορης υπερμαγνησιουρίας και κατ' επέκταση της υπομαγνησαιμίας, περιλαμβάνονται:

- η καταστολή της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων (μειωμένη έκκριση PTH, μειωμένη επαναρρόφηση του Mg<sup>2+</sup>), η οποία προκαλείται διαμέσου της υπερασβεστιαμίας και
- η διαταραχή της επανακυκλοφορίας του K<sup>+</sup> μεταξύ ενδοκυττάριου χώ-

ρου των σωληναριακών κυττάρων και σωληναριακού αυλού, εξαιτίας της διέγερσης των CaSR από την υπερασβεστιαίμια<sup>127,128</sup>. Η διαταραχή αυτή έχει άμεση επίδραση και στην αντλία NKCC2, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της ηλεκτρικής κλίσης απορρόφησης των ιόντων<sup>128</sup>.

Επιπρόσθετα, η διέγερση των CaSR, διαμέσου της αύξησης της συγκέντρωσης του  $\text{Ca}^{2+}$ , προκαλεί μεταβολές στις κλαουδίνες 14, 16 και 19, με αποτέλεσμα την διαταραχή στην επαναρρόφηση του  $\text{Mg}^{2+}$  μέσω των παρακυττάρων περιοχών (δες εικόνα 2 και παράγραφο 3.1.B.1.).

### 3.1.1.2. Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά, όπως η παμιδρονάτη (*Pamidronate*), χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαίμιας, η οποία οφείλεται σε νεοπλασίες. Η παμιδρονάτη, ενώνεται με τον υδροξυαπατίτη και αναστέλλει την οστεοκλαστική δραστηριότητα, η οποία προκαλείται από τις νεοπλασίες (*Tumor-induced osteolysis*)<sup>129</sup>. Εκτός της μείωσης του  $\text{Ca}^{2+}$  του ορού, που είναι ο επιθυμητός στόχος της θεραπείας, η χορήγηση της παμιδρονάτης συνοδεύεται και από ανεπιθύμητες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υποφωσφαταιμία και η υπομαγνησισαιμία. Η ταχεία αναστολή της οστικής απορρόφησης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της υποφωσφαταιμίας. Επίσης η αποκατάσταση του  $\text{Ca}^{2+}$  του ορού οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της PTH, με αποτέλεσμα την αύξηση της νεφρικής αποβολής φωσφόρου διαμέσου των ούρων.

Όσο αφορά την υπομαγνησισαιμία, ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η υποφωσφαταιμία<sup>130</sup> (περισσότερα στην παράγραφο 3.1.Θ.). Αξίζει να σημειωθεί ότι, αν και η αποκατάσταση της συγκέντρωσης της PTH προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης του  $\text{Mg}^{2+}$  (διαμέσου μηχανισμών που έχουν περιγραφεί, παράγραφο 3.1.B.1.), εντούτοις αναφέρεται ότι οι ασθενείς αυτοί εξακολουθούν να έχουν μαγνησιουρία και υπομαγνησισαιμία, χωρίς να έχει διευκρινιστεί ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός<sup>131,132</sup>.

### 3.1.K. Βήτα αδρενεργικοί αγωνιστές

#### 3.1.K.1. Σαλβουταμόλη

Η σαλβουταμόλη (*Salbutamol*) χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αντι-

μετώπιση κυρίως του βρογχικού άσματος. Διεγείρει τους β-AR και προκαλεί βρογχοδιαστολή. Ωστόσο, η διέγερση των β-AR, εκτός των άλλων καρδιολογικών, αγγειακών κ.ά δράσεων, έχει και μεταβολικές (έκκριση ινσουλίνης), οξεοβασικές (γαλακτική οξέωση) και ηλεκτρολυτικές (υποκαλιαιμία, υπομαγνησραιμία και υποφωσφαταιμία) διαταραχές<sup>133</sup>.

Η υποκαλιαιμία οφείλεται στη διέγερση της Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση του K<sup>+</sup> από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο<sup>133,134</sup>. Επιπρόσθετα, η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης επιτείνει την υποκαλιαιμία μετακινώντας K<sup>+</sup> ενδοκυττάρια, διεγείροντας τη Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάση<sup>135</sup>. Να σημειωθεί ότι η νεφρική απέκκριση K<sup>+</sup> είναι σημαντικά περιορισμένη (υποκαλιουρία)<sup>136</sup>.

Και η υποφωσφαταιμία μετά από διέγερση των β-AR οφείλεται στη μετακίνηση του φωσφόρου προς το ενδοκυττάριο διαμέρισμα (κυρίως μέσω της ινσουλίνης)<sup>137</sup>. Όσο αφορά την υπομαγνησραιμία μετά από την διέγερση των β-AR (κατεχολαμίνες κ.ά), στους παθογενετικούς μηχανισμούς αναφέρονται:

- η μετακίνηση του Mg<sup>2+</sup> ενδοκυττάρια (ινσουλίνη)<sup>138</sup>,
- η σύνδεσή του με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, εξαιτίας της λιπόλυσης<sup>136</sup> και
- η αυξημένη του απέκκριση διαμέσου των ούρων (ανεξάρτητος μηχανισμός)<sup>136</sup>.

Επιπρόσθετα, η υποκαλιαιμία (μειωμένη επαναρρόφηση) και η υποφωσφαταιμία (δες και παράγραφο 3.1.Θ.) συμβάλλουν σημαντικά στην εγκατάσταση της υπομαγνησραιμίας. Τέλος, η μεταβολική οξέωση (γαλακτική) [μειωμένη επαναρρόφηση του Mg<sup>2+</sup> στο άπω σωληνάριο/μειωμένη συγκέντρωση διπτανθρακικών], συμμετέχει στην παθογένεια και διατήρηση της υπομαγνησραιμίας<sup>139</sup>.

### 3.1.K.2. Θεοφυλλίνη

Η θεοφυλλίνη (*Theophylline*) χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσματος, διαμέσου διέγερσης των β-AR. Οδηγεί στην εμφάνιση υπομαγνησραιμίας με τους μηχανισμούς που έχουν περιγραφεί στην παράγραφο 3.1.K.1. Αξίζει να σημειωθεί ότι, η θεοφυλλίνη προκαλεί αύξηση της αδρεναλίνης, επιτείνοντας τους προαναφερθέντες μηχανισμούς πρόκλησης της υπομαγνησραιμίας<sup>140</sup>.



### **3.1.M. Ανάλογα παραθορμόνης**

#### **3.1.A.1. Ανασυνδυασμένη παραθορμόνη**

Η τεριπαρατίδη (*Teriparatide*) είναι ένας οστεοπαραγωγικός παράγοντας για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Αποτελείται από τα πρώτα 34 αμινοτελικά αμινοξέα της PTH, τα οποία αποτελούν και το δραστικό μέρος της. Όταν χορηγείται μία φορά την ημέρα αντί καταβολικής έχει αναβολική δράση.

Η συχνότητα εμφάνισης υπομαγνησισμίας ανέρχεται σε 36% περίπου<sup>141</sup>. Ως παθογενετικοί μηχανισμοί της υπομαγνησισμίας αναφέρονται:

- η μαγνησιουρία εξαιτίας της προκαλούμενης υπερασβεστιαμίας (δες και παράγραφο 1.1.1.)<sup>142</sup> και
- η εναπόθεση του  $Mg^{2+}$  στο νεοσχηματιζόμενο οστού<sup>143</sup>.

### **3.2. Παρεντερική χορήγηση χλωριούχου νατρίου**

Η παρεντερική χορήγηση διαλύματος χλωριούχου νατρίου ( $NaCl$ ), συνοδεύεται από υπομαγνησισμία, η οποία προκαλείται διαμέσου διαστολής του εξωκυττάριου όγκου. Είναι γνωστό ότι, η διαστολή του εξωκυττάριου όγκου προκαλεί μειωμένη επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$ , όχι τόσο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (μικρό ποσοστό φυσιολογικής επαναρρόφησης)<sup>144</sup>, όσο στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στον άπω νεφρώνα. Η διαταραχή αυτή της επαναρρόφησης του  $Mg^{2+}$  είναι αλληλένδετη με την κινητική του  $Na^+$  στα δύο προαναφερθέντα τμήματα του νεφρικού σωληναρίου<sup>145</sup>.

Διαστολή του εξωκυττάριου όγκου, παρόμοια με εκείνη της χορήγησης  $NaCl$ , δημιουργείται σε καταστάσεις υπεραλδοστερονισμού (αυξημένη επαναρρόφηση  $NaCl$  στον άπω νεφρώνα-μειωμένη επαναρρόφηση  $NaCl$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle), με αποτέλεσμα την μειωμένη επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  και εγκατάσταση υπομαγνησισμίας<sup>146</sup>.

### **3.3. Ρινογαστρική αναρρόφηση**

Η υπομαγνησισμία που παρατηρείται σε ασθενείς με ρινογαστρική

αναρρόφηση είναι αποτέλεσμα δύο αντίθετων αποτελεσμάτων της μεταβολικής αλκάλωσης (ΜΑ), η οποία προκαλείται από την απώλεια ιόντων υδρογόνου (γαστρικό υγρό).

Η συστηματική ΜΑ συνοδεύεται από αυξημένη επαναρρόφηση  $Mg^{2+}$  στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο, η οποία είναι παράλληλη με εκείνη των διττανθρακικών<sup>147,148</sup>. Αν και τα διττανθρακικά δεν φαίνεται να σχετίζονται με την επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$ , εντούτοις προτείνεται ότι η αύξηση του pH στον εξωκυττάριο χώρο, προκαλεί μεταβολή σε πολλά συστήματα μεταφοράς ιόντων, με πρωτονίωση των αμινοξέων, που περιλαμβάνει και τις περιοχές των διαύλων μετακίνησης των ιόντων<sup>149,150</sup>.

Αντίθετα, η ΜΑ συνδυάζεται με αυξημένο pH του εντερικού σωλήνα (χολικά, παγκρεατικά και εντερικά υγρά), το οποίο αναστέλλει την εντερική απορρόφηση του  $Mg^{2+}$  (περισσότερα δεξ και παράγραφο 3.1.Ζ.). Φαίνεται λοιπόν ότι, η μειωμένη εντερική απορρόφηση του  $Mg^{2+}$  υπερτερεί της αυξημένης νεφρικής επαναρρόφησης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπομαγνησισαιμίας.

### 3.5. Χειρουργικές επεμβάσεις

Είναι προφανές ότι, οι χειρουργικές επεμβάσεις του εντέρου (εντερεκτομή ανεξαρτήτως αιτιολογίας), έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπομαγνησισαιμίας εξαιτίας της μειωμένης εντερικής απορρόφησης του  $Mg^{2+}$ .

Επιπρόσθετα, η απώλεια αλκαλικών υγρών διαμέσου των παροχετεύσεων έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης (ΜΟ), η οποία όπως είναι γνωστό συνοδεύεται από μειωμένη νεφρική επαναρρόφηση του  $Mg^{2+}$  (τόσο η οξεία, όσο και η χρόνια)<sup>147,151</sup>.

### 3.7. Πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος

Οι πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος (*massive blood transfusions, MT*) αποτελούν μεν τη θεραπεία εκλογής σε καταστάσεις ολιγαϊμικού shock, αλλά έχουν και σημαντικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών. Μεταξύ αυτών, αναφέρονται διαταραχές πήκτικότητας, υποθερμία και ΜΟ<sup>152</sup>. Στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές περιλαμβάνονται η υποκαλιαιμία, η υπερκαλιαιμία, η υπασβεστιαίμια και η υπομαγνησισαιμία<sup>153</sup>.

### 3.7.α. Υπερκαλιαιμία

Υπερκαλιαιμία ( $5,5 \text{ mEq/L} < \text{K}^+ < 7,7 \text{ mEq/L}$ ) που μπορεί να παρατηρηθεί μετά από ΜΤ είναι παροδική, όταν ο ρυθμός έγχυσης είναι  $100\text{-}500 \text{ ml/min}$  και οφείλεται σε προσωρινή αδρανοποίηση της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  των ερυθροκυττάρων που μεταγγίζονται<sup>153</sup>. Στη συνέχεια, αποκαθίσταται η δραστηριότητα της αντλίας αυτής και η είσοδος του  $\text{K}^+$  ενδοκυττάρια<sup>154</sup> (συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  στα ερυθροκύτταρα είναι  $7\text{-}77 \text{ mEq/L}$ <sup>155</sup>).

### 3.7.β. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία που παρατηρείται μετά από ΜΤ, είναι δευτεροπαθής και οφείλεται<sup>153</sup>:

- στην επαναδραστηριοποίηση της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ ,
- στην αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (αλδοστερόνη, αντιδιουρητική ορμόνη και κατεχολαμίνες),
- στη μεταβολική αλκάλωση (προσθήκη κιτρικού) και
- στη συγχορήγηση διαλυμάτων που δεν περιέχουν  $\text{K}^+$  (κρυσταλλοειδή, αιμοπετάλια και πλάσμα).

### 3.7.γ. Υπασβεστιαμία

Το κιτρικό χρησιμοποιείται ως αντιπηκτικό στις μονάδες (σάκους) αποθήκευσης του αίματος στις μονάδες αιμοδοσίας. Κάθε μονάδα περιέχει  $3 \text{ gr}$  κιτρικού. Σε υγιείς ενήλικες, το κιτρικό μεταβολίζεται στο ήπαρ σε διτανθρακικά ανιόντα, με ρυθμό  $3 \text{ gr/5 min}$ <sup>156</sup>. Σε περιπτώσεις ΜΤ με ρυθμό μεγαλύτερο από μία μονάδα κάθε  $5 \text{ min}$  ή συνυπάρχει και ηπατική δυσλειτουργία (προϋπάρχουσα ηπατική ανεπάρκεια, υποθερμία), τότε μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και τοξικότητα από κιτρικό ( $40\text{-}100$  φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση από το φυσιολογικό)<sup>157</sup>, με αποτέλεσμα τη δέσμευση του  $\text{Ca}^{2+}$  από το κιτρικό (υψηλός βαθμός σύνδεσης) και την εμφάνιση υπασβεστιαμίας<sup>153</sup>.

### 3.7.δ. Υπομαγνησισαιμία

Η υπομαγνησισαιμία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια των ΜΤ οφείλε-

ται, αφενός στη δέσμευση του  $Mg^{2+}$  από το κιτρικό (συμπεριφέρεται όπως και το  $Ca^{2+}$ ) και αφετέρου στη χορήγηση διαλυμάτων που δεν περιέχουν  $Mg^{2+}$  (τα ίδια διαλύματα τα οποία προκαλούν και υποκαλιαιμία)<sup>158</sup>.

Επίσης στην εμφάνιση της υπομαγνησισαιμίας συμβάλουν η υποκαλιαιμία και η ΜΟ (γαλακτική, μειωμένη αιμάτωση των ιστών), αν και οι ΜΤ μπορούν εν μέρει να αποκαταστήσουν το όξινο pH του αρτηριακού αίματος σε αλκαλικό, αφού το pH των μονάδων μετάγγισης είναι 7,0.

#### 4. Θεραπευτική χρήση του μαγνησίου

Η έλλειψη  $Mg^{2+}$  σχετίζεται με αρκετές παθολογικές καταστάσεις όπως, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και μεταβολικό σύνδρομο, αθηροσκλήρωση, δυσλιπιδαιμίες, καρδιαγγειακές παθήσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες), υπέρταση, νεφρολιθίαση, ψυχιατρικές-νευρολογικές διαταραχές κ.ά.<sup>159-162</sup>. Συνεπώς, η θεραπευτική χορήγηση  $Mg^{2+}$  σε παθολογικές καταστάσεις, με συνοδό υπομαγνησισαιμία, είναι επιβεβλημένη με στόχο τον περιορισμό ή και την αναστροφή των επιπλοκών οι οποίες οφείλονται στην υπομαγνησισαιμία.

##### 4.1. Μαγνήσιο και σακχαρώδης διαβήτης

Η συχνότητα εμφάνισης υπομαγνησισαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔ-II) κυμαίνεται από 13,5-47,7%<sup>163</sup>. Σήμερα είναι γνωστό ότι, η υπομαγνησισαιμία προδιαθέτει στην ανάπτυξη ΣΔ-II, σε άτομα ακόμη και με φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης ορού (υποκλινικό ΣΔ, προδιαβητικό στάδιο), προερχόμενα από το γενικό πληθυσμό<sup>161</sup>.

Τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι, η χορήγηση  $Mg^{2+}$  (είτε διαμέσου των τροφών, είτε μέσω φαρμακευτικών σκευασμάτων) μειώνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης του ορού σε ασθενείς με υποκλινικό ΣΔ<sup>164</sup>. Παράλληλα παρατηρείται βελτίωση της γλυκόζης νηστείας, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη<sup>165</sup>. Η αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη οφείλεται στη μείωση της συγκέντρωσης του ενδοκυττάρου  $Mg^{2+}$ , η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μειονεκτική δράση της τυροσινικής κινάσης, γεγονός που συνεπάγεται τροποποίηση της ευαισθησίας των υποδοχέων της ινσουλίνης<sup>166</sup>. Η χορήγηση του  $Mg^{2+}$  ενδεχομένως να μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ-II σε

ασθενείς με υποκλινικό ΣΔ<sup>167</sup>.

Όσο αφορά τις επιπλοκές του ΣΔ οι οποίες σχετίζονται με τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια, στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονής, μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση  $Mg^{2+}$  έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), δείκτη φλεγμονής<sup>168</sup>.

#### **4.2. Μαγνήσιο και αρτηριακή υπέρταση**

Τόσο πειραματικές, όσο και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν τη σχέση της υπομαγνησιαιμίας με την αρτηριακή υπέρταση και την αθηροσκλήρωση<sup>159,169</sup>. Μεταβολές στη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου  $Mg^{2+}$  έχουν ως αποτέλεσμα και μεταβολές στον τόνο των αγγείων (σύσπασση-χάλαση), με άμεσο αντίκτυπο στην αρτηριακή πίεση<sup>170</sup>.

Η έλλειψη  $Mg^{2+}$  οδηγεί σε αγγειοσύσπασση διαμέσου δύο μηχανισμών:

- την αύξηση της σύνθεσης της αγγειοτενσίνης-II και κατ' επέκταση της αλδοστερόνης και την παραγωγή θρομβοξάνης και αγγειοσυσπαστικών προσταγλανδινών<sup>171,172</sup> και
- τη μείωση της παραγωγής ακετυλοχολίνης (αγγειοδιαστολή, διαμέσου του μονοξειδίου του αζώτου)<sup>173</sup>.

Επιπρόσθετα, οι μεταβολές στην ενδο-/εξω-κυτάρια ισορροπία των ιόντων του  $Ca^{2+}$  και του  $Mg^{2+}$  έχουν επίδραση στον τόνο των αγγείων. Η μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του  $Mg^{2+}$  προκαλεί την είσοδο στα κύτταρα ιόντων  $Ca^{2+}$ , διαμέσου της  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ -ATPάσης, μεταβάλλοντας την αναλογία των συγκεντρώσεων  $Ca^{2+}$ - $Mg^{2+}$ >2, σε λεμφοκύτταρα ασθενών με υπέρταση<sup>174,175</sup>. Η αύξηση αυτή της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του  $Ca^{2+}$ , οδηγεί σε συσσώρευση του  $Ca^{2+}$  στα μιτοχόνδρια και μεταβολή στη σύνθεση και παραγωγή του ATP, διεργασίες οι οποίες αντιστρέφονται μετά από τη χορήγηση του  $Mg^{2+}$ , με αποτέλεσμα τη χάλαση των αγγείων και την πτώση της αρτηριακής πίεσης<sup>176</sup>. Σε μελέτες παρατήρησης φάνηκε ότι, η χορήγηση μεγάλων δόσεων  $Mg^{2+}$  (10-40 mmol ή 240-960 mg/24ωρο) έχει καλύτερα αποτελέσματα όσο αφορά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης<sup>177,178</sup>.

#### **4.3. Μαγνήσιο και δυσλιπιδαιμίες**

Η σχέση του  $Mg^{2+}$  και των λιπιδίων του ορού δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σε μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων μελετών,

ασθενών με ή χωρίς ΣΔ, δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης  $Mg^{2+}$  και των λιπιδίων του ορού<sup>179</sup>. Ωστόσο, σε μία υποομάδα με υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία, διαπιστώθηκε μείωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και των τριγλυκεριδίων<sup>179</sup>. Επιπρόσθετα, σε μία μεταγενέστερη μελέτη, από την ίδια ομάδα, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση  $Mg^{2+}$  οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων, ακόμη και σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο<sup>180</sup>.

#### 4.4. Μαγνήσιο και καρδιαγγειακή νόσο

##### 4.4.1. Καρδιακές αρρυθμίες

Η σχέση του  $Mg^{2+}$  και του καρδιακού ρυθμού είναι γνωστή, τόσο από πειραματικές, όσο και από κλινικές μελέτες. Σε πειραματόζωα με υπομαγνησιαιμία, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής συγκέντρωσης του  $Mg^{2+}$  του ορού ( $<0,25 \pm 0,15$  mmol/L, εξωκυττάριο διαμέρισμα) και της εμφάνισης αρρυθμίας ή και καρδιακού θανάτου<sup>181</sup>. Σε μία άλλη, σχετικά πρόσφατη, πειραματική μελέτη δεν διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του ενδοκυττάριου  $Mg^{2+}$  και της εμφάνισης αρρυθμίας ή και καρδιακού θανάτου, για τον ίδιο βαθμό συγκέντρωσης  $Mg^{2+}$  στον ορό με αυτόν της προηγούμενης μελέτης<sup>182</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι, τουλάχιστον σε πειραματόζωα η εμφάνιση αρρυθμιών σχετίζεται με τη συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  στον εξωκυττάριο χώρο.

Σε δύο πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες (*ARIC & Framingham Heart Studies*), διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με χαμηλή συγκέντρωση  $Mg^{2+}$  στον ορό ( $< 0,73-0,78$  mmol/L), σε σχέση με εκείνους με σχεδόν φυσιολογική συγκέντρωση<sup>183,184</sup>.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί διαμέσου των οποίων η υπομαγνησιαιμία προάγει την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών είναι:

- η μείωση της δραστηριότητας της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης (διαταραχή παραγωγής ATP), με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης του  $K^+$  ενδοκυττάρια<sup>185</sup>,
- η διαταραχή των διαύλων του  $K^+$  ( $K_{ir}$ ), με αποτέλεσμα την αναστολή εισόδου του  $K^+$  από το εξωκυττάριο διαμέρισμα στον ενδοκυττάριο χώρο, αλλά και με παράλληλη μετακίνηση του  $K^+$  από τον ενδοκυτ-

τάριο στον εξωκυττάριο χώρο, επιτείνοντας την υποκαλιαιμία των κυττάρων<sup>186</sup> και

- η διαταραχή των διαύλων του  $Ca^{2+}$  (*Ica, inward calcium current*) και του  $Na^+$  (*Nav, voltage-gated sodium channels*)<sup>187,188</sup>.

Η μεταβολή των συγκεντρώσεων των κατιόντων μεταξύ ενδο- και εξω-κυτταρίου διαμερίσματος προκαλεί μεταβολή (εκπόλωση, *depolarization*) του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης των κυττάρων (καρδιακών), οδηγώντας σε υπερδιέγερση (*hyperexcitability*) των κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αρρυθμιών<sup>189</sup>.

#### 4.4.2. Καρδιακή ανεπάρκεια

Έχει διαπιστωθεί ότι, το  $Mg^{2+}$  του ορού (υπομαγνησαιμία) σχετίζεται άμεσα (αρνητική συσχέτιση) με το δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας και με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας<sup>190-192</sup>. Πράγματι, το  $Mg^{2+}$  (υπομαγνησαιμία), μέσω των προαναφερθέντων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, παράγραφος 4.4.1.), προκαλεί ανατομικές (ανάπτυξη φιμπροβλαστών και θεμέλιας ουσίας), λειτουργικές [διέγερση-σύσπαση (*excitation-contraction*)] και μοριακές (αναλόγως με το ερέθισμα), διαταραχές των καρδιακών κυττάρων, οδηγώντας στην αύξηση της μάζας της αριστεράς κοιλίας αρχικά και την εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας αργότερα<sup>189,193</sup>.

Όπως έδειξε η μελέτη ARIC, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, υπήρξε γραμμική αρνητική συσχέτιση του βαθμού της υπομαγνησαιμίας και της συχνότητας εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας μετά από παρακολούθηση μεγαλύτερη των 25 ετών<sup>190</sup>.

#### 4.4.3. Αγγειακές ασβεστώσεις

Οι ασβεστώσεις των αγγείων είναι μία παθοφυσιολογική διαδικασία, η οποία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο<sup>194</sup>. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν την αντίστροφη συσχέτιση των αγγειακών ασβεστώσεων με τη συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  στον ορό. Το 1987 ο Meema και συν. διαπίστωσαν ότι ασθενείς σε χρόνια πρόγραμμα περιτοναϊκής κάθαρσης, με συνοδό υπομαγνησαιμία, έχουν ασβεστώσεις των αγγείων των άκρων κ.ά, οι οποίες ήταν επιδεινούμενες στο χρονικό

διάστημα της παρακολούθησης, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς υπομαγνησισαιμία<sup>195</sup>. Σε άλλες μελέτες παρουσιάζεται η αρνητική σχέση της υπομαγνησισαιμίας και των αγγειακών ασβεστώσεων και των μεγάλων αγγείων, όπως των καρωτίδων και της κοιλιακής αρτηρίας<sup>196,197</sup>.

Ο σχηματισμός των αγγειακών ασβεστώσεων σε διαταραχές αφενός της ομοιόστασης του  $\text{Ca}^{2+}$  και του φωσφόρου και αφετέρου στην απώλεια των ανασταλτών της οστεοποίησης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία κρυστάλλων  $\text{Ca}^{2+}$ -φωσφόρου<sup>198</sup>. Στη συνέχεια οι κρύσταλλοι αυτοί, διαμέσου ενδοκύτωσης, προσλαμβάνονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων (*Vascular Smooth Muscle Cells, VSMCs*), οι οποίοι στη συνέχεια, μέσω λυσοσωματικής διάσπασης, απελευθερώνουν  $\text{Ca}^{2+}$  και φωσφόρο ενδοκυτάρια<sup>199</sup>.

Το  $\text{Mg}^{2+}$  εμποδίζει το σχηματισμό αγγειακών ασβεστώσεων, αναστέλλοντας παράγοντες οστεογένεσης, όπως τους RUNX2, Osterix, και BMP-2, καθώς επίσης και τη θεμέλιο ουσία της μεταλλοποίησης των ασβεστώσεων<sup>200,201</sup>.

Η ανασταλτική δράση του  $\text{Mg}^{2+}$  στο σχηματισμό ασβεστώσεων ασκείται διαμέσου:

- της σύνδεσής του με τον άμορφο κρύσταλλο  $\text{Ca}^{2+}$ -φωσφόρου, που προλαμβάνει το σχηματισμό υδροξυαπατίτη<sup>202</sup>,
- της αναστολής εισόδου ενδοκυτάρια των ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$  διαμέσου των L-τύπου διαύλων για το  $\text{Ca}^{2+}$ , οι οποίοι βρίσκονται στα VSMCs<sup>203</sup>,
- της διέγερσης του CaSR (μηχανισμός παρόμοιος της δράσης των ασβεστομιμητικών σκευασμάτων)<sup>204</sup> και
- της μείωσης της απόπτωσης των VSMCs με ταυτόχρονη αναγέννησή τους<sup>205</sup>.

#### 4.5. Μαγνήσιο και νευρολογικές παθήσεις

Η θεραπευτική χρήση του  $\text{Mg}^{2+}$  απαντάται σε αρκετές νευρολογικές νόσους όπως επιληψία, ν. Parkinson, ν. Alzheimer, κατάθλιψη, ημικρανία, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης κ.ά.

##### 4.5.1. Ημικρανία

Η συχνότητα της ημικρανίας στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 16%.



Σε πρόσφατες μεγάλες μετα-αναλύσεις φαίνεται ότι, τόσο η ενδοφλέβια, όσο και η από του στόματος χορήγηση  $Mg^{2+}$  στην οξεία φάση της ημικρανίας είχε ως αποτέλεσμα την ανακούφιση των ασθενών, αρχίζοντας από τα πρώτα 30 min μέχρι και για χρονικό διάστημα 24 ωρών<sup>206</sup>.

Στους προτεινόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς της ημικρανίας αναφέρονται, η διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος, η διαταραχή του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων και η διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων<sup>207</sup>.

Η θεραπευτική δράση του  $Mg^{2+}$  στην ημικρανία αναφέρεται ότι πραγματοποιείται διαμέσου δύο μηχανισμών:

- βελτιώνοντας τη λειτουργία των μιτοχονδρίων (συνένζυμο κυτταρικών λειτουργιών, όπως αύξηση της παραγωγής ATP), συμβάλλει σημαντικά στην αποκατάσταση του ηλεκτρικού δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης (αποκατάσταση διαταραχών των διαύλων μεταφοράς ιόντων), με αποτέλεσμα την καταστολή της διέγερσης των νευρικών κυττάρων<sup>208</sup> και
- αναστέλλοντας τη λειτουργία του υποδοχέα για την γλουταμίνη [*Glutamatergic N-methyl-D-aspartate (NMDA)*], η οποία όπως είναι γνωστό είναι ένας ισχυρός νευροδιαβιβαστής<sup>209</sup>.

#### 4.5.2. Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι μία νευρολογική συνδρομή, η οποία προσβάλλει ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού (περισσότερο από το 40%). Η σχέση της θεραπευτικής χρήσης του  $Mg^{2+}$  με το βαθμό της κατάθλιψης δεν έχει διαπιστωθεί μέσα από μετα-αναλύσεις αρκετών μελετών. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών διαπιστώθηκε ότι, αύξηση της ποσότητας του προσλαμβανόμενου  $Mg^{2+}$  διαμέσου των τροφών, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της κατάθλιψης<sup>210</sup>. Άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ του  $Mg^{2+}$  του ορού και βελτίωσης των συμπτωμάτων της κατάθλιψης<sup>211,212</sup>. Ωστόσο, η θεραπευτική χορήγηση  $Mg^{2+}$  σε ασθενείς με υπομαγνησιαιμία και κατάθλιψη φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και ίσως στην καθυστέρηση εκδήλωσης της νόσου, αποκαθιστώντας την αρχιτεκτονική δομή και τη λειτουργική ισορροπία των νευρικών κυττάρων<sup>213,214</sup>.

## 5. Βιβλιογραφία

1. Johnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5(Suppl 1): i3-i14.
2. Housecroft CE, Sharpe AG. "Group 2 metals". *Inorganic Chemistry* (3 ed.). Harlow. England: Pearson. ISBN 978-0-13-175553-6.
3. Jannen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012; 5: 13-14.
4. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003; 24: 47-66.
5. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Disease-a-month DM* 1988; 34: 161-218.
6. Faweett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: Physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-320.
7. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients* 2015; 7: 8199-8226.
8. Huijgen HJ, van Ingen HE, Kok WT, Sanders CT. Magnesium fractions in serum of healthy individuals and CAPD patients, measured by an ion-selective electrode and ultrafiltration. *Clin Biochem* 1996; 29: 261-266.
9. Garnier AS, Dubeau A, Planchais M, Subra JF, Sayegh J, Augusto JF. Serum magnesium after kidney transplantation: A systematic review. *Nutrients* 2018; 10: 729; doi:10.3390/nu10060729.
10. Cunningham J, Rodriguez M, Messa P. Magnesium in chronic kidney disease stage e and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney J* 2012; 5: i39-i51.
11. Tietz NW, Rinker AD, Morrison SR. When is a serum iron really a serum iron? The status of serum iron measurements. *Clin Chem* 1994; 40: 546-551.
12. Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2291-2295.
13. Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentration in serum. *Clin Chem* 1985; 31: 224-246.
14. Leenders NHJ, Vervloet MG. Magnesium: A magic bullet for cardiovascular disease in chronic kidney disease? *Nutrients* 2019; 11: 455;doi:10.3390/nu11020455.

15. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010; doi:10.1061/resuscitation2010.08.015.
16. Milionis HJ, Alexandridis GE, Liberopoulos EN, Bairaktari ET, Goudevenos J, Elisaf MS. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 167-173.
17. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 348-352.
18. Velissaris D, Karamouzos V, Pierrakos C, Aretha D, Karanikolas M. Hypomagnesemia in critically sepsis patients. *J Clin Med Res* 2015; 7: 911-918.
19. De las Penas B, Escobar Y, Henao F, Blasco A, Rodriguez CA. SEOM guidelines on hydroelectrolyte disorders. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 1051-1059.
20. Kafka H, Langevin L, Armstrong PW. Serum magnesium and potassium in acute myocardial infarction. Influence on ventricular arrhythmias. *Arch Intern Med* 1987; 147: 465-460.
21. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990; 29: 368-372.
22. van Megen WH, Grimm PR, Welling PA, van der Wijst J. Renal sodium and magnesium reabsorption are not coupled in a mouse model of Gordon syndrome. *Physiol Rep* 2018; doi:10.14814/phy2.13728.
23. Li H, Sun S, Chen J, Xu G. Genetics of magnesium disorders. *Kidney Dis* 2017; 3: 85-97.
24. Flebert SC, Andreoli TE. Control of NaCl transport in the thick ascending limb. *Am J Physiol* 1984; 246: F745-F756.
25. Hou J, Renigunta A, Gomez AS, et al. Claudin-16 and claudin-19 interaction is required for their assembly into tight junctions and for renal reabsorption of magnesium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15350-15355.
26. Hou J, Renigunta A, Konrad M, et al. Claudin-16 and Claudin-19

interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest* 2008; 118: 619-626

27. Li J, Ananthapanyasut W, Yu ASL. Claudins in renal physiology and disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2133-2142.

28. Votes T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the  $Mg^{2+}$  influx channel involved in intestinal and renal  $Mg^{2+}$  absorption. *J Bio Chem* 2004; 279: 19-25.

29. Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology and molecular anatomy. *Physiol Rev* 2000; 80: 277-313.

30. Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang KS, Cole DEC, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 2001; 81: 51-84.

31. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problem. *Kidney Int* 1997; 52: 1180-1195.

32. Kroenke K, Woods DR, Hanley JF. The value of serum magnesium determination in hypertensive patients receiving diuretics. *Arch Int Med* 1987; 147: 1553-1556.

33. Paolisso G, Dimaro G, Cozzolino D, et al. Chronic magnesium administration enhances oxidative glucose metabolism in thiazide-treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 681-686.

34. Siegel D, Hulley SB, Black DM, et al. Diuretics serum and intracellular electrolytic tests and ventricular analysis in hypertensive men. *J Am Med Assoc* 1992; 267: 1083-1089.

35. Quamme GA. Magnesium: Cellular and renal exchanges in: *The Kidney Physiology and Pathophysiology* (2<sup>nd</sup> ed) edited by Seldin DW, Giebisch G, New York, Raven 1992: p.p. 2339-2356.

36. Wu X, Acrermann U, Sonnenberg H. Potassium depletion and salt-sensitive hypertension in Dahl rats: Effect on calcium, magnesium and phosphate excretion. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17: 989-1008.

37. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2649-2652.

38. Bennett WM, Pulliam JP, Porter GA, Houghton DC. Modification of experimental gentamycin nephrotoxicity by selective parathyroidectomy. *Am J Physiol* 1985; 249: 832-835.

39. Seguro AC, Shimizu MH, Monteiro JL, Rocha AS. Effect of potassium depletion on ischemic renal failure. *Nephron* 1989; 51: 350-354.

40. Holmes AM, Hesling CM, Wilson TM. Drug-induced secondary hypoadosteronism in patients with pulmonary tuberculosis. *Q J Med* 1970; 39: 299-315.
41. Alexandridis G, Liberopoulos E, Elisaf M. Aminoglycoside-induced reversible tubular dysfunction. *Pharmacology* 2003; 67: 118-120.
42. Landau D, Rher KK. Gentamycin-induced Bartter-like syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 737-740.
43. Shetty AK, Rogers NL, Mannick EE, Aviles DH. Syndrome of hypokalemic metabolic alkalosis and hypomagnesemia associated with gentamycin therapy: case reports. *Clin Pediatr* 2000; 39: 529-533.
44. Chou CL, Chen YH, Chau T, Lin SH. Acquired Bartter-like syndrome associated with gentamycin administration. *Am J Med Sci* 2005; 329: 144-149.
45. Toka HR, Pollak MR, Houillier P. Calcium sensing in the renal tubule. *Physiology* 2015; 30: 317-326.
46. Tiberi S, Scardigli A, Centis R, et al. Classifying new anti-tuberculosis drugs: rational and future perspectives. *Int J Infect Dis* 2017; 56: 181-184.
47. Arnold A, Cook GS, Kon OM, et al. The adverse effects and choice of injectable agents in MDR-TB: amikacin or capreomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: doi:10.1128/AAC02586-16.
48. Sands M, Kron MA, Brown RB. Pentamidine: a review. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 625-634.
49. Conte JE, Upton RA, Lin ET. Pentamidine pharmacokinetics in patients with AIDs with impaired renal function. *J Infect Dis* 1987; 156: 885-890.
50. Lachaal M, Venuto RC. Nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with pentamidine. *Am J Med* 1989; 87: 260-263.
51. Prabhavalkar S, Masengu A, O'rourke D, Shields J, Courtney A. Nebulized pentamidine-induced acute renal allograft dysfunction. *Case Reports and Transplantation* 2013; doi.org:10.1155/2013/907593.
52. Shilis ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 1969; 118: 61-85.
53. Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, Burns TW. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol* 1976;

42: 707-717.

54. Fuss H, Cogan E, Gillet C, et al. Magnesium administration reverses the hypocalcemia secondary to hypomagnesemia despite low circulating levels of 25-hydroxy vitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 807-815.

55. Estep H, Shaw WA, Watlington C, Hobe R, Holland W, Tucker SG. Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible parathyroid hormone unresponsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 842-848.

56. Levi J, Massry SG, Coburn JW, Llach F, Kleeman CR. Hypocalcemia in magnesium-depleted dogs: evidence for reduced responsiveness to parathyroid hormone and relative failure of parathyroid glands. *Metabolism* 1974; 23: 323-335.

57. Jacobson MA, O'Donnell JJ, Milis J. Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 736-741.

58. Polis MA. Foscarnet and ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(Suppl 1): S2-S10.

59. Safrin S, Crumpacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing Foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 1991; 325: 551-555.

60. Crumpacker CS. Mechanism of action of foscarnet against viral polymerases. *Am J Med* 1992; 92(Suppl 2A): S3-S7.

61. Jacobson M. Review of the toxicities of foscarnet. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5(Suppl 1): S11-S17.

62. Deray G, Martinez F, Katlama C, et al. Foscarnet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol* 1989; 9: 316-321.

63. Jacobson MA, Gambertoglio JG, Aweeka FT, Causey DM, Potrale AA. Foscarnet-induced hypocalcemia and effects of foscarnet on calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1130-1135.

64. Noormohamed FH, Youle MS, Tang B, et al. Plasma and renal effects of Foscarnet in HIV seropositive patients. *Antivir Ther* 1996; 1: 172-179.

65. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Chemother* 2000; 12: 463-470.

66. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephro-

toxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 154-164.

67. Wazny LD, Brophy DF. Amiloride for the prevention of amphotericin b-induced hypokalemia and hypomagnesemia. *Am J Pharmacother* 2000; 34: 94-97.

68. Barton CH, Pahl M, Vaziri ND, Cesario T. Renal magnesium wasting associated with Amphotericin B therapy. *Am J Med* 1984; 77: 471-474.

69. Burgers JL, Birchall R. Nephrotoxicity of amphotericin B with emphasis on changes in tubular function. *Am J Med* 1972; 53: 77-84.

70. Douglas JB, Healy JK. Nephrotoxic effects of Amphotericin B including renal tubular acidosis. *Am J Med* 1969; 46: 154-162.

71. Bulter WT, Bennett JE, Alling DW, Wertlake PT, Utz JP, Hill GT. Nephrotoxicity of Amphotericin B early and late effects in 81 patients. *Ann Intern Med* 1964; 61: 175-178.

72. Brajtburg J, Powderly W, Medoff G. Amphotericin B: current understanding of mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 183-188.

73. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins* 2010; 2: 2490-2518.

74. Volarenic V, Djokovic B, Jankovic MG, et al. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *J Biomedical Sci* 2019; doi.org/10.1186/s12020-019-0518-9.

75. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; 73: 994-1007.

76. Swainson CP, Colls BM, Fitzharris BM. Cis-platinum and distal renal tubule toxicity. *N Z Med J* 1985; 98: 375-378.

77. Schilsky RL, Anderson TOM. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90: 029-931.

78. Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 164-169.

79. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 1986; 13: 368-379.

80. Sutton RA, Walker VR, Halabe A, Swenerton K, Coppin CM. Chronic hypomagnesemia caused by cisplatin: Effect of calcitriol. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 40-43.

81. Enokida T, Suzuki S, Wakasugi T, Yamazaki T, Okano S, Tahara M. Incidence and risk factors of hypomagnesemia in head and neck cancer patients treated with Cetuximab. *Frontiers Oncology* 2016; 6: do:10.3389/fonc.2016.00196.

82. Glaudemans B, Knoers NV, Hoenderop JC, Bindels RJ. New molecular players facilitating Mg(2+) reabsorption in the distal convoluted tubule. *Kidney Int* 2010; 77: 17-22.

83. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1221-1224.

84. Dietrich A, Chubanov V, Gudermann T. Renal TRP channels. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 736-744.

85. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1713-1721.

86. Bennett WM. The nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Clin Nephrol* 1995; 43(Suppl 1): S2-S7.

87. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitors-induced hypertension. *J Nephrol* 2012; 25: 269-275.

88. Bennett WM, Burdmann EA, Adnoli TF, Houghton DC, Lindsley J, Elzinga LW. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(Suppl 4): S141-s145.

89. Aisa Y, Mori T, Nakazato T, et al. Effects of immunosuppressive agents on magnesium metabolism early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2005; 80: 1046-1050.

90. Ikari A, Okude C, Sawada H, Takahashi T, Sugatani J, Miwa M. Down-regulation of TRPM6-mediated magnesium influx by cyclosporine A. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2008; 377: 333-343.

91. Gouadon E, Leceff F, German-Fatal M. Differential effects of cyclosporin A and tacrolimus on magnesium influx in Caco2 cells. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2012; 15: 389-398.

92. Marks AR. Cellular functions of immunophilins. *Physiol Rev* 1996; 76: 631-649.



93. Zhou H, Clapham DE. Mammalian MagT1 and TUSC3 are required for cellular magnesium uptake and vertebrate embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15750-15755.

94. Goytain A, Quamme GA. Identification and characterization of a novel mammalian Mg<sup>2+</sup> transporter with channel-like properties. *BMC Genomics* 2005; 6: doi:10.1186/1471-2163-6-48.

95. Quamme GA. Molecular identification of ancient and modern mammalian magnesium transporters. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: C407-C420.

96. Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Downregulation of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 549-557.

97. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 230-235.

98. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010; 103: 387-395.

99. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 180-185.

100. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 338-341.

101. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Eng J Med* 2006; 355: 1834-1836.

102. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwek C, Zietse R. A case series of proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 112-116.

103. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesemia due to use of proton-pump inhibitors-a review. *Neth J Med* 2009; 67: 169-172.

104. Fernandez-Fernandez FJ, Sesma P, Cainzos-Romero T, Ferreira-Gonzalez L. Intermittent use of pantoprazole and famotidine in severe hypomagnesemia due to omeprazole. *Neth J Med* 2010; 68: 329-330.

105. Voets T, Nillus B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, Hoenderop JG. TRPM6 forms the Mg<sup>2+</sup> influx channel involved in intestinal and renal Mg<sup>2+</sup> absorption. *J Biol Chem* 2004; 279: 19-26.

106. Schmitz C, Perraud AL, Johnson CO, et al. Regulation of vertebrate cellular Mg<sup>2+</sup> homeostasis by TRPM7. *Cell* 2003; 114: 191-200.

107. Thebault S, Cao G, Venselaar H, Xi Q, Bindels RJ, Hoenderop JG. Role of the alpha-kinase domain in transient receptor potential melastatine 6 channel and regulation by intracellular ATP. *J Biol Chem* 2008; 283: doi:10.1074/jbc.M800167200.

108. Lameris AL, Hess MW, van Kruijsbergen I, Hoenderop JG, Bindels RJ. Omeprazole enhances the colonic expression of the Mg<sup>2+</sup> transporter TRPM6. *Pflugers Arch* 2013; 465: 1613-1620.

109. Li M, Du J, Jiang J, et al. Molecular determinants of Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> permeability and pH sensitivity in TRPM6 and TRPM7. *J Biol Chem* 2007; 282: doi:10.1007/s00424-013-1306-0.

110. Groenestege WM, Hoenderop JG, van der Heuvel L, Knoers N, Bindels RJ. The epithelial Mg<sup>2+</sup> channel transient receptor potential melastatine 6 is regulated by dietary Mg<sup>2+</sup> content and estrogens. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1035-1043.

111. William J, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol* 2016; 5; 152-157.

112. Habeck M, Tokhtaeva E, Nadav Y, et al. Selective assembly of Na-K-ATPase α2β2 heterodimers in the heart: distinct functional properties and isoform-selective inhibitors. *J Biol Chem* 2016; 291: 23159-23174.

113. Raja Rao MP, Panduranga P, Al-Jufaili M. Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium the hidden malefactor. *J Emerg Med* 2013; 45: e31-e34.

114. Young IS, Goh EM, McKillop UH, Stanford CE, Nicholls DP, Trinble EB. Magnesium status and digoxin toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 717-721

115. Storstein O, Hansteen V, Hatle L, Hillestad L, Storstein L. Studies on digitalis. XIII. A prospective study of 649 patients on maintenance treatment with digitoxin. *Am Heart J* 1977; 93: 434-443.

116. Whang R, Oei TO, Watanabe A. Frequency of hypomagnesemia in hospitalized patients receiving digitalis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 655-656.

117. Zanolli L, Lentini p, Fatuzzo P. Digoxin and hypermagnesuria. *Nephron Clin Pract* 2018; 138: 89-91.

118. Abu-Amer N, Priel E, Karlsh SJD, Farfel Z. Hypermagnesuria in humans following acute intravenous administration of digoxin. *Nephron*

Clin Pract 2017; doi.10.1159/000481468.

119. Coburn JW, Massry SG. Changes in serum and urinary calcium during phosphate depletion: studies on mechanisms. *J Clin Invest* 1970; 49: 1073-1087.

120. Kreusser WJ, Kurokawa K, Aznar E, Sechtjen E, Massry SG. Effect of phosphate depletion on magnesium homeostasis in rats. *J Clin Invest* 1978; 61: 573-581.

121. Wong NL, Quamme GA, O'Callaghan TJ, Sutton RA, Dirks JH. Renal and tubular transport in phosphate depletion: a micropunctured study. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58: 1063-1071.

122. Dai LJ, Friedman PA, Quamme GA. Phosphate depletion diminishes  $Mg^{2+}$  uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Kidney Int* 1997; 51: 1710-1718.

123. Diez-Rosa G, Negri AL, Crucelegui MS, et al. Sevelamer carbonate reduces the risk of hypomagnesemia in hemodialysis-requiring end-stage renal disease patients. *Clin Kidney J* 2016; 9: 481-485.

124. Quamme GA, Dirks JH. Renal magnesium transport. *Rev Physiol Biochem* 1983; 97: 69-110.

125. Massry SG, Coburn JW. The hormonal and non-hormonal control of renal excretion of calcium and magnesium. *Nephron* 1973; 10: 66-112.

126. LaCrimellec C, Roinel N, Morel F. Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na and Cl analysis in rat tubule fluid. 3. During acute Ca plasma loading. *Pfluegers Arch* 1974; 346: 171-188.

127. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P450 metabolites mediate extracellular  $Ca^{2+}$ -induced inhibition of apical  $K^+$  channels in the Tal. *Am J Physiol* 1996; 271: C103-C111.

128. Ba J, Friedman PA. Calcium-sensing receptor regulation of renal mineral ion transport. *Cell Calcium* 2004; 35: 229-237.

129. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: Comparison of 30-60 and 90 mg dosages. *Am J Med* 1993; 95: 297-304.

130. Dominguez JA, Gray RW, Lemann J Jr. Dietary phosphate deprivation in women and men: Effects on mineral and acid balances, parathyroid hormone and the metabolism of 25-OH-vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 49: 1458-1465.

131. De Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994; 74: 305-322.

132. Elisaf M, Kalaitzidis R, Siamopoulos KC. Multiple electrolyte abnormalities after Pamidronate administration. *Nephron* 1998; 79: 337-339.

133. Haffner CA, Kendall MJ. Metabolic effects of  $\beta_2$ -agonists. *J Clin Pharm Therapeutic* 1992; 17: 155-164.

134. Bodeman HH, Schluter KJ, Irner M, Reininghaus M, Keul J. Activation of sodium transport in human erythrocytes by beta adrenoreceptor stimulation in vitro. *Eur J Appl Physiol* 1987; 56: 375-380.

135. Struthers AD, Reid JL. The role of adrenal medullary catecholamines in potassium homeostasis. *Clin Sci* 1984; 66: 377-382.

136. Bos WJW, Postma DS, van Doormaal JJ. Magnesiuric and calciuric effects of terbutaline in man. *Clin Sci* 1988; 74: 595-597.

137. Bodenhamer J, Bergstrom R, Brown D, Gabow P, Marx JA, Lewenstein SR. Frequently Nebulized  $\beta$ -agonists for asthma: effects on serum electrolytes. *Annals Emerg Med* 1992; 21: PII:SO196-0644(05)81898-0.

138. Whyte K, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. Adrenergic control of plasma magnesium in man. *Clin Sci* 1987; 72: 135-138.

139. Quamme GA, de Rouffignac C. Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Front Biosci* 2000; 5: d694-d711.

140. Whyte K, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. Failure of chronic theophylline therapy to alter circulating catecholamine. *Eur J Resp Dis* 1987; 70: 221-228.

141. Begin MJ, Ste-Marie LG, Coupal L, Ethier J, Rakel A. Hypomagnesemia during Teriparatide treatment in osteoporosis: incidence and determinants. *J Bone Mineral Res* 2018; 33: 1444-1449.

142. Baaij J, Hoenderop J, Bindels R. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95: 1-46.

143. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616-1622.

144. Poujeol P, Chabardes D, Roinel N, de Rouffignac C. Influence of extracellular fluid volume expansion on magnesium, calcium and phosphate handling along the rat nephron. *Pflugers Arch* 1976; 365: 203-211.

145. Wong NLM, Dirks JH, Quamme GA. Tubular maximum reabsorptive capacity for magnesium in the dog. *Am J Physiol* 1983; 244: F78-F83.

146. Massry SG, Coburn JW, Chapman LW, Kleeman CR. The effect of

long term desoxycortisterone acetate administration on the renal excretion of calcium and magnesium. *J Lab Clin Med* 1968; 71: 212-219.

147. Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH. Effect of acid-base disturbances on renal handling of magnesium in the kidney. *Clin Chem* 1986; 70: 277-284.

148. Shapiro JR, Yong CKK, Quamme GA. Influence of chronic dietary acid on renal tubular handling of magnesium. *Pflugers Arch* 1987; 407: 492-498.

149. Brunette MG, Mailloux J, Lajeunesse D. Calcium transport by the luminal membrane of distal tubule: II Effect of pH, electrical potential and calcium channel inhibitors. *Kidney Int* 1992; 41: 289-296.

150. Chen XH, Bezprozvanny I, R sien RW. Molecular basis of proton block of L-type  $Ca^{2+}$  channels. *J Gen Physiol* 1996; 108: 363-374.

151. Massry SG, Coburn JW. The hormonal and non-hormonal control of renal excretion of calcium and magnesium. *Nephron* 1973; 10: 66-112.

152. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia and hypothermia on functional hemostasis of trauma. *J Trauma* 2008; 65: 951-960.

153. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest* 2010; 137: doi:10.1378/chest.09-0252.

154. Forester D. Hypokalemia, blood transfusions and body temperature. *Crit Care Med* 1988; 16: 360-361.

155. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J. Cardiac arrests associated with hypokalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008; 106: 1062-1069.

156. British Society of for Haematology. British Committee for Standardization in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for transfusion for massive blood loss. *Clin Lab Haematol* 1988; 10: 265-273.

157. Ludbrook J, Wynn V. Citrate intoxication: a clinical and experimental study. *BMJ* 1958; 2: 523-528.

158. Meikle A, Milne B. Management of prolonged QT interval during a massive transfusion: calcium, magnesium or both? *Can J Anesth* 2000; 47: 792-795.

159. Shah NC, Shah JG, Li Z, Jiang XC, Altura BT, Altura BM. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neu-

tral sphigomyelinease and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 497-514.

160. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clin Kidney J* 2012; 5: i25-i38.

161. Guerrero-Romero E, Simental-Mendia LE, Hernandez-Ronquillo G, Rodriguez-Moran M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: A double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2015; 41: 202-207.

162. Kisters K, Grober U. Lowered magnesium in hypertension. *Hypertension* 2013; 62: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02060

163. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2015; 373: 548-559.

164. Kieboom BCT, Ligthart S, Dehghan A, et al. Serum magnesium and the risk of prediabetes: A population-based cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 843-853.

165. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero E. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1147-1152.

166. Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr* 2013; 4: 3785-3835.

167. Wang J, Pursuitte G, Olendzki BC, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients* 2013; 5: 3910-3919.

168. Mazidi M, Rezaie P, Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci Am* 2018; 14: 706-717.

169. Guerrero-Romero E, Rascon-Pacheco RA, Rodriguez-Moran M, de la Pena JE, Wachter N. Hypomagnesemia and risk for metabolic glucose disorders: A 10-year follow-up study. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 389-396.

170. Kisters K, Gremmler B, Hausberg M. Pulse pressure, plasma magnesium status, and antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1136-1137.

171. Barragan-Rodriguez L, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F.

Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: A randomized, equivalent trial. *Magnes Res* 2008; 21: 218-223.

172. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: A brief review. *Stroke* 2009; 40: 1169-1175.

173. Mu YP, Huang QH, Zhu JL, et al. Magnesium attenuates endothelin-1-induced vasoreactivity and enhances vasodilation in mouse pulmonary arteries. Modulation by chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Exp Physiol* 2018; 103: 604-616.

174. Kisters K, Wessels F, Kuper H, et al. Increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in spontaneously hypertensive rats versus Wistar-Kyoto rats: Relation to atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2004; 17: 59-62.

175. Kisters K, Wessels F, Tokmak F, et al. Early-onset increased calcium and decreased magnesium concentrations and an increased calcium/magnesium ratio in SHR versus WKY. *Magnes Res* 2004; 17: 264-369.

176. Liu M, Jeong EM, Liu H, et al. Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function. *JCI insight* 2019; doi.org/10.1172/jci.insight.123182.

177. Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691-696.

178. Kass L, Weeks J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 411-418.

179. Simental-Mendia LE, Simental-Mendia M, Sahebkar A, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Effect of magnesium supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 525-536.

180. Rodriguez-Moran M, Simental-Mendia LE, Gamboa-Gomez CI, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation and metabolic syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Adv Chr Kidney Dis* 2018; 25: 261-266.

181. Fiset C, Kargasin ME, Kondo CS, Lester WM, Duff HJ. Hypomagnesemia: Characterization of a model of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1771-1776.

182. Tashiro M, Inoue H, Kosishi M. Magnesium homeostasis in cardi-

ac myocytes of Mg-deficient rats. PLoS ONE 2013; 8: doi:10.1371/journal.pone.0073171.

183. Misialek JR, Lopez FL, Lutsey PL, et al. Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans-Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circ J* 2013; 77: 323-329.

184. Khan AM, Lubitz SA, Sullivan LM, et al. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2013; 127: 33-38.

185. Fischer PW, Giroux A. Effect of dietary magnesium on sodium-potassium pump action in the heart of rats. *J Nutr* 1987; 117: 2091-2095.

186. Matsuda H, Saigusa A, Irisawa H. Ohmic conductance through the inwardly rectifying K channel and blocking by internal Mg<sup>2+</sup>. *Nature* 1987; 325: 156-159.

187. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular Physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005; 85: 1205-1253.

188. Brunet S, Scheuer T, Catterall WA. Cooperative regulation of Ca(v)1.2 channels by intracellular Mg(2+), the proximal C-terminal EF-hand and the distal C-terminal domain. *J Gen Physiol* 2009; 134: 81-94.

189. Leenders NHJ, Vervloet MG. Magnesium: A magic bullet for cardiovascular disease in chronic kidney disease? *Nutrients* 2019; 11: doi:10.3390/nu11020455.

190. Lutsey PI, Alonso A, Michos ED, et al. Serum magnesium, phosphorus and calcium are associated with risk of incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 756-764.

191. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 873-882.

192. Reffelmann T, Dorr M, Ittermann T, et al. Low serum magnesium concentrations predict increase in left ventricular mass 5 years independently of common cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2010; 213: 563-569.

193. Yue H, Uzui H, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Effects of magnesium on matrix metalloproteinase-2 production in cultured rat cardiac fibroblasts. *Basic Rev Cardiol* 2004; 99: 257-263.



194. Rennenderg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: A meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 185-197.

195. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987; 32: 388-394.

196. Molnar AO, Biyani M, Hammond I, et al. Lower serum magnesium is associated with vascular calcification in peritoneal dialysis patients: A cross sectional study. *MBC Nephrol* 2017; 18: doi:10.1186/s12882-017-0549-y.

197. Okamoto T, Hatakeyama S, Hosogoe S, et al. Proton pump inhibitor as an independent factor of progression of abdominal aortic calcification in patients on maintenance hemodialysis. *PLoS ONE* 2018; 11: doi:10.1371/journal.pone.0199160.

198. Sage AP, Lu J, Tintut Y, Demer LL. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney Int* 2011; 79: 414-422.

199. Sun Y, Zeng XR, Wenger L, Cheung HS. Basic calcium phosphate crystals stimulates the endocytotic activity of cells-inhibition by anti-calcification agents. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 312: 1053-1059.

200. Montes de Oca A, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium inhibits Wnt/beta-catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE* 2018; 8: doi:10.1371/journal.pone.0089525.

201. Ter Braake AD, Tinnemans PT, Shanahan CM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Magnesium prevents vascular calcification in vitro by inhibition of hydroxyapatite crystal formation. *Sci Rep* 2018; 8: doi:10.1038/s41598-018-20241-3.

202. Salimi MH, Heughebaert JC, Nancollas GH. Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions. *Langmuir* 1985; 1: 119-122.

203. Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio a.  $Mg^{2+}$ - $Ca^{2+}$  interaction in contractility of vascular smooth muscle:  $Mg^{2+}$  versus organic channel blockers on myogenic tone and agonist-induced

responsiveness of blood vessels. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 729-745.

204. Henaut L, Bougot C, Massy ZA, et al. Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells.: Mechanisms of action. *Cardiovasc* 2014; 101: 256-265.

205. Touyz RM, Yao G. Modulation of vascular smooth muscle cell growth by magnesium-role of mitogen-activated protein kinases. *J Cell Physiol* 2003; 187: 326-335.

206. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migrate: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Phys* 2016; 19: E97-E112.

207. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients* 2018; 10: doi:10.3390/nu10060730

208. Welch K, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. *J Neurol* 1995; 134: 9-14.

209. Hoffmann J, Charles A. Glutamate and its receptors as therapeutic targets for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 361-370.

210. Li B, Lv J, Wang W, Zhang D. Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; 51: 219-229.

211. Rechenberg K. Nutritional interventions in clinical depression. *Clin Psychol* 2016; 4: 144-162.

212. Bhudia SK, Cosgrove DM, Naugle RL, et al. Magnesium as a neuroprotective in cardiac surgery: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 853-861.

213. Paul LA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16: 71-80.

214. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006; 67: 362-370.

## Ερωτήσεις

### 1. Η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά της αγκύλης οφείλεται:

- α) Σε διαταραχή της ηλεκτροχημικής κλίσης μεταξύ σωληναριακού αυλού και ενδοκυττάριου χώρου;
- β) Σε διαταραχή της  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$ ;
- γ) Σε διαταραχή των διαύλων  $\text{TRPM}$ ;
- δ) Στα α + β + γ;
- ε) Σε διαταραχή των διαύλων  $\text{ROMK}$ ;

### 2. Η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από τις αμινογλυκοσίδες οφείλεται:

- α) Σε διαταραχή του συμμεταφορέα  $\text{NKCC2}$ ;
- β) Σε διαταραχή των διαύλων  $\text{ROMK}$ ;
- γ) Σε διαταραχή των διαύλων  $\text{CLLNKB}$ ;
- δ) Σε διαταραχή των βήτα υποδοχέων του χλωρίου ( $\text{BSND}$ );
- ε) Σε διαταραχή του υποδοχέα για το ασβέστιο ( $\text{CaSR}$ );

### 3. Η υπομαγνησισαιμία που προκαλείται από την αμφοτερικίνη-B οφείλεται:

- α) Σε μεταβολή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης;
- β) Σε αυξημένη νεφρική αποβολή μαγνησίου;
- γ) Σε μερική ανακατανομή του μαγνησίου;
- δ) Στα β + γ;
- ε) Σε διαταραχή της εντερικής επαναρρόφησης του μαγνησίου;

### 4. Η υπομαγνησισαιμία από την χρήση των PPIs οφείλεται σε:

- α) Αύξηση του pH του εντερικού σωλήνα και αύξηση της δραστηριότητας των  $\text{TRPM}$  του εντέρου;
- β) Αύξηση του pH του εντερικού σωλήνα και μείωση της δραστηριότητας των  $\text{TRPM}$  του εντέρου;
- γ) Αύξηση του pH του αίματος και μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης του μαγνησίου στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle;
- δ) Αύξηση του pH του αίματος και μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης του μαγνησίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο;
- ε) Μετακίνηση του μαγνησίου στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα;

**5. Η θεραπευτική χρήση του μαγνησίου σε διάφορες παθήσεις χαρακτηρίζεται από:**

- α) Σταθεροποίηση της κυτταρικής μεμβράνης;
- β) Αποκατάσταση της παραγωγής κυτταρικής ενέργειας (ATP);
- γ) Αποκατάσταση των ενζυμικών λειτουργιών του κυττάρου;
- δ) Αποκατάσταση της λειτουργίας των νευρικών συνάψεων;
- ε) Στα α + β + γ + δ;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. ε
- 3. δ
- 4. α
- 5. ε

# Ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αρρυθμιογένεση

*Αναστασία Γεωργουλίδου,  
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄,  
Νεφρολογικό Τμήμα ΓΝ Κομοτηνής*

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Αρρυθμίες
3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αρρυθμιογένεση
4. Διαταραχές καλίου και αρρυθμιογένεση
  - 4.1. Υποκαλιαιμία και αρρυθμίες
    - 4.1.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υποκαλιαιμίας
    - 4.1.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υποκαλιαιμίας
  - 4.2. Υπερκαλιαιμία και αρρυθμίες
    - 4.2.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υπερκαλιαιμίας
    - 4.2.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας
5. Διαταραχές ασβεστίου και αρρυθμιογένεση
  - 5.1. Υπασβεστιαίμια και αρρυθμίες
    - 5.1.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υπασβεστιαίας
    - 5.1.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υπασβεστιαίας
  - 5.2. Υπερασβεστιαίμια και αρρυθμίες
    - 5.2.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υπερασβεστιαίας
    - 5.2.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υπερασβεστιαίας
6. Διαταραχές μαγνησίου και αρρυθμιογένεση
  - 6.1. Υπομαγνησισαιμία και αρρυθμίες
  - 6.2. Υπερμαγνησισαιμία και αρρυθμίες
7. Διαταραχές νατρίου και αρρυθμιογένεση
8. Συμπεράσματα
9. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Σε καταστάσεις ηρεμίας ο κύριος ρυθμιστής της διαφοράς δυναμικού εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών είναι το  $K^+$

- Οι ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας περιλαμβάνουν την υπερπόλωση, την αναστολή δράσης της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης και την καταστολή των διαύλων  $K^+$

- Τα χαρακτηριστικά ΗΚΓ/κά ευρήματα της υποκαλιαιμίας είναι η ανάσπαση του ST, η ελάττωση του ύψους και η διεύρυνση του επάρματος T, η αύξηση του κύματος U και η παράταση του διαστήματος QT. Σε σοβαρή υποκαλιαιμία παρατηρείται αύξηση του ύψους και της διάρκειας του p, παράταση του διαστήματος PR και διεύρυνση του συμπλέγματος QRS

- Οι ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν τη μείωση του δυναμικού δράσης, με αποπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου, την ταχεία επαναπόλωση του μυοκαρδίου και την παρατεταμένη εκπόλωση με επιβράδυνση της κοιλιακής αγωγιμότητας

- Τα χαρακτηριστικά ΗΚΓ/κά ευρήματα της υπερκαλιαιμίας είναι η επιπέδωση του κύματος  $p$ , τα οξυκόρυφα επάρματα  $T$ , η παράταση του διαστήματος  $PR$ , οι μεταβολές στο διάστημα  $ST$ , που μιμούνται το έμφραγμα μυοκαρδίου και η διεύρυνση του συμπλέγματος  $QRS$ , που μπορεί να εξελιχθεί σε ένα απερίγραπτο κύμα έως ασυστολία

- Η υπασβεστιαμία σχετίζεται με καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών

- Τα ΗΚΓ/κά ευρήματα της υπασβεστιαμίας είναι η επιμήκυνση του διαστήματος  $QT$  και  $ST$ , οι κοιλιακές αρρυθμίες και η κολπική μαρμαρυγή που είναι ανθεκτική στη δακτυλίτιδα

- Η υπερασβεστιαμία σχετίζεται με επιβράδυνση της κοιλιακής αγωγιμότητας, θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση

- Στα ΗΚΓ/κά ευρήματα της υπερασβεστιαμίας περιλαμβάνονται η παράταση του διαστήματος  $PR$  και η βράχυνση του  $QT$  και  $ST$  διαστήματος

- Οι διαταραχές του  $Mg^{2+}$  συνήθως συνοδεύονται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές

- Οι ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις των διαταραχών  $Na^+$  είναι σπάνιες

## 1. Εισαγωγή

Οι αρρυθμίες εκφράζουν τις βασικές αρχές της ηλεκτροφυσιολογίας, στις οποίες βασίζεται η φυσιολογική καρδιακή ηλεκτρική δραστηριότητα. Οι ηλεκτρικές ιδιότητες των μυοκαρδιακών κυττάρων οφείλονται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κυτταρικής μεμβράνης. Η ηλεκτρική καρδιακή δραστηριότητα εξαρτάται από τη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων, που επιτελείται διαμέσου των αντλιών  $Na^+$  και είναι υπεύθυνη για την εγκατάσταση ηλεκτροχημικής διαφοράς (κλίσης) εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών.

Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν ή να διευκολύνουν την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών, ακόμη και σε φυσιολογικό καρδιακό ιστό. Επιπλέον, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών αλληλεπιδρούν με τον παθολογικό μυοκαρδιακό ιστό και διευκολύνουν την αρρυθμιογένεση.

## 2. Μηχανισμοί αρρυθμιών

Οι βασικοί μηχανισμοί της αρρυθμιογένεσης βασίζονται στη δυνατότητα καταγραφής του διαμεμβρανικού δυναμικού ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1 οι αρρυθμίες οφείλονται σε διατα-

ραχές παραγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος, σε διαταραχές αγωγής του ερεθίσματος ή σε συνδυασμό των δύο καταστάσεων<sup>1</sup>:

<b>Παθολογική παραγωγή ερεθίσματος</b> <b>A. Αυτοματισμός</b> 1. Φυσιολογικός αυτοματισμός 2. Παθολογικός αυτοματισμός <b>B. Πυροδοτούμενη δραστηριότητα</b> 1. Πρώιμες εκπολώσεις 2. Όψιμες εκπολώσεις
<b>Παθολογική αγωγή ερεθίσματος</b> <b>A. Αποκλεισμός της αγωγής με διαφυγή από έκτοπο βηματοδότη</b> <b>B. Μονοδρομικός αποκλεισμός και επανείσοδος</b> 1. Τακτική επανείσοδος: λειτουργική, ανισοτροπική, ανατομική 2. Τυχαία επανείσοδος <b>Γ. Ανάκλαση</b>
<b>Διαταραχή της παραγωγής και αγωγής ερεθίσματος</b> <b>A. Παρασυστολία</b>
<b>Μηχανοηλεκτρική σύζευξη</b>

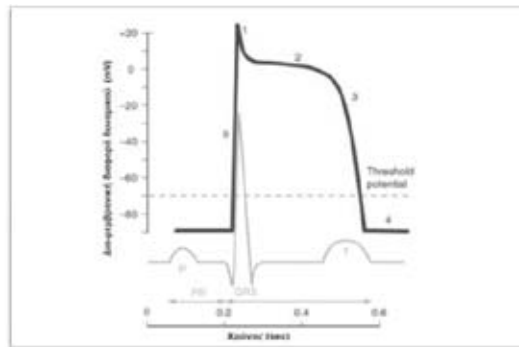
*Εικόνα 1: Μηχανισμοί πρόκλησης των αρρυθμιών*

Η ηλεκτρική διέγερση των μυοκαρδιακών κυττάρων σηματοδοτείται από το δυναμικό ενέργειας ( $V_m$ ), το οποίο διαμορφώνεται με την διακίνηση των ιόντων  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  και  $Cl^-$  από τον εξωκυττάριο προς τον ενδοκυττάριο χώρο και αντίστροφα διαμέσου ειδικών διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης. Η δημιουργία του  $V_m$  εξαρτάται από την ασύμμετρη κατανομή των ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης (διαφορά δυναμικού) και από την παρουσία διαύλων (ειδικές πρωτεΐνες) με εκλεκτικότητα στη μεταφορά των ιόντων. Το δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης ( $V_{rest}$ ) αποτελεί τη βάση για τη διεγερσιμότητα των νευρικών και μυικών κυττάρων. Εκδηλώνει τη διαφορά των ηλεκτρικών φορτίων μεταξύ του ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου κατά τη φάση ηρεμίας του κυττάρου, όταν η παθητική ροή των ιόντων, που προκαλείται από την κλίση συγκέντρωσης, εξισορροπείται από την ηλεκτρική κλίση. Η ηλεκτρική κλίση αποτελεί τη διαφορά δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων και καθορίζεται από την ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων  $K^+$ ,  $Na^+$  και  $Cl^-$ . Το δυναμικό ηρεμίας ( $V_{rest}$ ) είναι  $-90$  mV, επηρεάζεται κυρίως από τα ιόντα  $K^+$  και υπολογίζεται από την εξίσωση Goldman Hadkin-Katz<sup>3</sup>:

$$V_m = \frac{RT}{F} \log_n \frac{PK(K^+)_{in} + PNa(Na^+)_{in} + PCl(Cl^-)_{out}}{PK(K^+)_{out} + PNa(Na^+)_{out} + PCl(Cl^-)_{in}}$$

(όπου PK, PNa, PCl είναι οι σχετικές διαπερατότητες της μεμβράνης στο K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> και Cl<sup>-</sup> αντίστοιχα, R η παγκόσμια σταθερά των αερίων, T η θερμοκρασία, F η σταθερά του Faraday και in και out αντιστοιχούν στην ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια συγκέντρωση των ιόντων αντίστοιχα)

Το V<sub>m</sub> αποτελεί το σύνολο των μεταβολών του δυναμικού της μεμβράνης στο χρόνο. Προκαλείται όταν το ερέθισμα εκπόλωσης αναγκάζει το δυναμικό της μεμβράνης να γίνει θετικότερο από ένα «κατώφλι» δυναμικού (ουδός πυροδότησης). Χαρακτηρίζεται από ταχεία εκπόλωση, που ακολουθείται από βραδεία επαναπόλωση. Η διάρκειά του κυμαίνεται από 200-450 msec, ενώ περιλαμβάνει 5 φάσεις, όπου η καθεμία επηρεάζεται από συγκεκριμένα ιόντα. Τα μυοκύτταρα χρειάζεται να εκπολωθούν (φάση 0-2) για να γίνει η σύσπασή τους και να επαναπολωθούν (φάση 3-4) για να ακολουθήσει η χάλαση (Εικ. 2)<sup>4</sup>:



**Εικόνα 2:** Η μορφολογία του δυναμικού ενέργειας σε φυσιολογικό μυοκαρδιακό κύτταρο και οι επιμέρους φάσεις του

Η φάση 0 (ταχεία εκπόλωση) δημιουργείται από οποιοδήποτε ερέθισμα, το οποίο προκαλεί διάνοση των ταχέων διαύλων Na<sup>+</sup> (I<sub>Nar</sub>) και χαρακτηρίζεται από την είσοδο των Na<sup>+</sup> στο εσωτερικό των μυοκυττάρων. Το ηλεκτρικό φορτίο στο εσωτερικό τους από -90 mV αυξάνεται σε +25 mV.

Στη φάση 1 (πρώιμη ταχεία επαναπόλωση) παρατηρείται διάνοση κυρίως των διαύλων K<sup>+</sup> (παροδικό εξωμόλο ρεύμα K<sup>+</sup>, I<sub>T01</sub>), οπότε εξέρχεται το K<sup>+</sup> προς τον εξωκυττάριο χώρο (αρχική μικρή επαναπόλωση), με



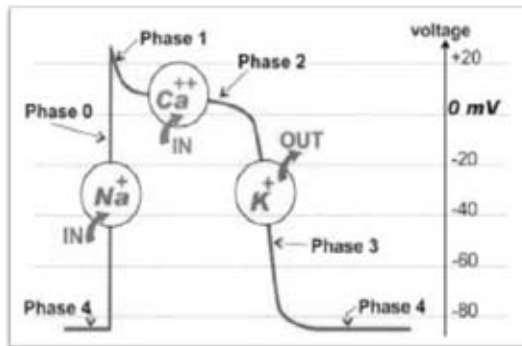
αποτέλεσμα ο ενδοκυττάριος να γίνεται λιγότερο ηλεκτροθετικός και το  $V_m$  μειώνεται από +25 σε 0 mV.

Στη φάση 2 (οροπέδιο-plateau) διατηρείται το  $V_m$  σε επίπεδα 0 mV, καθώς παρατηρείται εξισορρόπηση της εξόδου των ιόντων του  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο, με παράλληλη είσοδο των ιόντων  $Ca^{2+}$  ενδοκυττάρια διαμέσου των διαύλων  $Ca^{2+}$  (τύπου L).

Η φάση 3 (ταχεία επαναπόλωση) χαρακτηρίζεται από την περαιτέρω έξοδο των ιόντων  $K^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο, χωρίς την παράλληλη είσοδο άλλων ιόντων. Οι δίαυλοι που συμμετέχουν είναι  $I_{Ks}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{K1}$ , όπου  $I_{Ks}$  και  $I_{Kr}$  είναι το βραδύ και ταχύ σκέλος του επιβραδυνόμενου ανορθωτικού ρεύματος  $K^+$  αντίστοιχα και  $I_{K1}$  το εσωμόλο ανορθωτικό ρεύμα  $K^+$ . Το εσωτερικό φορτίο γίνεται ξανά -90 mV.

Στη φάση 4 (ηλεκτρική διαστολή) οι ειδικές πρωτεϊνικές αντλίες της μεμβράνης επαναφέρουν το  $Ca^{2+}$  και το  $Na^+$  εξωκυττάρια και το  $K^+$  σε μεγαλύτερη συγκέντρωση ενδοκυττάρια, ώστε να ξαναρχίσει ο κύκλος εκπόλωσης και επαναπόλωσης<sup>5</sup>.

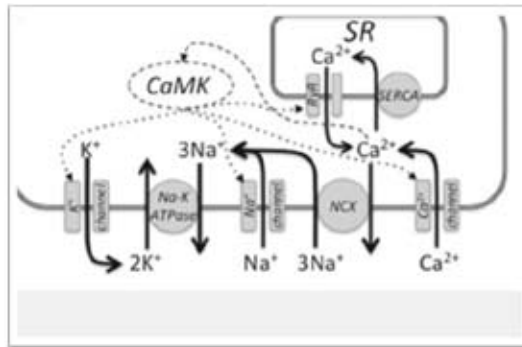
Η μεταφορά των ιόντων  $K^+$ ,  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$  στις αντίστοιχες φάσεις του δυναμικού ενέργειας φαίνονται στην εικόνα 3:



**Εικόνα 3:** Η μεταφορά των ιόντων  $K^+$ ,  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$  στις αντίστοιχες φάσεις του δυναμικού ενέργειας

Τα ιόντα διακινούνται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών με ειδικές πρωτεΐνες, με τα κανάλια ιόντων και τις αντλίες μεταφοράς ιόντων, που ρυθμίζουν το ρυθμό ροής και διατηρούν σταθερή τη σχέση τους, καθορίζοντας το ηλεκτρικό δυναμικό των κυτταρικών μεμβρανών<sup>6</sup>. Καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της σχέσης  $Na^+$  και  $K^+$  και στη διατήρηση του  $V_{rest}$  κατέχει η  $Na^+-K^+-ATPάση$ , η οποία εξάγει  $3Na^+$  από τον ενδοκυττάριο χώρο

και εισάγει  $2K^+$  ενάντια στη διαφορά συγκέντρωσης των ιόντων, ενώ για τη λειτουργία της χρησιμοποιεί ενέργεια, που προέρχεται από την υδρόλυση του ATP. Επιπλέον συμμετέχει ο αντιμεταφορέας  $Na^+-Ca^{2+}$  (NCX), ο οποίος ανταλλάσσει  $3Na^+$  με  $1Ca^{2+}$ , με αποτέλεσμα την έξοδο του  $Ca^{2+}$  εξωκυττάρια. Ωστόσο, με τη λειτουργία της συγκεκριμένης αντλίας αυξάνεται το ενδοκυττάριο  $Na^+$ . Επομένως, αυτό το  $Na^+$ , καθώς και το  $Na^+$  που είχε μπει ενδοκυττάρια στη φάση 0, το βγάζει εξωκυττάρια η  $Na^+-K^+$ -ATPάση, με αποτέλεσμα το  $K^+$ , που είχε βγει εξωκυττάρια από τους διαύλους  $K^+$  να ξαναμπαίνει στον ενδοκυττάριο χώρο. Επιπλέον, για την έξοδο του  $Ca^{2+}$  υπάρχει στη μεμβράνη και στο σαρκοπλασματικό δίκτυο η  $Ca^{2+}$ -ATPάση (SERCA), που προάγει την ενεργητική μεταφορά  $Ca^{2+}$  εξωκυττάρια στη φάση ηρεμίας, μέχρι να ξαναμπει ενδοκυττάρια στη φάση 2 (Εικ. 4)<sup>7</sup>.



**Εικόνα 4:** Οι αντλίες που συμμετέχουν στη μεταφορά των ιόντων  $K^+$ ,  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$

Επομένως, η ηλεκτρική καρδιακή δραστηριότητα εξαρτάται από τη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων και οι διαταραχές τους συμβάλλουν στην αρρυθμιογένεση.

### 3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αρρυθμιογένεση

Μία ποικιλία ηλεκτρολυτικών διαταραχών ενδέχεται να προκαλέσουν ή να διευκολύνουν την εμφάνιση των καρδιακών αρρυθμιών, ακόμη και σε φυσιολογικό καρδιακό ιστό. Επιπλέον, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αλληλεπιδρώντας με το παθολογικό μυοκάρδιο, προάγουν την αρρυθμιογένεση.

#### 4. Διαταραχές καλίου και αρρυθμιογένεση

Το  $K^+$  αποτελεί το βασικό ενδοκυττάριο κατιόν. Η διατήρηση του  $V_{rest}$  της κυτταρικής μεμβράνης πραγματοποιείται με τη λειτουργία της  $Na^+-K^+$ -ΑΤΡάσης, η εκπόλωση με τη βοήθεια των διαύλων  $K^+$  και η επαναπόλωση με την ταυτόχρονη δράση και των δύο. Σε καταστάσεις ηρεμίας το  $K^+$  είναι ο βασικός ρυθμιστής της διαφοράς δυναμικού εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς οι κυτταρικές μεμβράνες είναι έντονα διαπερατές στο  $K^+$ , όχι όμως και στα υπόλοιπα ιόντα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν διάυλοι παθητικής διακίνησης του  $K^+$ , οι οποίοι παραμένουν συνεχώς ανοιχτοί σε αντίθεση με τους διαύλους παθητικής μετακίνησης του  $Na^+$ , οι οποίοι είναι κλειστοί. Άρα, το  $K^+$  εγκαταλείπει συνεχώς τον ενδοκυττάριο χώρο με κινητήρια δύναμη τη διαφορά κλίσης ανάμεσα στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο. Όσο περισσότερα  $K^+$  εγκαταλείπουν το κύτταρο, τόσο λιγότερα κατιόντα παραμένουν ενδοκυττάρια, προάγοντας την αρνητικοποίηση του ενδοκυττάρια χώρου. Το αρνητικοποιημένο ενδοκυττάριο περιβάλλον προκαλεί εισροή των θετικά φορτισμένων ιόντων  $K^+$  εξαιτίας της ηλεκτρικής κλίσης, η οποία επαναφέρει το  $K^+$  ενδοκυττάρια.

Καθώς στη μεμβράνη των περισσότερων κυττάρων υπάρχουν κανάλια με εκλεκτικότητα στη μεταφορά των ιόντων  $K^+$ , η υψηλή επιλεκτική διαπερατότητα για το  $K^+$ , δημιουργεί ένα αρνητικό  $V_{rest}$ , που προσεγγίζει το δυναμικό ισορροπίας του  $K^+$ , όπως προσδιορίζεται από την εξίσωση του Nernst<sup>2</sup>:

$$V_m = - 61,5 \log \frac{[K^+]_{in}}{[K^+]_{out}}$$

(όπου  $[K^+]_{in}$  και  $[K^+]_{out}$  αντιστοιχούν στην ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια συγκέντρωση του  $K^+$  αντίστοιχα)

Σύμφωνα με την προηγούμενη εξίσωση, το  $V_{rest}$  σχετίζεται με τη σχέση συγκέντρωσης ενδοκυττάρια προς εξωκυττάρια  $K^+$ . Σε υπερκαλιαιμία η αύξηση του εξωκυττάρια  $K^+$  οδηγεί σε μείωση του λόγου, με αποτέλεσμα την αποπόλωση του κυττάρου και τη μείωση του  $V_{rest}$  (λιγότερο αρνητικό), καθώς ο ενδοκυττάρια χώρος γίνεται θετικότερος συγκριτικά με την κατάσταση ηρεμίας. Αντίθετα, σε υποκαλιαιμία διαπιστώνεται μεγαλύτερη

κλίση εξόδου από τα κύτταρα (κλίση συγκέντρωσης), οπότε το κύτταρο γίνεται αρνητικότερο ενδοκυττάρια και προκαλείται υπερπόλωση. Στο μυοκάρδιο το αρνητικό δυναμικό  $V_{rest}$  σταθεροποιεί τα κολπικά και κοιλιακά κύτταρα κατά τη διάρκεια της διαστολής, εμποδίζοντας το δυναμικό δράσης να προκαλέσει την εμφάνιση πρώιμων έκτακτων συστολών. Επομένως, είναι σημαντική η διατήρηση των επιπέδων  $K^+$  από 3,5-5 mEq/L, καθώς οι αποκλίσεις έχουν ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις, προάγοντας την εμφάνιση αρρυθμιών, που οφείλονται, είτε στις άμεσες επιδράσεις του  $K^+$ , είτε σε διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων  $K^+$ ,  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$ , τα οποία αλληλοσυνδέονται εξαιτίας της δράσης της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης και του αντι-μεταφορέα  $Na^+-Ca^{2+}$  (Εικ. 4).

Οι επιπτώσεις της συγκέντρωσης του  $K^+$  στο  $V_{rest}$  ρυθμίζονται και από τη συγκέντρωση του  $Ca^{2+}$ . Τα αυξημένα επίπεδα του  $Ca^{2+}$  μειώνουν την αποπόλωση των αυξημένων επιπέδων  $K^+$ , ενώ τα μειωμένα επίπεδα  $Ca^{2+}$  μειώνουν την υπερπόλωση της υποκαλιαιμίας. Όταν τα επίπεδα  $K^+$  είναι μικρότερα από 3 mEq/L, το  $V_m$  μειώνεται σε σχέση με αυτό που προβλέπεται από την εξίσωση του Nernst, καθώς η υποκαλιαιμία μειώνει τη διαπερατότητα της μεμβράνης για το  $K^+$ , προκαλώντας μεγαλύτερη κλίση εξόδου του από τα κύτταρα.

Οι δίαυλοι  $K^+$  ρυθμίζονται, τόσο από τη διαβάθμιση των επιπέδων  $K^+$  όσο και από άλλους ηλεκτρολύτες (Εικ. 5). Το  $I_{K1}$  είναι ανάλογο της τετραγωνικής ρίζας της εξωκυττάριας συγκέντρωσης  $K^+$   $[K^+]_{out}$ . Το  $I_{Kr}$  εξαρτάται από την  $[K^+]_{out}$  και σχετίζεται με μικρότερη διάρκεια του  $V_m$  για υψηλότερα επίπεδα  $K^+$  (αποπόλωση) και με μεγαλύτερη διάρκειά του  $V_m$  (υπερπόλωση) σε καταστάσεις υποκαλιαιμίας<sup>5</sup>.

Εσωμόλο ανορθωτικό ρεύμα ( $I_{K1}$ )	Ανάλογο της τετραγωνικής ρίζας της $[K^+]_{out}$ Αναστέλλεται από το $Mg^{2+}$ σε φυσιολογική $[Mg^{2+}]_{in}$
Ταχύ σκέλος του επιβραδυνόμενου ανορθωτικού ρεύματος ( $I_{Kr}$ )	Η υποκαλιαιμία μειώνει τη διάρκεια δράσης του
Παροδικό εξωμόλο ρεύμα $K^+$ ( $I_{TO1}$ )	Ενεργοποιείται από το ενδοκυττάριο $Ca^{2+}$
Βηματοδοτικό ρεύμα ( $I_f$ )	Δημιουργείται από τα ιόντα $K^+$ και $Na^+$

**Εικόνα 5:** Τα ιοντικά ρεύματα του  $K^+$  και η συσχέτιση με άλλους ηλεκτρολύτες

Επιπλέον, τα επίπεδα  $K^+$  του ορού επηρεάζονται από την ινσουλίνη, τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές, την αλδοστερόνη και τις μεταβολές στο pH του αίματος.

#### 4.1. Υποκαλιαιμία και αρρυθμίες

Η υποκαλιαιμία είναι η συνηθέστερη ηλεκτρολυτική διαταραχή, που παρατηρείται στην κλινική πράξη. Σε ποσοστό πάνω από 20% των νοσηλευόμενων ασθενών διαπιστώνονται επίπεδα  $K^+$  λιγότερο από 3,6 mEq/L<sup>9</sup>.

##### 4.1.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υποκαλιαιμίας

Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον αυτοματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ παράλληλα καθυστερεί την επαναπόλωση των κοιλιών. Οι ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας περιλαμβάνουν την υπερπόλωση, καθώς το  $V_{rest}$  γίνεται περισσότερο αρνητικό, την αναστολή της δράσης της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης και την καταστολή των διαύλων  $K^+$ . Το αποτέλεσμα είναι η παράταση της διάρκειας του δυναμικού δράσης, που προάγει την εμφάνιση πρώιμων και όψιμων εκπολώσεων (EAD και DAD αντίστοιχα) και του αυτοματισμού.

Η υποκαλιαιμία κυρίως μεταβάλλει τη διαμόρφωση του  $V_m$ , κατά τη φάση 2 καθώς η διάρκειά της πρώτα αυξάνεται και στη συνέχεια μειώνεται, ενώ η κλίση της φάσης 3 επιβραδύνεται. Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση ενός  $V_m$  με μεγαλύτερη διάρκεια της σχετικής ανερέθιστης περιόδου. Η αγωγιμότητα επιβραδύνεται επειδή η εκπόλωση αρχίζει από ατελώς επαναπολωμένες ίνες του Purkinje. Επιπλέον, η υποκαλιαιμία αυξάνει τη διαστολική εκπόλωση στις ίνες του Purkinje, με αποτέλεσμα την αύξηση του αυτοματισμού<sup>10</sup>.

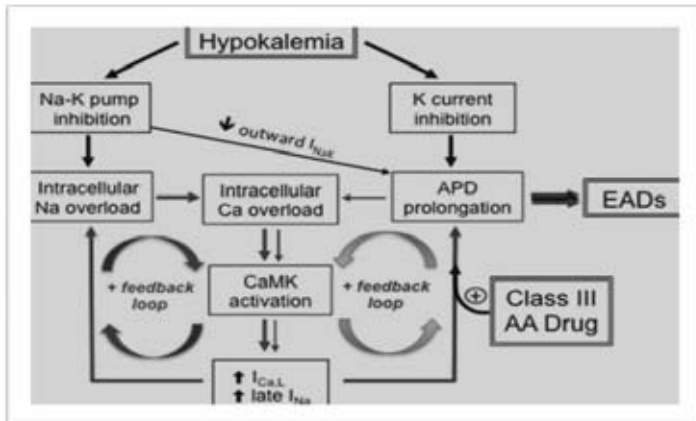
Η υποκαλιαιμία σχετίζεται με καθυστέρηση στην επαναπόλωση των κοιλιών, η οποία αποδίδεται κυρίως στην άμεση καταστολή των διαύλων  $K^+$ , αλλά και στην ενεργοποίηση των βραδέων ρευμάτων  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$ . Η συνεργική δράση των παραπάνω είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση πρώιμων εκπολώσεων, όπως η ριπιδοειδής πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (Torsades de pointes) και η κοιλιακή μαρμαρυγή.

Η υποκαλιαιμία επιταχύνει την ταχεία απενεργοποίηση των διαύλων  $I_{Kr}$  και επιβραδύνει την επανενεργοποίηση του  $I_{TO1}$ , αυξάνοντας την διάρκεια του  $V_m$  και καθυστερώντας την επαναπόλωση<sup>11</sup>. Τα εξωκυτάρια ιόντα  $K^+$  είναι απαραίτητα για το άνοιγμα των διαύλων  $I_{Kr}$ .

Η αναστολή της δράσης της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης από την υπερπόλωση σχετίζεται με την ενδοκυτάρια συσσώρευση των ιόντων  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$ . Σε

πειραματικά μοντέλα έχει διαπιστωθεί η αναστολή της δράσης της σε ποσοστό 50%, όταν η  $[K^+]_{out}$  μειωθεί από 5,4 σε 2,7 mEq/L<sup>12</sup>.

Η παρατεταμένη διάρκεια του  $V_m$  σχετίζεται με αυξημένη είσοδο των ιόντων  $Ca^{2+}$  στον ενδοκυττάριο χώρο, διαμέσου των διαύλων  $Ca^{2+}$ . Παράλληλα, η αναστολή της δράσης της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  σχετίζεται με την ενδοκυττάρια συσσώρευση των ιόντων  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$ . Έτσι, αυξάνεται αρκετά το κυτταροπλασματικό  $Ca^{2+}$ , ώστε να ενεργοποιήσει την πρωτεϊνική κινάση  $Ca^{2+}$ -καλμοδουλίνη (CaM). Η ενεργοποίηση της καλμοδουλίνης φωσφορυλιώνει τους διαύλους  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  τύπου L και τους υποδοχείς της ρυανοδίνης (RyR)<sup>13</sup>. Η φωσφορυλίωση των διαύλων  $Na^+$  από την CaM παρατείνει τους βραδείς διαύλους  $Na^+$ , καθυστερώντας επιπλέον την επαναπόλωση. Η φωσφορυλίωση των διαύλων  $Ca^{2+}$  τύπου L είναι σημαντική για τη δημιουργία των πρώιμων εκπολώσεων. Η φωσφορυλίωση των υποδοχών της ρυανοδίνης προάγει την εμφάνιση όψιμων εκπολώσεων. Τα παραπάνω συνοψίζονται στην (Εικ. 6):



**Εικόνα 6:** Υποκαλιαιμία και αρρυθμογένεση

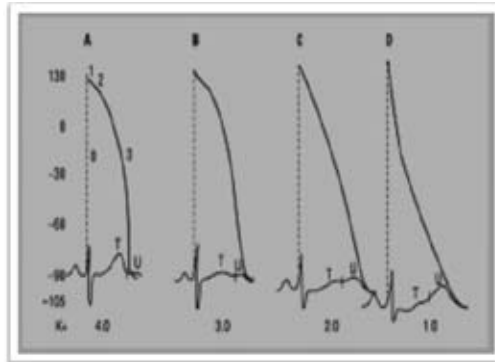
Επιπλέον, σε ήδη υπάρχουσα υποκαλιαιμία μία ποικιλία φαρμάκων σχετίζεται με καταστολή των διαύλων  $K^+$  hERG (human ether-a-go-go-related gene), άρα και του  $I_{Kr}$ , με αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου παρατεταμένου-μακρού QT (long QT syndrome, QTS), που χαρακτηρίζεται από ριπιδοειδή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο<sup>14</sup>.

#### 4.1.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υποκαλιαιμίας

Η σοβαρή υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει ποικίλες καρδιακές αρρυθμίες, όπως έκτακτες κολπικές και κοιλιακές συστολές, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, παροξυσμική κολπική ή κομβική ταχυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και σε σοβαρότερες περιπτώσεις κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή. Ο μηχανισμός πρόκλησής τους δεν είναι απολύτως σαφής. Η υποκαλιαιμία αυξάνει τον αυτοματισμό των μυοκαρδιακών κυττάρων, ενώ παράλληλα προκαλεί καθυστέρηση στην επαναπόλωση των κοιλιών. Κατά τη διάρκεια της επαναπόλωσης, τα ιόντα  $K^+$  μετακινούνται από τον ενδοκυττάριο προς τον εξωκυττάριο χώρο. Η ταχύτητα επαναπόλωσης εξαρτάται από τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων στο  $K^+$ , η οποία εξαρτάται από τη συγκέντρωση του  $K^+$  στο πλάσμα. Η υποκαλιαιμία ελαττώνει την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα  $K^+$  και επιβραδύνει την επαναπόλωση. Η καθυστέρηση της επαναπόλωσης των κοιλιών παρατείνει τη διάρκεια της ανερέθιστης περιόδου και προδιαθέτει στην εμφάνιση αρρυθμιών επανεισόδου, καθώς παρεμποδίζεται η ορθόδρομη μετάδοση του ερεθίσματος προς τις κοιλίες.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν διουρητικά, καθώς και σε εκείνους με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια που λαμβάνουν επιπλέον β-διεγέρτες ή παράγωγα της ξανθίνης, οι εκδηλώσεις μπορεί να είναι σοβαρότερες. Επίσης η πιθανότητα πρόκλησης αρρυθμιών αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό σε όσους λαμβάνουν δακτυλίτιδα, καθώς μπορεί να υπάρχουν εκδηλώσεις τοξικότητας, ακόμη και σε χαμηλότερα επίπεδα δακτυλίτιδας στο αίμα.

Οι παραπάνω ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις της υποκαλιαιμίας απεικονίζονται στο ΗΚΓ/μα με τις χαρακτηριστικές ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις, οι οποίες αντανακλούν ουσιαστικά την καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών<sup>15</sup>. Αρχικά προκαλείται ανάρσπαση του τμήματος ST, ελάττωση του ύψους και διεύρυνση του επάρματος T, ενώ παρατηρείται αύξηση του κύματος U, το οποίο είναι καλύτερα ορατό στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές και παράταση του διαστήματος QT. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, διαπιστώνεται αύξηση του ύψους και της διάρκειας του p, παράταση του διαστήματος PR και διεύρυνση του QRS (Εικ. 7).



**Εικόνα 7:** ΗΚΓ/μα σε διάφορες συγκεντρώσεις  $K^+$  στον ορό (4, 3, 2, 1 mEq/L) και οι αντίστοιχες αλλαγές στο δυναμικό ενέργειας

## 4.2. Υπερκαλιαιμία και αρρυθμίες

Η υπερκαλιαιμία παρατηρείται στο 1,3-10% των νοσηλεύομενων ασθενών, καθώς τα φάρμακα συμβάλλουν σε ποσοστό 27-75%. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας είναι η ΧΝΝ<sup>16</sup>, ενώ διαπιστώνεται και σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σ' όσους λαμβάνουν αναστολείς του άξονα ΡΑΑ. Σε διαβητικούς η υπερκαλιαιμία εμφανίζεται δύο φορές συχνότερα συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς.

### 4.2.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υπερκαλιαιμίας

Καθώς το  $V_{rest}$  σχετίζεται με τη σχέση συγκέντρωσης ενδοκυττάριου προς εξωκυττάριου  $K^+$ , η αύξηση του  $[K^+]_{out}$  οδηγεί σε μείωση του λόγου της εξίσωσης Nernst. Οι ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν αρχικά μία μερική αποπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου, αφού το  $V_{rest}$  γίνεται λιγότερο αρνητικό (δηλαδή μικραίνει), οπότε μετακινείται πιο κοντά προς τον ουδό ερεθισμού τους και αποπολώνεται ευκολότερα. Η μεταβολή αυτή αρχικά αυξάνει τη διεγερσιμότητα της ίνας, καθώς μικρότερο αποπολωτικό ερέθισμα είναι ικανό να τη διεγείρει. Στη συνέχεια όμως παρατηρείται επίμονη αποπόλωση, η οποία αδρανοποιεί τα κανάλια  $Na^+$  στις κυτταρικές μεμβράνες, οπότε μειώνεται η διεγερσιμότητα της ίνας, που εκδηλώνεται με διαταραχή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και παράλυση λόγω αποπόλωσης<sup>10</sup>.



Η υπερκαλιαιμία συνδέεται με αυξημένη διαπερατότητα της μεμβράνης για το  $K^+$ , επειδή ενεργοποιούνται οι διάυλοι  $I_{K1}$  και  $I_{Kr}$ <sup>17</sup>. Έτσι, επιταχύνεται ο ρυθμός επαναπόλωσης και μειώνεται τη διάρκεια του  $V_{rest}$ . Αρχικά, η μείωση του  $V_{rest}$  μειώνει την απόλυτη ανερέθιστη περίοδο. Καθώς επιδεινώνεται η υπερκαλιαιμία, η αυξημένη αγωγιμότητα των διαύλων  $K^+$  οδηγεί σε επιμήκυνση της απόλυτης ανερέθιστης περιόδου, παρατεταμένη εκπόλωση και επιβράδυνση της κοιλιακής αγωγιμότητας. Άρα, η καρδιακή συστολή γίνεται παθολογική, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις η καρδιά σταματά να λειτουργεί σε φάση διαστολής.

Οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές στην υπερκαλιαιμία είναι ανάλογες της απόλυτης τιμής του  $K^+$  στον ορό και του ρυθμού αύξησής του<sup>18</sup>. Ωστόσο, μπορεί να μη διαπιστωθούν ΗΚΓ/κές διαταραχές ακόμη και σε πολύ υψηλά επίπεδα  $K^+$  ορού<sup>19</sup>. Σε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο διαπιστώνεται μεγαλύτερη μείωση του  $V_{rest}$  και μεγαλύτερη επιβράδυνση της κοιλιακής αγωγιμότητας συγκριτικά με το φυσιολογικό μυοκάρδιο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αρρυθμιών επανεισόδου και αιφνίδιου θανάτου<sup>20</sup>. Η συνύπαρξη μεταβολικών διαταραχών μπορεί να περιορίσει (υπερνατριαιμία, υπερασβεστιαίμια, αλκαλαιμία) ή να επιτείνει (υπονατριαιμία, υπασβεστιαίμια, οξυαιμία) τις ΗΚΓ/κές επιπτώσεις της. Ο συνδυασμός υπερκαλιαιμίας και υπασβεστιαίμιας έχει αθροιστική επίπτωση στην επιβράδυνση της κολποκοιλιακής και ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας και προάγει την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής. Η υπερασβεστιαίμια σταθεροποιεί το δυναμικό της μεμβράνης, αυξάνοντας το δυναμικό του ουδού διέγερσης και αποκαθιστά τη διαφορά μεταξύ του  $V_{rest}$  και ουδού διέγερσης<sup>21</sup>. Επιπλέον, ο υπερδακτυλιδισμός προκαλεί εμφανή υπερκαλιαιμία, καθώς η δακτυλίτιδα αναστέλλει δοσοεξαρτώμενα τη δράση της  $Na^+-K^+-ATP$ άσης, προάγοντας την εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών.

#### 4.2.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υπερκαλιαιμίας

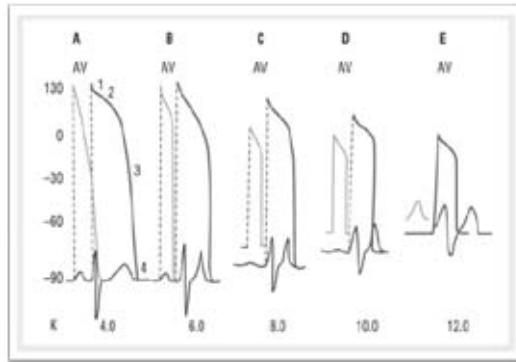
Οι κλινικές εκδηλώσεις της υπερκαλιαιμίας αφορούν τους ηλεκτρικά ενεργείς ιστούς. Ειδικότερα στην υπερκαλιαιμία μειώνεται το  $V_{rest}$ , καθώς η εκπόλωση γίνεται από μικρότερο ερέθισμα από εκείνο του φυσιολογικού ουδού διέγερσης, με αποτέλεσμα την παροδική ενεργοποίηση των διαύλων  $Na^+$  στη νευρομυϊκή συμβολή.

Χωρίς προειδοποιητικά σημεία, η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει

οποιαδήποτε αρρυθμία, καθώς ο φλεβόκομβος μπορεί να σταματήσει σε επίπεδα  $K^+$  7,5 mEq/L, ενώ ο κοιλιακός πτερυγισμός ή η ασυστολία διαπιστώνονται σε  $K^+$  από 10-12 mEq/L. Επίσης προκαλεί κολποκοιλιακό αποκλεισμό (βραδυκαρδία), που εκδηλώνεται με παράταση του PR, αλλά και με κοιλιακό ρυθμό με διεύρυνση του QRS. Ο θάνατος από ασυστολία ή κοιλιακή μαρμαρυγή ίσως αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση, ενώ ο κομβικός ρυθμός είναι δυνητικά επικίνδυνη ένδειξη υπερκαλιαιμίας.

Γενικά, το ΗΚΓ/μα δεν είναι ευαίσθητος δείκτης εκτίμησης της βαρύτητας της υπερκαλιαιμίας, καθώς έχει διαπιστωθεί φυσιολογικό ΗΚΓ/μα σε ιδιαίτερα αυξημένες τιμές  $K^+$  ορού<sup>15,19</sup>. Σε οξεία υπερκαλιαιμία, οι μεταβολές στο ΗΚΓ/μα είναι εμφανείς ακόμη και σε επίπεδα  $K^+$  6-7 mEq/L. Ωστόσο, σε χρόνια υπερκαλιαιμία μπορεί να παραμείνει φυσιολογικό ακόμη και σε επίπεδα  $K^+$  ορού 8-9 mEq/L<sup>22</sup>.

Στα χαρακτηριστικά ΗΚΓ/κά ευρήματα περιλαμβάνονται η επιπέδωση του κύματος p, τα οξυκόρυφα επάρματα T, η παράταση του PR διαστήματος, οι μεταβολές στο διάστημα ST (που μιμούνται το έμφραγμα μυοκαρδίου) και η διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, το οποίο μπορεί να εξελιχθεί σε ένα απερίγραπτο κύμα έως ασυστολία (Εικ. 8). Ειδικότερα, σε επίπεδα  $K^+$  5,5-6 mEq/L διαπιστώνονται τα οξυκόρυφα επάρματα T (που φαίνονται καλύτερα στις προκάρδιες απαγωγές). Όταν το  $K^+$  γίνει 6,1-7 mEq/L καθυστερεί η αγωγή του ερεθίσματος στο δεμάτιο του His, που αποτυπώνεται με επιμήκυνση του PR διαστήματος, διεύρυνση του συμπλέγματος QRS και την εμφάνιση ημισκελικών αποκλεισμών (LAFB-left anterior fascicular block, LPFB-left posterior fascicular block). Σε επίπεδα  $K^+$  ορού 7,1-7,5 mEq/L επιβαρύνεται η συσταλτικότητα των κόλπων, με αποτέλεσμα την επιπέδωση του κύματος p, ενώ το QRS διευρύνεται περισσότερο και υπάρχει μεγαλύτερη καθυστέρηση στην κολποκοιλιακή αγωγή του ερεθίσματος και την εμφάνιση 1<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Σε επίπεδα  $K^+$  πάνω από 8 mEq/L, παύει να υπάρχει η συστολή των κόλπων, το κύμα p εξαφανίζεται, το σύμπλεγμα QRS διευρύνεται ακόμη περισσότερο, ενώ παρατηρείται και κατάσπαση του διαστήματος ST. Σε σοβαρή υπερκαλιαιμία ( $K^+$  ορού περισσότερο από 10 mEq/L) διαπιστώνονται πλήρεις σκελικοί αποκλεισμοί (LBBB-left bundle branch block, RBBB-right bundle branch block), κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή και ασυστολία<sup>23</sup>.



**Εικόνα 8:** ΗΚΓ/μα σε διάφορες συγκεντρώσεις  $K^+$  στον ορό (4, 6, 8, 10 και 12 mEq/L) και οι αντίστοιχες αλλαγές στο δυναμικό ενέργειας

Σε ασθενείς με βηματοδότη η υπερκαλιαιμία αποτυπώνεται με διεύρυνση του βηματοδοτικού συμπλέγματος QRS και με αύξηση των ορίων κοιλιακής και κοιλιακής βηματοδότησης<sup>24</sup>.

## 5. Διαταραχές ασβεστίου και αρρυθμιογένεση

Οι βασικές λειτουργίες του  $Ca^{2+}$  είναι πολλές. Ωστόσο, σε κυτταρικό επίπεδο η δράση του  $Ca^{2+}$  είναι καθοριστική για τη διατήρηση της διαπερατότητας και της λειτουργίας των κυτταρικών μεμβρανών, αλλά και για τη συστατικότητα του μυοκαρδίου, καθώς κατά τη διάρκεια της μυικής χάλασης μεταφέρεται ενεργητικά στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Το ενδοκυττάριο  $Ca^{2+}$  ( $Ca^{2+}_{in}$ ) αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή για την ενεργοποίηση βιολογικών λειτουργιών, αν και εδώ βρίσκεται σε ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις. Οι οξείες μεταβολές στα επίπεδα του  $Ca^{2+}_{in}$  σχετίζονται με σημαντικές μεταβολές στην κυτταρική λειτουργία.

Στο μυοκάρδιο το  $Ca^{2+}$  συμμετέχει στη δημιουργία του  $V_m$  και πυροδοτεί την ένταση της μυικής συστολής. Το  $V_m$  καθορίζεται από τους ταχείς διαύλους  $Na^+$  ( $I_{NaF}$ ) και από τους αργούς διαύλους  $Ca^{2+}$  (τύπου L), των οποίων η διάνοιξη διαρκεί περισσότερο και είναι υπεύθυνοι για τη φάση 2 του  $V_m$ . Στη συνέχεια το  $Ca^{2+}$  που εισέρχεται στο εσωτερικό της μυικής ίνας ενεργοποιεί τους ευαίσθητους στην ρυανοδίνη διαύλους  $Ca^{2+}$ , που βρίσκονται στη μεμβράνη του σαρκοπλασματικού δικτύου, προάγοντας τη μυική συστολή. Τελικά, στο τέλος του  $V_m$  η είσοδος του  $Ca^{2+}$  στο σαρκόπλασμα διακόπτεται κι αυτό αντλείται και πάλι εξωκυττάρια διαμέσου της  $Ca^{2+}$ -ATPάσης και του αντιμεταφορέα  $Na^+$ - $Ca^{2+}$  (Εικ. 4).

## 5.1. Υπασβεσταιμία και αρρυθμίες

Η υπασβεσταιμία διαπιστώνεται κυρίως σε ΧΝΝ και συνήθως σχετίζεται με την ταυτόχρονη εμφάνιση και άλλων ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

### 5.1.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υπασβεσταιμίας

Η ελαττωμένη εξωκυττάρια συγκέντρωση  $Ca^{2+}$  [ $Ca^{2+}_{out}$ ] αναστέλλει τη διάνοξη των βραδέων διαύλων  $Ca^{2+}$  (τύπου L) και μειώνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $Ca^{2+}$  [ $Ca^{2+}_{in}$ ] κατά τη διάρκεια της φάσης 2 του  $V_m$ . Έτσι, επιμηκύνεται η διάρκεια της φάσης 2 και η διάρκεια της απόλυτης ανερέθιστης περιόδου του δυναμικού δράσης, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών. Επιπλέον, η μειωμένη [ $Ca^{2+}_{in}$ ] μειώνει τη συσταλτικότητα και ελαττώνει τη διαστολική εκπόλωση στις ίνες του Purkinje, ενώ αυξάνει τη διέγερση διαμέσου άμεσης αλληλεπίδρασης με το σαρκείλειμμα.

### 5.1.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υπασβεσταιμίας

Η υπασβεσταιμία συνοδεύεται από υπόταση, καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών και μείωση της καρδιακής παροχής, που δεν απαντά σε διουρητικά και δακτυλίτιδα. Διαπιστώνονται κοιλιακές αρρυθμίες και κολπική μαρμαρυγή ανθεκτική στη δακτυλίτιδα. Οι χαρακτηριστικές ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις της υπασβεσταιμίας περιλαμβάνουν την επιμήκυνση των διαστημάτων QT και ST, εξαιτίας καθυστερημένης επαναπόλωσης, την εμφάνιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού 2:1, ενώ μπορεί να διαπιστωθούν και οξυκόρυφα T.

## 5.2. Υπερασβεσταιμία και αρρυθμίες

Η υπερασβεσταιμία διαπιστώνεται συνήθως σε υπερπαραθυρεοειδισμό ή σε κακοήθειες.

### 5.2.1. Ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις υπερασβεσταιμίας

Η αυξημένη [ $Ca^{2+}_{out}$ ] μειώνει το ρεύμα ανταλλαγής μεταξύ  $Na^+$  και  $Ca^{2+}$ ,

με αποτέλεσμα τη μείωση της διάρκειας της φάσης 2 του  $V_m$ . Άρα, μειώνεται η διάρκεια της απόλυτης ανερέθιστης περιόδου του δυναμικού δράσης και επιβραδύνεται η κοιλιακή αγωγή<sup>25</sup>. Επιπλέον, η υπερασβεστιαμία έχει θετική ινότροπο δράση, αυξάνοντας τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και θετική χρονότροπο δράση, καθώς μειώνεται η κοιλιακή συστολή<sup>26</sup>.

### 5.2.2. Ηλεκτροκαρδιογραφικές εκδηλώσεις υπερασβεστιαμίας

Οι χαρακτηριστικές ΗΚΓ/κές μεταβολές που διαπιστώνονται στην υπερασβεστιαμία περιλαμβάνουν την παράταση του PR και τη βράχυνση του QT διαστήματος, που οφείλεται σε βράχυνση του ST διαστήματος. Από τη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με υπερασβεστιαμία και σύνδρομο ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας, παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και 1<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό<sup>27</sup>. Επιπλέον, μπορεί να διαπιστωθεί κολπική μαρμαρυγή και ανύψωση του ST διαστήματος μιμούμενη έμφραγμα μυοκαρδίου<sup>28</sup>.

Η υπερασβεστιαμία σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία στη δακτυλίτιδα. Άρα, η δακτυλίτιδα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία, αλλά και η χορήγηση του  $Ca^{2+}$  πρέπει να γίνεται προσεκτικά σε δακτυλιδισμένους ασθενείς<sup>29</sup>.

## 6. Διαταραχές μαγνησίου και αρρυθμιογένεση

Το  $Mg^{2+}$  αποτελεί το 2<sup>ο</sup> συχνότερο μετά το  $K^+$  ενδοκυττάριο κατιόν. Το  $Mg^{2+}$  είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον κυτταρικό μεταβολισμό, καθώς συμμετέχει σε ενζυμικές αντιδράσεις, ανταγωνίζεται το  $Ca^{2+}$  στη δέσμευση θέσεων σε μεμβράνες και πρωτεΐνες, ενώ παράλληλα ρυθμίζει τη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών στους ηλεκτρολύτες<sup>30</sup>. Οι αντλίες που εξαρτώνται από το  $Mg^{2+}$  είναι η  $Na^+-K^+-ATPάση$ , η  $Ca^{2+}-ATPάση$  και η  $Mg^{2+}-ATPάση$ , οι οποίες εμπλέκονται στη ρύθμιση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών και στη μεταφορά τους διαμέσου των μεμβρανών<sup>31</sup>. Οι διαταραχές στο ισοζύγιο του  $Mg^{2+}$  συνήθως συνοδεύονται από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ειδικότερα, η υπομαγνησισαμία σχετίζεται κυρίως με υποκαλιαιμία ανθεκτική στη διόρθωση του  $K^+$  και υπασβεστιαμία, ενώ σπάνια συνδέεται με υπονατρίαμία και υποφωσφαταιμία. Αντίθετα, η υπερμαγνησισαμία σχετίζεται με υπερκαλιαιμία και υπασβεστιαμία.

### **6.1. Υπομαγνησισαιμία και αρρυθμίες**

Η καρδιακή λειτουργία επηρεάζεται σημαντικά από τη συγκέντρωση του  $Mg^{2+}$  και σχετίζεται με τα ενδοκυττάρια επίπεδα  $K^+$  και  $Ca^{2+}$ . Η υπομαγνησισαιμία προκαλεί μείωση της  $[K^+]_{in}$ , εξαιτίας μειωμένης λειτουργίας της  $Na^+-K^+-ATPάσης$  και αύξηση της  $[Ca^{2+}]_{in}$ , με αποτέλεσμα το  $V_m$  να γίνεται λιγότερο αρνητικό. Άρα, αυξάνεται η διάρκεια της κολποκοιλιακής και της ενδοκοιλιακής μεταβίβασης του ερεθίσματος, επιμηκύνεται το διάστημα PR, διευρύνεται το QRS σύμπλεγμα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πρώιμων κοιλιακών συστολών<sup>32</sup>. Η σοβαρή υπομαγνησισαιμία προκαλεί παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακές αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή. Ωστόσο, είναι δύσκολο να αποφασιστεί εάν οι ΗΚΓ/κές αλλοιώσεις οφείλονται αμιγώς στην υπομαγνησισαιμία ή στην υποκαλιαιμία<sup>33</sup>. Επιπλέον, η υπομαγνησισαιμία αυξάνει την αρρυθμογόνο δράση της δακτυλίτιδας, καθώς η διγοξίνη αναστέλλει την εξαρτώμενη από το  $Mg^{2+}$   $Na^+-K^+-ATPάση$  και μειώνει επιπλέον την  $[K^+]_{in}$ <sup>34</sup>.

Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες περιλαμβάνουν την κολπική μαρμαρυγή ή τον πτερυγισμό, τις έκτακτες συστολές και την παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία. Οι κοιλιακές αρρυθμίες αποτελούν επικίνδυνες και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές της υπομαγνησισαιμίας και ανθίστανται στη συμβατική θεραπεία. Εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με υποκείμενη ισχαιμία του μυοκαρδίου και περιλαμβάνουν έκτακτες κοιλιακές συστολές, κοιλιακή ταχυκαρδία, ριπιδοειδή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία με παράταση του QT και κοιλιακή μαρμαρυγή<sup>35</sup>.

### **6.2. Υπερμαγνησισαιμία και αρρυθμίες**

Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της υπερμαγνησισαιμίας οφείλονται στο γεγονός ότι το  $Mg^{2+}$  αποτελεί έναν αποτελεσματικό αναστολέα των διαύλων  $K^+$  και  $Ca^{2+}$ . Η υπερμαγνησισαιμία συνοδεύεται από υπασβεστιαϊμία και υπερκαλιαιμία. Στις ΗΚΓ/κές εκδηλώσεις τις υπερμαγνησισαιμίας περιλαμβάνονται η παράταση του PR διαστήματος, η διαταραχή της ενδοκοιλιακής αγωγής ερεθίσματος με διεύρυνση του QRS συμπλέγματος. Επομένως, σε επίπεδα  $Mg^{2+}$  ορού 5-6 mg/dl διαπιστώνεται βραδυκαρδία, σε επίπεδα  $Mg^{2+}$  6-12 mg/dl εμφανίζεται παράταση του QT, ενώ ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός διαπιστώνεται σε επίπεδα  $Mg^{2+}$  ορού μεγαλύτερα από

18 mg/dl. Τα επάρματα T είναι οξυκόρυφα, εξαιτίας της συνυπάρχουσας υπερκαλιαιμίας<sup>36</sup>.

## 7. Διαταραχές νατρίου και αρρυθμιογένεση

Το  $\text{Na}^+$  αποτελεί εξωκυττάριο κατιόν και το ρεύμα  $\text{Na}^+$  καθορίζει τη φάση 0 (ταχείας εκπόλωσης) του  $V_m$ . Η αγωγιμότητά του αυξάνεται με την έναρξη του AP, επιτρέποντας τη διαμεμβρανική κλίση του. Επομένως, η υπερνατριαιμία αυξάνει και η υπονατριαιμία μειώνει τη φάση 0 του  $V_m$ . Ωστόσο, παρά την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών  $\text{Na}^+$  και ύδατος, είναι σπάνιες οι ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις τους<sup>37,38</sup>.

## 8. Συμπεράσματα

Μία ποικιλία ηλεκτρολυτικών διαταραχών ενδέχεται να προκαλέσουν ή να διευκολύνουν την αρρυθμιογένεση, τόσο σε φυσιολογικό, όσο και σε παθολογικό μυοκάρδιο. Η διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων  $\text{K}^+$  είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς οι αποκλίσεις τους προάγουν την αρρυθμιογένεση και οφείλεται, είτε στις άμεσες επιδράσεις του  $\text{K}^+$  είτε σε διαταραχή της ισορροπίας των ιόντων  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  και  $\text{Ca}^{2+}$ , τα οποία αλληλοσυνδέονται εξαιτίας της δράσης της  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$  και του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ . Ειδικότερα, η υποκαλιαιμία σχετίζεται με παράταση της διάρκειας του δυναμικού δράσης, καθυστερημένη επαναπόλωση και την εμφάνιση πρώιμων και όψιμων εκπολώσεων, καθώς και αυξημένου αυτοματισμού. Αντίθετα, η υπερκαλιαιμία προκαλεί αποπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου, εξαιτίας μειωμένης διάρκειας του δυναμικού δράσης, παρατεταμένη εκπόλωση και επιβράδυνση της κοιλιακής αγωγιμότητας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αρρυθμιών επανεισόδου και αιφνίδιου θανάτου. Ο θάνατος από ασυστολία ή κοιλιακή μαρμαρυγή ίσως αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση, ενώ ο κομβικός ρυθμός είναι δυνητικά επικίνδυνη ένδειξη υπερκαλιαιμίας. Η υπασβεστιαίμια σχετίζεται με καθυστερημένη επαναπόλωση των κοιλιών και την εμφάνιση επιμήκυνσης των διαστημάτων QT και ST, καθώς και κολποκοιλιακού αποκλεισμού 2:1. Η υπερασβεστιαίμια σχετίζεται με επιβράδυνση της κοιλιακής αγωγιμότητας, οπότε διαπιστώνεται παράταση του PR και βράχυνση του QT διαστήματος. Υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών με υπερασβεστιαίμια και σύνδρομο ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας, με παρο-

ξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, καθώς και 1<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Οι διαταραχές στο ισοζύγιο του Mg<sup>2+</sup> συνήθως συνοδεύονται και από άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Οι διαταραχές Na<sup>+</sup> και ύδατος είναι ιδιαίτερα συχνές, ωστόσο οι ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις τους διαπιστώνονται σπάνια.

## 9. Βιβλιογραφία

1. Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981; 49(1): 1-15.
2. Wright SH. Generation of resting membrane potential. *Adv Physiol Educ* 2004; 28(1-4): 139-142.
3. Goldman DE. Potential, impedance and rectification in membranes. *J Gen Physiol* 1943; 27: 37-60.
4. Klabunde RE. Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Adv Physiol Educ* 2017; 41(1): 29-37.
5. Snyders DJ. Structure and function of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 377-390.
6. Dudev T, Lim C. Factors governing the Na<sup>+</sup> vs K<sup>+</sup> selectivity in sodium ion channels. *J Am Chem Soc* 2010; 132(7): 2321-2332.
7. Pezhouman A, Singh N, Song Z, et al. Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation* 2015; 132:1528-1537.
8. Hoffman BF, Suckling EE. Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1956; 186: 317-324.
9. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, et al. Record linkage study of hypokalemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986; 62: 187-191.
10. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011; 18(3): 233-45.
11. Killeen MJ, Thomas G, Gurung IS, et al. Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalaemic murine heart. *Acta Physiol (Oxf)* 2007; 189(1): 33-46.
12. Aronsen JM, Skogestad J, Lewalle A, et al. Hypokalaemia induces Ca<sup>2+</sup> overload and Ca<sup>2+</sup> waves in ventricular myocytes by reducing Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha_2$  activity. *J Physiol* 2015; 593(6): 1509-1521.
13. Swaminathan PD, Purohit A, Hund TJ, Anderson ME. Calmodu-



lin-dependent protein kinase II: linking heart failure and arrhythmias. *Circ Res* 2012; 110(12): 1661-1677.

14. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1): 1-12.

15. Surawicz B. Relation between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 1967; 73: 814-834.

16. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169(12): 1156-1162.

17. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Role of external  $Ca^{2+}$  and  $K^+$  in gating of cardiac delayed rectifier  $K^+$  currents. *Pflugers Arch* 1992; 420(2): 180-186.

18. Fisch C. Relation of electrolyte disturbances to cardiac arrhythmias. *Circulation* 1973; 47(2): 408-419.

19. Szerlip HM, Weiss J, Singer I. Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. *Am J Kidney Dis* 1986; 7(6): 461-465.

20. Antzelevitch C, Yan GX. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm* 2015; 12(8): 1852-1866.

21. Bisogno JL, Langley A, Von Dreele MM. Effect of calcium to reverse the electrocardiographic effects of hyperkalemia in the isolated rat heart: a prospective, dose-response study. *Crit Care Med* 1994; 22(4): 697-704.

22. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 324-330.

23. Ohmae M, Rabkin SW. Hyperkalemia-induced bundle branch block and complete heart block. *Clin Cardiol* 1981; 4(1): 43-46.

24. Barold SS, Leonelli F, Herweg B. Hyperkalemia during cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30(1): 1-3.

25. Leitch SP, Brown HF. Effect of raised extracellular calcium on characteristics of the guinea-pig ventricular action potential. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28(3): 541-551.

26. Weidmann S. Effects of calcium ions and local anesthetics on electrical properties of Purkinje fibres. *J Physiol* 1955; 129(3): 568-582.

27. Kiewiet RM, Ponssen HH, Janssens EN, Fels PW. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism.

Neth J Med 2004; 62(3): 94-96.

28. Schutt RC, Bibawy J, Elnemr M, et al. Case report: Severe hypercalcemia mimicking ST-segment elevation myocardial infarction. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2014; 10(3): 193-197.

29. Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS. Digoxin, hypercalcaemia, and cardiac conduction. *Postgrad Med J* 1999; 75(887): 554-556.

30. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23(2): 60-72.

31. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. II. Experimental aspects. *Magnesium* 1985; 4(5-6): 245-271.

32. Surawicz B. Is hypomagnesemia or magnesium deficiency arrhythmogenic? *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(4): 1093-1096.

33. Dyckner T, Wester PO. Relation between potassium, magnesium and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 647: 163-169.

34. Lewis R, Durnin C, McLay J, McEwen J, McDevitt DG. Magnesium deficiency may be an important determinant of ventricular ectopy in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(2): 200-203.

35. Takanaka C, Ogunyankin KO, Sarma JS, Singh BN. Antiarrhythmic and arrhythmogenic actions of varying levels of extracellular magnesium: Possible cellular basis for the differences in the efficacy of magnesium and lidocaine in torsade de pointes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997; 2(2): 125-134.

36. Kulick DL, Hong R, Ryzen E, et al. Electrophysiologic effects of intravenous magnesium in patients with normal conduction systems and no clinical evidence of significant cardiac disease. *Am Heart J* 1988; 115(2): 367-373.

37. Lu YY, Cheng CC, Chen YC, Lin YK, Chen SA, Chen YJ. Electrolyte disturbances differentially regulate sinoatrial node and pulmonary vein electrical activity: A contribution to hypokalemia-or hyponatremia-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016; 13(3): 781-788.

38. Arambewela MH, Somasundaram NP, Garusinghe C. Extreme hypernatremia as a probable cause of fatal arrhythmia: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10(1): 272.

## Ερωτήσεις

### 1. Σε υποκαλιαιμία διαπιστώνονται:

- α) Πρώιμες εκπολώσεις;
- β) Όψιμες εκπολώσεις;
- γ) Αυτοματισμός;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 2. Η συνύπαρξη ποιός ηλεκτρολυτικής διαταραχής μπορεί να επιτείνει τις ΗΚΓ/κές επιπτώσεις της υπερκαλιαιμίας:

- α) Της υπασβεστιαϊμίας;
- β) Της υπερασβεστιαϊμίας;
- γ) Της υπερνατρίαϊμίας;
- δ) Όλα τα παραπάνω είναι σωστά;

### 3. Σε υπασβεστιαϊμία διαπιστώνονται:

- α) Κοιλιακές αρρυθμίες;
- β) Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2:1;
- γ) Κολπική μαρμαρυγή ανθεκτική στη δακτυλίτιδα;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 4. Η υπερασβεστιαϊμία σχετίζεται:

- α) Με παράταση του PR και βράχυνση του QT διαστήματος;
- β) Με σύνδρομο ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας;
- γ) Με παροξυσμική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία;
- δ) Όλα τα παραπάνω;

### 5. Η υπομαγνησιαϊμία συχνότερα συνοδεύεται:

- α) Από υποκαλιαιμία και υπασβεστιαϊμία;
- β) Από υπονατρίαϊμία;
- γ) Από υποφωσφαταιμία;
- δ) Από υπερνατρίαϊμία;

## Απαντήσεις

- 1. δ
- 2. α
- 3. δ
- 4. δ
- 5. α

## Η σημασία του χλωρίου στη ζωή

**Ελένη Ν. Σερταρίδου,**

*MD, MSc, PhD, Χειρουργός - Εντατικολόγος,  
Επιμελήτρια Α' ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης*

**Ιωάννης Α. Πνευματικός,**

*MD, PhD, FCCP, Πνευμονιολόγος- Εντατικολόγος,  
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρικής Σχολής ΔΠΘ,  
Διευθυντής ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης*

**Βασίλειος Ε. Παπαϊωάννου,**

*MD, MSc, PhD, Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος,  
Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρικής Σχολής ΔΠΘ,  
ΜΕΘ, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης*

### Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή
2. Το χλώριο
  - 2.1. Χαρακτηριστικά και λειτουργίες του χλωρίου
  - 2.2. Απορρόφηση και αποβολή χλωρίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα
  - 2.3. Νεφρική αποβολή
  - 2.4. Αποβολή χλωρίου στον ιδρώτα
3. Σημασία του χλωρίου στη ζωή
  - 3.1. Ο ρόλος του χλωρίου στη νευρική σύναψη
  - 3.2. Διαταραχές χλωρίου
4. Συμπεράσματα
5. Βιβλιογραφία

### Κύρια σημεία

- Το χλώριο αποτελεί το συχνότερα απαντώμενο ισχυρό ανιόν του πλάσματος, που κατέχει σημαντικό ρόλο στην πέψη, τη λειτουργικότητα των μυών, τη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, της ώσμωσης και την ανοσορρύθμιση

- Πρόκειται κυρίως για εξωκυττάριο ανιόν και φαίνεται να συντελεί σημαντικά στο μηχανισμό της διατήρησης της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας και ουδετερότητας (electroneutrality)

- Είναι εγγενώς συνδεδεμένο με το νάτριο διατηρώντας την ωσμωτικότητα και το ισοζύγιο των υγρών, έχοντας αντίστροφη σχέση με τα διπτανθρακικά στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Για λόγους απλοποίησης για τις μεταβολές του προσ-

διορίζονται οι μεταβολές στη συγκέντρωση του χλωριούχου νατρίου

- Η συγκέντρωση του χλωρίου ρυθμίζεται κυρίως από την γαστρεντερική οδό και τους νεφρούς

## 1. Εισαγωγή

Ποσοστό 56% περίπου του βάρους του σώματος του ενήλικα αποτελείται από ύδωρ. Τα 2/3 από αυτό βρίσκονται στον ενδοκυττάριο χώρο, ενώ το 1/3 στον εξωκυττάριο, σε συνεχή κίνηση σε ολόκληρο τον οργανισμό. Τα δύο αυτά διαμερίσματα παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές όσο αφορά τη σύστασή τους. Στο εξωκυττάριο υγρό περιέχονται μεγάλα ποσοστά νατρίου ( $\text{Na}^+$ ), χλωρίου ( $\text{Cl}^-$ ) και διττανθρακικών ιόντων ( $\text{HCO}_3^-$ ), γλυκόζης, λιπαρών οξέων, αμινοξέων και οξυγόνου. Το ενδοκυττάριο υγρό, αντίθετα, περιέχει μεγάλες ποσότητες καλίου ( $\text{K}^+$ ), μαγνησίου ( $\text{Mg}^{2+}$ ) και φωσφορικών ιόντων ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) (Εικ. 1)<sup>(1)</sup>. Η κυτταρική λιπιδιακή διπλοστοιβάδα αποτελεί το βασικό φραγμό της μετακίνησης των μορίων του ύδατος και των υδατοδιαλυτών ουσιών μεταξύ των δύο διαμερισμάτων. Μολονότι το ύδωρ διαχέεται εύκολα μέσα από τη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα, τα ιόντα διέρχονται διαμέσου αυτής με πολύ βραδείς ρυθμούς και η οποιαδήποτε σημαντική διακίνησή τους, γίνεται μέσω πρωτεϊνικών διαμεμβρανικών διαύλων<sup>(1)</sup>.

	Εξωκυττάριο		Ενδοκυττάριο
	Πλάσμα	Μεσοκυττάριο	
Οξυγόνο ( $\text{pO}_2$ )	35 mmHg		20 mmHg
Διοξείδιο του άνθρακα ( $\text{pCO}_2$ )	45 mmHg		50 mmHg
Ιόντα νατρίου ( $\text{Na}^+$ )	143 mEq/l	140 mEq/l	10 mEq/l
Ιόντα καλίου ( $\text{K}^+$ )	4,2 mEq/l	4 mEq/l	140 mEq/l
Ιόντα ασβεστίου ( $\text{Ca}^{2+}$ )	1,3 mEq/l	1,2 mEq/l	0,0001 mEq/l
Ιόντα χλωρίου ( $\text{Cl}^-$ )	108 mEq/l	108 mEq/l	4 mEq/l
Διττανθρακικά ιόντα ( $\text{HCO}_3^-$ )	24 mEq/l	28,3 mEq/l	10 mEq/l
Φωσφορικά ( $\text{PO}_4^{3-}$ )	2 mEq/l	2 mEq/l	75 mEq/l
Θειικά ιόντα ( $\text{SO}_4^{2-}$ )	1 mEq/l	1 mEq/l	2 mEq/l
Αμινοξέα	30 mg/dl	30 mg/dl	200 mg/dl
Γλυκόζη	85 (75 - 95 mg/dl)	85 mg/dl	0 - 20 mg/dl
pH	7,4 (7,3 - 7,5)		7

**Εικόνα 1:** Σύσταση των διαμερισμάτων του ανθρώπινου σώματος<sup>(1)</sup>

Το κλασικό μοντέλο της οξεοβασικής ισορροπίας, σύμφωνα με το οποίο διακρίνονται οι διαταραχές σε μεταβολική οξέωση και αλκάλωση, βάσει της συγκέντρωσης των  $\text{HCO}_3^-$  στο αίμα, τείνει να ανατραπεί, αφού φαίνεται

πως στην ομοιοστασία συμμετέχουν επίσης, η αλβουμίνη και οι ηλεκτρολύτες<sup>(2)</sup>. Στις αρχές της 10ετίας του '80 προτάθηκε από τον Stewart<sup>(2)</sup> η καινοτόμος θεωρία της διατήρησης και ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας, κατά την οποία η συγκέντρωση του Cl<sup>-</sup>, ως κυρίαρχο εξωκυττάριο ανιόν και του Na<sup>+</sup>, ως βασικό εξωκυττάριο κατιόν, κατέχουν σημαντικό ρόλο<sup>(3)</sup>. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή το pH επηρεάζεται από τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές:

- τη διαφορά των ισχυρών ιόντων (Strong Ion Difference-SID), η οποία προσδιορίζεται ως η διαφορά του αθροίσματος όλων των ισχυρών κατιόντων (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>) και όλων των ισχυρών ανιόντων (Cl<sup>-</sup>, γαλακτικά, κετονικά σώματα),
- τη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (pCO<sub>2</sub>) και
- τη συγκέντρωση των μη πτητικών ασθενών οξέων (A<sub>tot</sub>), κυρίως αλβουμίνη και φωσφορικά<sup>(3)</sup>.

Οι μεταβλητές αυτές μεταβάλλουν το ρυθμό της διάστασης του ύδατος (H<sub>2</sub>O) σε ιόντα υδρογόνου (H<sup>+</sup>) και υδροξυλίου (OH<sup>-</sup>) σύμφωνα με την αρχή διατήρησης της μάζας, της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υγρών διαλυμάτων και επομένως των υγρών του οργανισμού και της δράσης της μάζας. Η θεωρία αυτή βρίσκει κυρίως πρακτική εφαρμογή στις διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας στους σηπτικούς ασθενείς, με οξέωση, με χαμηλό SID, συνέπεια της υποαλβουναϊμίας<sup>(4)</sup>.

## 2. Το χλώριο

### 2.1. Χαρακτηριστικά και λειτουργίες του χλωρίου

Το Cl<sup>-</sup> με μοριακό βάρος 35,5 αποτελεί το βασικό ανιόν του οργανισμού, αντιπροσωπεύοντας το 70% του συνόλου των ανιόντων<sup>(3)</sup>. Κατά μέσο όρο ο οργανισμός ενός ενήλικα άντρα περιέχει περίπου 115 gr Cl<sup>-</sup>, συνιστώντας το 0,15% του συνολικού σωματικού βάρους. Πρόκειται για το σημαντικότερο εξωκυττάριο ανιόν, συντελώντας στη διατήρηση της οσμωτικής πίεσης, της οξεοβασικής ισορροπίας, της μυικής δραστηριότητας και στη μετακίνηση υγρών μεταξύ των διαμερισμάτων του οργανισμού (ενδοκυττάριο, εξωκυττάριο και διάμεσο χώρο)<sup>(5,6)</sup>. Οι διαταραχές των επιπέδων του Cl<sup>-</sup> είναι συχνές. Συχνότερες ακόμη στους νοσηλευόμενους ασθενείς της ΜΕΘ (Εικ. 2), όπου παρατηρούνται σε ποσοστό έως και 25%<sup>(7)</sup>. Οι μεταβο-

λές αυτές του Cl<sup>-</sup> και άλλων μη μετρήσιμων ανιόντων στον ορό του αίματος ευθύνονται για το 41% και 22% αντίστοιχα των μεταβολικών διαταραχών στους βαριά πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ<sup>(8)</sup>.

1. Σήψη	- Βλάβη του ενδοθηλίου, εξαγγείωση αλβουμίνης, υποαλβουαιμία, μετακίνηση Cl <sup>-</sup> ενδαγγειακά (Kellum 1998) - Οξέωση με χαμηλό SID (Szrama 2016, Vasileiadis 2017)
2. Υπερβολική χορήγηση χλωριούχων διαλυμάτων κατά την ανάνηψη	
3. Οξεία νεφρική βλάβη	
4. Διάρροιες - έμετοι - συρίγγια - παροχετεύσεις - στομίες	
5. Εντερική - παρεντερική διατροφή	
6. Διουρητικά	

**Εικόνα 2:** Αίτια διαταραχών χλωρίου στους ασθενείς της ΜΕΘ

Η μετακίνηση του Cl<sup>-</sup> διαμέσου των βιολογικών μεμβρανών γίνεται δια των διαύλων του χλωρίου (Cl<sup>-</sup> - Channels, CIC), δηλαδή πόρων των λιποπρωτεϊνικών διπλοστοιβάδων, που αναγνωρίζονται σχεδόν σε όλα τα ευκαριωτικά κύτταρα. Έχει ήδη αναγνωριστεί ο βασικός ρόλος των διαύλων αυτών στην παθοφυσιολογία πολλών νόσων, όπως τη μυοτονική δυστροφία (περιορισμός της αγωγιμότητας του Cl<sup>-</sup> λόγω της απώλειας της δραστικότητας των CIC-1), την κυστική ίνωση (ελαττωματική μεταφορά Cl<sup>-</sup> στα επιθηλιακά κύτταρα), την χρόνια παγκρεατίτιδα, τις βρογχεκτασίες, τη συγγενή αμφοτερόπλευρη απλασία του σπερματικού πόρου, τις επιληψίες (τονική ηλεκτρική διέγερση των νευρώνων, λόγω διαταραχής των διαύλων Cl<sup>-</sup>), τον καταρράκτη (διαταραχή στη μετακίνηση υγρού στα διαμερίσματα του οφθαλμικού βολβού) και τη νόσο Bartter's (ελαττωμένος αριθμός νεφρικών σωληναρίων, που οδηγούν σε μειωμένη επαναρρόφηση NaCl)<sup>(9,11)</sup>.

## **2.2. Απορρόφηση και αποβολή χλωρίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα**

Το Cl<sup>-</sup> απορροφάται σχεδόν σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα κατά την πέψη των τροφών. Η ποσότητα του προσλαμβανόμενου Cl<sup>-</sup> κυμαίνεται από 7,8-11,8 gr/24ωρο για τους ενήλικους άντρες έως και 5,8-7,8 gr/24ωρο για τις γυναίκες<sup>(12)</sup>. Η κύρια πηγή πρόληψης Cl<sup>-</sup> είναι το επιτραπέζιο αλάτι (NaCl) και το αλάτι που περιέχουν οι διάφορες τροφές<sup>(12)</sup>.

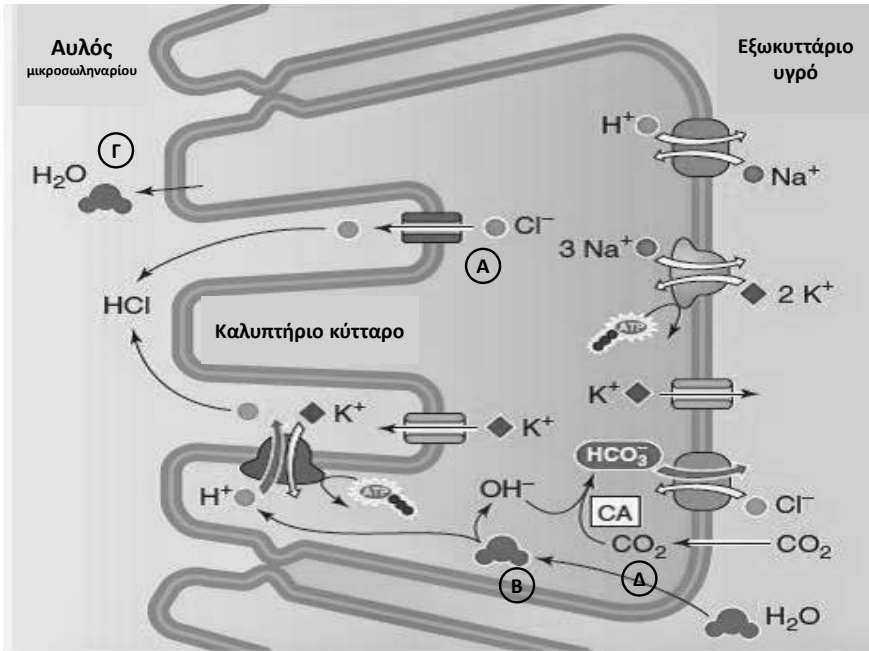
Το Cl<sup>-</sup> εκκρίνεται στον γαστρεντερικό σωλήνα πρωταρχικά στο σάλιο, σε σχετικά χαμηλά επίπεδα (15 mEq/l). Η συγκέντρωσή του αυξάνεται σε

επίταση της παραγωγής σάλιου και μειώνεται σε υπέρμετρη έκκριση της αλδοστερόνης. Στο γαστρικό υγρό εκκρίνεται ως υδροχλωρικό οξύ (HCl) από τα καλυπτήρια κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου. Όταν τα τελευταία διεγείρονται από την ακετυλοχολίνη, τη γαστρίνη και την ισταμίνη εκκρίνουν ένα όξινο διάλυμα, που περιέχει 160 mmol/l HCl, με pH=0,8. Ο βασικό ρυθμός έκκρισης HCl είναι κάτω από 11 mmol/ώρα και αυξάνεται από 10-63 mmol/ώρα στα γεύματα<sup>(3)</sup>. Σ' αυτό το pH, η συγκέντρωση των κατιόντων υδρογόνου (H<sup>+</sup>) είναι περίπου 3 εκατομμύρια φορές υψηλότερη αυτής του αρτηριακού αίματος και υπεύθυνη για τη δράση του γαστρικού οξέος<sup>(1)</sup>.

Ένα καλυπτήριο κύτταρο περιέχει πολλά ενδοκυττάρια μικροσωληνάρια, τα οποία εκβάλλουν προς τον αυλό του οξινογόνου αδένου. Το HCl παράγεται στις λαχνοειδείς μεμβράνες αυτών των μικροσωληναρίων και στη συνέχεια φέρεται προς τον ενδοκυττάριο χώρο, ως εξής (Εικ. 3)<sup>(1)</sup>:

- ιόντα Cl<sup>-</sup> μεταφέρονται ενεργητικά από το κυτταρόπλασμα του καλυπτήριου κυττάρου προς τον αυλό των μικροσωληναρίων, ενώ παράλληλα Na<sup>+</sup> απομακρύνονται από τον αυλό τους (Εικ. 3, Α). Έτσι δημιουργείται αρνητικό δυναμικό -40 έως -70 mVolt μέσα στα μικροσωληνάρια, το οποίο προκαλεί παθητική διάχυση κατιόντων K<sup>+</sup> και μικρού αριθμού κατιόντων Na<sup>+</sup> από το κυτταρόπλασμα του κυττάρου προς τον αυλό των μικροσωληναρίων. Έτσι KCl και σε μικρότερες συγκεντρώσεις NaCl, εισέρχεται προς τα μικροσωληνάρια<sup>(13,14)</sup>.
- μόρια ύδατος (H<sub>2</sub>O) διίστανται σε ιόντα υδρογόνου (H<sup>+</sup>) και υδροξυλίου (OH<sup>-</sup>) μέσα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου (Εικ. 1, Β). Στη συνέχεια, τα H<sup>+</sup> εκκρίνονται ενεργητικά προς τον αυλό των μικροσωληναρίων, με ανταλλαγή με K<sup>+</sup>, με τη δράση της H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPάσης. Επιπλέον, τα Na<sup>+</sup> επαναρροφώνται ενεργητικά, με άλλη αντλία, έτσι ώστε τα περισσότερα K<sup>+</sup> και Na<sup>+</sup> που έχουν διαχυθεί μέσα στα μικροσωληνάρια, να επαναρροφώνται και τη θέση τους να την καταλαμβάνουν H<sup>+</sup>, σχηματίζοντας ισχυρό διάλυμα HCl<sup>(13,14)</sup>.
- ύδωρ φέρεται, μέσα από το κύτταρο προς τα μικροσωληνάρια με ώσμωση (Εικ. 3, Γ). Έτσι, το τελικό έκκριμα που εισέρχεται μέσα στα μικροσωληνάρια περιέχει HCl σε συγκέντρωση 155 mEq/l, KCl σε συγκέντρωση 15 mEq/l, καθώς και ένα μικρό ποσό NaCl<sup>(13,14)</sup>.





**Εικόνα 3:** Παραγωγή του υδροχλωρικού οξέος (HCl) από τα καλυπτήρια κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου

- τέλος, διοξείδιο του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ), που, είτε παράγεται κατά το μεταβολισμό του κυττάρου, είτε εισέρχεται ενδοκυττάρια από το αίμα, συνδέεται με την επίδραση της καρβονικής ανυδράσης με  $\text{OH}^-$  και σχηματίζει διττανθρακικά ( $\text{HCO}_3^-$ ) (Εικ.1, Δ). Στη συνέχεια αυτά διαχέονται εξωκυττάρια, προς το εξωκυττάριο υγρό, με ανταλλαγή με ιόντα  $\text{Cl}^-$ , τα οποία εισέρχονται ενδοκυττάρια και τελικά εκκρίνονται προς τα μικροσωληνάρια. Η ακεταζολαμίδη, που αναστέλλει τη δράση της καρβονικής ανυδράσης, περιορίζει την παραγωγή  $\text{HCl}$ <sup>(1,13,14)</sup>.

Από τα θεμέλια και βλεννώδη κύτταρα των γαστρικών αδένων εκκρίνονται διάφοροι τύποι πεψινογόνου, που ενεργοποιούνται σε πεψίνη όταν έρθουν σε επαφή με το  $\text{HCl}$ . Η πεψίνη είναι ένα δραστικό πρωτεολυτικό ένζυμο μέσα σε έντονα όξινο περιβάλλον (ιδανικό  $\text{pH}=1,8-3,5$ ), ενώ σε  $\text{pH}>5$  εμφανίζει ελάχιστη πρωτεολυτική δραστηριότητα και αδρανοποιείται σε μικρό χρονικό διάστημα<sup>(1)</sup>. Με την ενεργοποίηση της πεψίνης καταστρέφεται το σύνολο των μικροοργανισμών που πιθανά υπάρχουν στις προσλαμβανόμενες τροφές, διευκολύνεται η απορρόφηση διαφόρων ουσιών, όπως το φολικό οξύ, το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), τα β-καροτένια, η βιταμίνη  $\text{B}_{12}$ ,

ο σίδηρος, ορισμένες μορφές ασβεστίου, μαγνησίου και ψευδαργύρου, προλαμβάνεται η υπερανάπτυξη των μικροβίων του εγγύς λεπτού εντέρου και ενισχύεται η έκκριση και απορροή της χολής και των παγκρεατικών ενζύμων<sup>(13)</sup>. Σε χρόνια γαστρίτιδα, όπου παρατηρείται καταστροφή των καλυπτήριων κυττάρων, αναπτύσσεται αχλωρυδρία και δυσαπορρόφηση των ουσιών αυτών<sup>(1)</sup>.

Ημερησίως εκκρίνονται στον γαστρεντερικό σωλήνα περίπου 8 lit υγρού (εκ των οποίων 1,5 lit από τον στόμαχο). Δεδομένου ότι το ύδωρ δεν μεταφέρεται ενεργητικά, η κινητήριος δύναμη μεταφοράς του είναι η διαβάθμιση της ωσμωτικής πίεσης μεταξύ του αυλού του εντέρου και του εντερικού βλεννογόνου. Η ωσμωτική αυτή βαθμίδωση οφείλεται κυρίως στο  $\text{Cl}^-$ , τα  $\text{HCO}_3^-$  και το  $\text{Na}^{+(13,14,15)}$ . Έως τώρα έχουν αναγνωρισθεί 3 είδη διαύλων διαμέσου των οποίων το  $\text{Cl}^-$  εκκρίνεται εντός του αυλού του εντέρου, δημιουργώντας μία βαθμίδωση στην ωσμωτική πίεση, που διατηρεί την αποβολή ύδατος προς τον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα:

- ο ρυθμιστής της αγωγιμότητας στην κυστική ίνωση (Cystic fibrosis conductance regulator - CFTR),
- ο calcium-activated  $\text{Cl}^-$ -channel (CaCC) και
- ο chloride type-2 ( $\text{Cl}^-$ -2) channel<sup>(13)</sup>.

Επίσης, έχουν αναγνωρισθεί τρεις μηχανισμοί μεταφοράς (αντλίες) ιόντων στη βασική μεμβράνη των κυττάρων:

- ο  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -συμμεταφορέας (NKCC),
- οι διάυλοι  $\text{K}^+$  και
- η  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ άση.

Η ικανότητα του εντέρου να εκκρίνει υγρά εξαρτάται από τους NKCC, που μεσολαβούν την πρόσληψη  $\text{Cl}^-$  στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου, εξασφαλίζοντας τη διατήρηση της έκκρισης  $\text{Cl}^-$ <sup>(13,15)</sup>. Οι διάυλοι  $\text{Ca}^{2+}$  που υπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη, φαίνεται να διατηρούν την κυτταρική ηλεκτρική ουδετερότητα, καθώς αντισταθμίζουν το  $\text{Cl}^-$  και διατηρούν το κύτταρο σε μία κατάσταση υπερπόλωσης, γεγονός που επιτρέπει την διατήρηση της μεταφοράς  $\text{Cl}^-$  εκατέρωθεν της μεμβράνης<sup>(15)</sup>. Η  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ άση προάγει την ενεργητική έκκριση  $3\text{Na}^+$  εξωκυττάρια, σε ανταλλαγή με  $2\text{K}^+$  με κατανάλωση ενός μορίου  $\text{ATP}$ <sup>(15)</sup>. Η έκκριση του  $\text{Cl}^-$  από το εντερικό επιθήλιο ελέγχεται, επίσης, από πλήθος ενδοκρινών, παρακρινών, αυτοκρινών, νευρωνικών και ανοσολογικών παραγόντων, με γνωστότερους διαμεσολαβητές τους cAMP,

cGMP και το ιονισμένο  $\text{Ca}^{2+}$ (13,15,16).

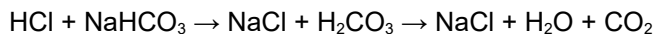
Έχει περιγραφεί πως η γαστρική έκκριση πραγματοποιείται σε τρεις φάσεις, την κεφαλική, τη γαστρική και την εντερική φάση, αν και στην πραγματικότητα αλληλεπικαλύπτονται<sup>(17)</sup>.

Κατά την **κεφαλική φάση**, η έκκριση του γαστρικού οξέος αρχίζει πριν η τροφή εισέλθει στον στόμαχο ή ακόμη και στο στόμα. Προκαλείται από διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού ή του κέντρου της όρεξης στους αμυγδαλοειδείς πυρήνες ή του υποθαλάμου μετά την όραση, την όσφρηση, την αναπόληση ή τη γεύση της τροφής. Η φάση αυτή ευθύνεται για λιγότερο από το 1/5 της γαστρικής έκκρισης<sup>(17)</sup>.

Με την είσοδο της τροφής στον στόμαχο διεγείρονται τα μακρά αντανεκλαστικά των πνευμονογαστρικών νεύρων, τα τοπικά τοιχωματικά αντανεκλαστικά και ο μηχανισμός της γαστρίνης, οπότε και εκκρίνεται γαστρικό υγρό καθ' όλο το διάστημα που η τροφή παραμένει μέσα στον στόμαχο. Η **γαστρική**, αυτή, **φάση** της έκκρισης του γαστρικού υγρού είναι υπεύθυνη για τουλάχιστον τα 2/3 της ολικής γαστρικής έκκρισης που σχετίζεται με την λήψη ενός γεύματος<sup>(17)</sup>.

Με την παρουσία της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο, είναι δυνατό να προκληθεί έκκριση μικρής ποσότητας γαστρικού υγρού από τον στόμαχο. Η διάταση του εντέρου πιθανά προκαλεί την έκκριση μικρής ποσότητας γαστρίνης από τον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου. Ωστόσο, κατά την **εντερική**, αυτή, **φάση**, ο χυμός που εισέρχεται στο έντερο προκαλεί την αναστολή της γαστρικής έκκρισης, λόγω της έκλυσης του εντερογαστρικού αντανεκλαστικού. Συγκεκριμένα, η προκληθείσα διάταση του λεπτού εντέρου, η παρουσία οξέος στο άνω τμήμα του εντέρου, η παρουσία προϊόντων διάσπασης πρωτεϊνών και ο ερεθισμός του βλεννογόνου προκαλούν την έκλυση του αντανεκλαστικού αυτού, περιορίζοντας τη γαστρική κινητικότητα και αναστέλλοντας την κένωση του στομάχου, όταν το έντερο είναι ήδη πλήρες. Επιπλέον, τα προϊόντα διάσπασης της τροφής μέσα στο άνω τμήμα του λεπτού εντέρου, προάγουν την έκκριση της εκκριματίνης και της χολοκυστοκινίνης, ρυθμίζοντας την έκκριση του παγκρεατικού υγρού και την κένωση της χοληδόχου κύστεως αντίστοιχα, αναστέλλοντας την γαστρική έκκριση. Το παγκρεατικό υγρό περιέχει εκτός από ύδωρ και πρωτεολυτικά ένζυμα, υψηλή συγκέντρωση  $\text{HCO}_3^-$  (145 mEq/l) και χαμηλή  $\text{Cl}^-$ . Όταν το pH του περιεχομένου του δωδεκαδακτύλου ελαττώνεται κάτω από 4,5 αυξάνεται η παραγωγή εκκριματίνης, προάγοντας την έκ-

κριση παγκρεατικού υγρού, με αποτέλεσμα το ανθρακικό οξύ ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) του διττανθρακικού νατρίου ( $\text{NaHCO}_3$ ) να δίσταται σε  $\text{CO}_2$  και ύδωρ ( $\text{H}_2\text{O}$ ) και το  $\text{CO}_2$  να απορροφάται προς το αίμα και να αποβάλλεται από τους πνεύμονες, ενώ εντός του αυλού του δωδεκαδακτύλου να παραμένει ουδέτερο διάλυμα  $\text{NaCl}$ .



Έτσι, το όξινο περιεχόμενο που φέρεται από τον στόμαχο προς το δωδεκαδάκτυλο εξουδετερώνεται και αναστέλλεται η πεπτική δραστηριότητα του γαστρικού υγρού, προστατεύοντας τον εντερικό βλεννογόνο από την εκδήλωση έλκους και δημιουργώντας το κατάλληλο αλκαλικό pH για τη δράση των παγκρεατικών ενζύμων<sup>(17)</sup>.

Στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα η απορρόφηση του  $\text{Cl}^-$  είναι πολύ ταχεία και επιτελείται κυρίως με παθητική διάχυση. Με την απορρόφηση του  $\text{Na}^+$  μέσα από το επιθήλιο δημιουργείται ελαφρά ηλεκτρική δυναμικότητα στο χυμό και ηλεκτροθετικότητα στον βασικό πόλο των επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι τα  $\text{Cl}^-$  μετακινούνται κατά μήκος αυτού του ηλεκτρικού πρηνούς ακολουθώντας το  $\text{Na}^+$ <sup>(13,15)</sup>.

Στα **μεσοδιαστήματα των γευμάτων** από τον στόμαχο εκκρίνονται λίγα μόνο  $\text{cm}^3$  γαστρικού υγρού την ώρα, τα οποία επιτελούν ελάχιστη ή καθόλου πεπτική διεργασία. Η έκκριση αυτή είναι «μη όξινου τύπου», αφού το έκκριμα αποτελείται κυρίως από βλέννη, περιέχει ελάχιστη πεψίνη και σχεδόν καθόλου  $\text{HCl}$ . Στις περιπτώσεις αυτές το υγρό είναι ελαφρά αλκαλικό, επειδή περιέχει σε μέτρια ποσότητα  $\text{NaHCO}_3$ . Εντούτοις, σε έντονα συναισθηματικά ερεθίσματα, στα μεσοδιαστήματα αυτά, αυξάνει η έκκριση  $>50$  ml/ώρα, ενώ το έκκριμα εμπλουτίζεται σημαντικά σε πεψίνη και  $\text{HCl}$ , μοιάζοντας πολύ με το έκκριμα της κεφαλικής φάσης. Η αντίδραση αυτή σε συναισθηματικά ερεθίσματα αναφέρεται ως παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης γαστρικού έλκους<sup>(17)</sup>.

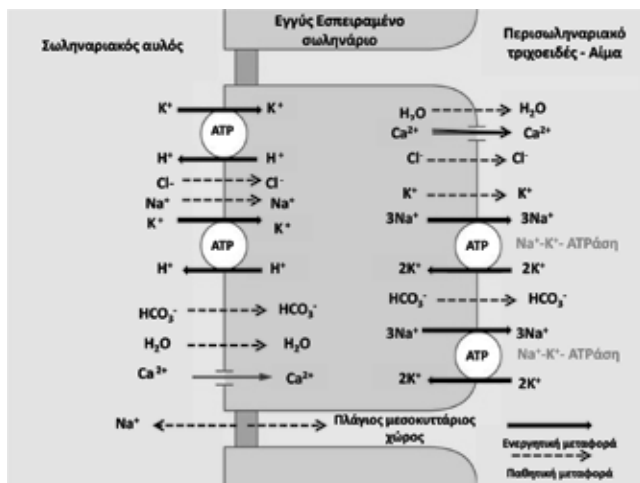
Στον ειλέο και το παχύ έντερο πραγματοποιείται ενεργητική ανταλλαγή, διαμέσου πρωτεϊνικών αντλιών της κυτταρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων, των  $\text{HCO}_3^-$  που σχηματίζονται ενδοκυττάρια, με ιόντα  $\text{Cl}^-$  που βρίσκονται στον αυλό του εντέρου. Η περίσσεια του  $\text{Cl}^-$  μέσα στο κύτταρο μεταφέρεται με διευκολυνόμενη διάχυση, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης του επιθηλιακού κυττάρου<sup>(13,15)</sup>.

Στο βάθος των κρυπτών του Lieberkühn υπάρχουν ανώριμα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία συνεχώς διαιρούνται για τον σχηματισμό νέων επιθηλιακών κυττάρων, που με τη σειρά τους μετακινούνται προς την επιφάνεια του αυλού του εντέρου. Τα ανώριμα αυτά κύτταρα εκκρίνουν μικρές ποσότητες NaCl και ύδατος προς τον αυλό του εντέρου, τα οποία όμως επαναρροφώνται αμέσως από παλαιότερα επιθηλιακά κύτταρα, παρέχοντας έτσι συνεχώς ένα υδάτινο διάλυμα για την απορρόφηση των προϊόντων της πέψης. Στα διαρροϊκά σύνδρομα διεγείρεται η έκκριση από τις κρύπτες σε τόσο μεγάλο βαθμό, ώστε ο ρυθμός επαναρρόφησης να είναι ανεπαρκής, προκαλώντας την απώλεια 5-10 lit ύδατος με NaCl το 24ωρο, με τη μορφή διαρροϊκών κενώσεων. Στη χολέρα, για παράδειγμα, η τοξίνη προσκολλάται σε πρωτεϊνικούς διαύλους Cl<sup>-</sup>, που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη της κορυφής των κυττάρων της κρύπτης, επιτρέποντας την ταχεία εκροή Cl<sup>-</sup> από τον ενδοκυττάριο χώρο προς τις κρύπτες, ενεργοποιώντας αντλία Na<sup>+</sup> με την οποία εισέρχονται ιόντα Na<sup>+</sup> προς τις κρύπτες συνοδεύοντας τα ιόντα Cl<sup>-</sup>. Το επιπλέον NaCl προκαλεί υπέρμετρη ώσμωση ύδατος προς τις κρύπτες, συντελώντας στην ταχεία εκροή υγρού μαζί με το αποβαλλόμενο NaCl. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρή υπογκαιμία. Η εξωγενής χορήγηση διαλύματος NaCl για την αποκατάσταση των απωλειών αποτελεί καθοριστική θεραπευτική παρέμβαση<sup>(17)</sup>.

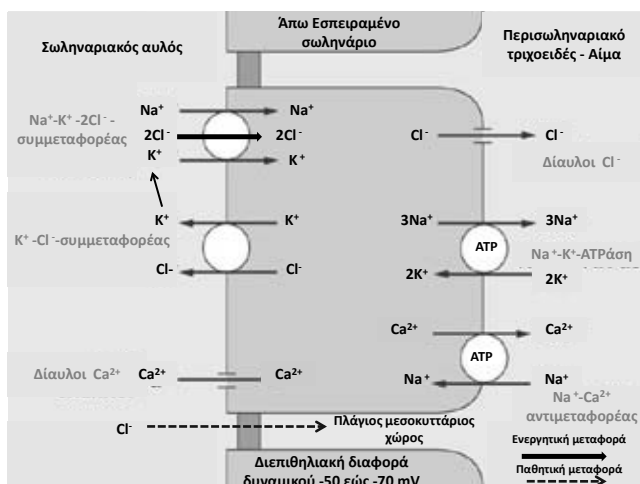
### 2.3. Νεφρική αποβολή

Τα επίπεδα του Cl<sup>-</sup> στο πλάσμα ρυθμίζονται κυρίως από τους νεφρούς<sup>(1,18)</sup>. Φυσιολογικά, πάνω από το 60% του Cl<sup>-</sup> που διέρχεται από το νεφρικό σπείραμα επαναρροφάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Μεταφέρεται, συνήθως, από τα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων, μαζί με κάθε Na<sup>+</sup> για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας<sup>(18)</sup>.

Αν και κατά κύριο λόγο τα ιόντα του Cl<sup>-</sup> μεταφέρονται παθητικά με διάχυση (Εικ. 4), σε ορισμένα τμήματα των ουροφόρων σωληναρίων, όπως στο παχύ τμήμα της αγκύλης του Henle και στο αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (Εικ. 5), το Cl<sup>-</sup> μεταφέρεται με δευτερογενή ενεργητική μεταφορά, με κατεύθυνση από τον αυλό του σωληναρίου προς το μεσοκυττάριο υγρό<sup>(18)</sup>.



**Εικόνα 4:** Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Το  $Na^+$  αρχικά μεταφέρεται παθητικά με διάχυση, από το σωληναριακό υγρό προς τα επιθηλιακά κύτταρα. Ακολουθούν κυρίως παθητικά το  $Cl^-$  και το  $H_2O$ . Στη συνέχεια το  $Na^+$  μεταφέρεται ενεργητικά στο μεσοκυττάριο υγρό και τον περισωληναριακό χώρο, ενώ ακολουθούν το  $Cl^-$  και το  $H_2O$ , λόγω χημικής και οσμωτικής βαθμιδωσης. Παράλληλα υπάρχει μία μικρή ανάστροφη παθητική διακίνηση των  $Na^+$  που διέρχονται από τον πλάγιο μεσοκυττάριο χώρο προς το ενδοσωληναριακό υγρό, μέσα από τις σφιχτές συνδέσεις, περιορίζοντας σημαντικά την πτώση της συγκέντρωσης  $Na^+$  στον ενδοσωληναριακό χώρο. Το  $Cl^-$  επαναρροφάται ακολουθώντας το  $Na^+$ . Ανάλογη είναι η μετακίνηση  $Cl^-$  και στο κατιόν (λεπτό) σκέλος της αγκύλης του Henle



**Εικόνα 5:** Άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Στο παχύ τμήμα της αγκύλης του Henle και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο το  $Na^+$  και το  $Cl^-$  εισέρχονται από τον σωληναριακό αυλό μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα, εξαιτίας ηλεκτροχημικής διαφοράς, με συμμεταφορά με τον  $Na^+-K^+-2Cl^-$ -συμμεταφορέα. Το  $Na^+$  εξέρχεται ενεργητικά στον μεσοκυττάριο χώρο, με τη βοήθεια της  $Na^+-K^+-ATPase$

Το σωληναριακό φορτίο του  $\text{Cl}^-$ , δηλαδή η ολική του ποσότητα που διηθείται από τη σπειραματική μεμβράνη προς τα σωληνάκια ανά λεπτό, υπολογίζεται περίπου στα 13 mEq/min. Η επαναρρόφηση των ιόντων  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{Cl}^-$  γίνεται ενεργητικά, κυρίως στο παχύ σκέλος της αγκύλης του Henle. Η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  στο σπειραματικό διήθημα υπολογίζεται στα 103 mEq/l, ενώ στο τελικό ούρο 134 mEq/l<sup>(18)</sup>.

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η ισορροπία αυτή διαταράσσεται λόγω της μετακίνησης  $\text{Cl}^-$  ενδοκυττάρια, όπου φυσιολογικά η συγκέντρωση είναι ελάχιστη, του περιορισμού λήψης χλωριούχου καλίου από την διατροφή (άναλος δίαιτα) και της ευρείας, χρόνιας χρήσης διουρητικών<sup>(19)</sup>. Τα τελευταία, με κυρίαρχα τα διουρητικά της αγκύλης, περιορίζουν τη σωληναριακή απόδοση  $\text{Cl}^-$  και την επαναρρόφησης του, ενώ η αυξημένη έκκριση αγγειοτενσίνης ενέχεται στη νεφρική διήθηση<sup>(20)</sup>.

## **2.4. Αποβολή χλωρίου στον ιδρώτα**

Στο υποδερματικό σπειροειδές τμήμα του ιδρωτοποιού αδένου παράγεται το πρωτογενές έκκριμα, του οποίου η σύσταση προσομοιάζει με εκείνη του πλάσματος, με τη διαφορά ότι δεν περιέχει τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$  είναι 104 mEq/l. Κατά τη διάρκεια, όμως, της ροής αυτού του διαλύματος στον εκφορητικό πόρο του αδένου, επαναρροφάται μεγάλο μέρος των ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$ . Ο ρυθμός της επαναρρόφησης εξαρτάται από το ρυθμό εφίδρωσης. Όταν ο ρυθμός εφίδρωσης είναι μικρός, το πρωτογενές έκκριμα διέρχεται από τον εκφορητικό πόρο με μικρή ταχύτητα, οπότε το σύνολο σχεδόν των ιόντων επαναρροφώνται και το τελικό έκκριμα περιέχει  $\text{Cl}^-$  σε πολύ μικρή συγκέντρωση (5 mEq/l). Αντίθετα, όταν οι ιδρωτοποιοί αδένες υφίστανται ισχυρή διέγερση από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το πρωτογενές έκκριμα παράγεται σε μεγάλες ποσότητες και διέρχεται του εκφορητικού πόρου ταχέως, οπότε η συγκέντρωση του αποβαλλόμενου  $\text{Cl}^-$  μπορεί να φτάσει τα 60 mEq/l. Έτσι, είναι δυνατό να αποβληθούν 1-2 lit ιδρώτα την ώρα και 15-30 gr NaCl το 24ωρο<sup>(1)</sup>.

## **3. Σημασία του χλωρίου στη ζωή**

### **3.1. Ο ρόλος του χλωρίου στη νευρική σύναψη**

Η ανατομική και λειτουργική μονάδα του κεντρικού νευρικού συστήμα-

τος είναι ο νευρώνας. Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης του σώματος αυτού διατηρείται από τη διαφορά συγκεντρώσεων του  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  και  $\text{Cl}^-$  μεταξύ των δύο όψεων της και υπολογίζεται στα  $-65 \text{ mV}$ . Η συγκέντρωση ιόντων  $\text{Na}^+$  είναι μεγαλύτερη στο εξωκυττάριο υγρό ( $142 \text{ mEq/l}$ ) και μικρότερη ενδοκυττάρια ( $14 \text{ mEq/l}$ ) στο σώμα του νευρώνα. Αντίθετα, το  $\text{K}^+$  είναι κυρίως ενδοκυττάριο κατιόν ( $120 \text{ mEq/l}$ ), με πολύ χαμηλή συγκέντρωση στον εξωκυττάριο χώρο ( $4,5 \text{ mEq/l}$ ), συνέπεια της λειτουργίας της  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPάσης}$ , με την οποία αντλούνται  $2\text{K}^+$  ενδοκυττάρια, σε ανταλλαγή  $3\text{Na}^+$ , που μεταφέρονται εξωκυττάρια. Η συγκέντρωση των  $\text{Cl}^-$  είναι υψηλή στο εξωκυττάριο υγρό ( $107 \text{ mEq/l}$ ), λόγω της λειτουργίας ασθενούς αντλίας και λόγω της διατήρησης δυναμικού  $-65 \text{ mV}$  στο εσωτερικό του νευρώνα ( $8 \text{ mEq/l}$ ), γεγονός που απωθεί ανιόντα  $\text{Cl}^-$  μέσα από τους πόρους, δεδομένου ότι στο εσωτερικό του κυττάρου υπάρχουν άλλα ανιόντα, όπως οι πρωτεΐνες, τα φωσφορικά κ.ά που δεν μπορούν να διαχυθούν διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης<sup>(1)</sup>.

Κατά τη διέγερση του νευρώνα, μετά την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστικής ουσίας στη σύναψη, αυξάνεται η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για τα  $\text{Na}^+$  και τελικά εισρέει  $\text{Na}^+$  ενδοκυττάρια, αυξάνοντας το δυναμικό ηρεμίας από  $-65$  στα  $-45 \text{ mV}$  (διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό). Όταν αυτό αυξηθεί σημαντικά, προκαλείται η εμφάνιση του δυναμικού ενέργειας, που άγεται προς την περιφέρεια, κατά μήκος του νευράξονα. Αντίθετα, κατά την αναστολή του νευρώνα (ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό), διανοίγονται οι διαύλους του  $\text{K}^+$  ή/και του  $\text{Cl}^-$ , αλλά όχι του  $\text{Na}^+$ , με αποτέλεσμα την διαφυγή προς τα έξω κατιόντων  $\text{K}^+$  και την ταυτόχρονη μετακίνηση ενδοκυττάρια ανιόντων  $\text{Cl}^-$ , συντελώντας στη μεγαλύτερη αρνητικοποίηση του δυναμικού της μεμβράνης ( $-70 \text{ mV}$ ) (υπερπόλωση)<sup>(1)</sup>.

Η έκκριση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) από το χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου εξαρτάται από την ενεργητική μεταφορά  $\text{Na}^+$  μέσα από τα επιθηλιακά κύτταρα, που καλύπτουν την εξωτερική επιφάνεια του πλέγματος. Τα  $\text{Na}^+$  παρασύρουν μεγάλες ποσότητες  $\text{Cl}^-$ , τα οποία έλκονται από το θετικό φορτίο των κατιόντων  $\text{Na}^+$ . Τα ιόντα αυτά αυξάνουν το ποσό των ωσμωτικών δραστικών ουσιών που περιέχονται μέσα στο ENY, με αποτέλεσμα τη σχεδόν άμεση ωσμωτική μετακίνηση ύδατος διαμέσου της μεμβράνης. Ανάλογα μετακινούνται γλυκόζη προς το ENY και  $\text{K}^+$  και  $\text{HCO}_3^-$  προς τα αιμοφόρα τριχοειδή. Συνέπεια των μετακινήσεων αυτών είναι το ENY να έχει ωσμωτικότητα παρόμοια με εκείνη του πλάσματος, η συγκέντρωση  $\text{Na}^+$



να είναι ίση με αυτή του πλάσματος, του  $\text{Cl}^-$  περίπου 15% μεγαλύτερη, ενώ του  $\text{K}^+$  40% και της γλυκόζης 30% μικρότερη από εκείνη του πλάσματος<sup>(1,11)</sup>.

### 3.2. Διαταραχές χλωρίου

Αν και ο ρόλος και η σημασία του  $\text{Cl}^-$  στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, της ωσμωτικότητας, της μυϊκής δραστηριότητας και της ανοσορρύθμισης είναι σημαντικός και η συχνότητα των διαπιστούμενων διαταραχών του, ειδικά στους βαριά πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ είναι υψηλή, συνήθως οι διαταραχές αυτές επισκιάζονται και υποδιαγιγνώσκονται εξαιτίας της συνύπαρξης άλλων ηλεκτρολυτών διαταραχών<sup>(7)</sup>. Παρατηρούνται, ωστόσο, σε ποσοστό περίπου 25%, με συχνότερη την υπερχλωραιμία (18%) και σπανιότερη την υποχλωραιμία (9%)<sup>(7)</sup>.

Η υπερχλωραιμία ( $\text{Cl}^-$  ορού υψηλότερο από 107 mEq/l) μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεγάλης απώλειας υγρών με ή χωρίς ταυτόχρονη αναπλήρωση με διαλύματα  $\text{Cl}^-$  (Εικ. 6). Στην αφυδάτωση η νεφρική απάντηση είναι ο περιορισμός της απώλειας ύδατος, με μείωση της διούρησης, λόγω αύξησης της επαναρόφησης ύδατος από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο,  $\text{Na}^+$  και  $\text{Cl}^-$ . Η υπερβολική χορήγηση διαλυμάτων  $\text{Cl}^-$ , επίσης, μπορεί να προκαλέσει ιατρογενή υπερχλωραιμία και τελικά υπερχλωραιμική οξέωση<sup>(21)</sup>. Σε οξεία, αυξημένη λήψη αλατούχων διαλυμάτων, όπως σε πνιγμό από θαλασσινό νερό (διάλυμα άλατος περίπου 3,5%), αδυνατεί ο νεφρός να εκκρίνει το σύνολο του φορτίου του  $\text{NaCl}$ . Η υπερχλωραιμία επιτείνεται λόγω των παρατηρούμενων διαρροιών. Κατά την ανάνηψη των ασθενών αυτών απαιτείται η εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου και του ρυθμού απωλειών ύδατος και ηλεκτρολυτών και η ανάλογη αντικατάστασή τους<sup>(22)</sup>.

Ανάλογα, σε επιθετική ανάνηψη με διάλυμα φυσιολογικού ορού ( $\text{NaCl}$  0,9%, 154 mEq/l), ειδικά σε υπογκαιμικούς, σηπτικούς ασθενείς, διαπιστώνεται μείωση των επιπέδων των  $\text{HCO}_3^-$  στον ορό, όσο αυξάνει η συγκέντρωση του  $\text{Cl}^-$ . Το γεγονός αυτό οφείλεται, τόσο στην αραίωση των  $\text{HCO}_3^-$  λόγω του χορηγούμενου όγκου, όσο και στη αυξημένη νεφρική αποβολή, λόγω της μειωμένης επαναρόφησης ως συνέπεια της αύξησης του ενδαγγειακού όγκου<sup>(23)</sup>. Άλλωστε, μελέτες έδειξαν ότι σε επιθετική ανάνηψη με διάλυμα  $\text{NaCl}$  σε υγιείς εθελοντές προκλήθηκε μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και της φλοιϊκής διήθησης<sup>(24)</sup>. Στη νεφροσωληνιακή οξέωση διαπιστώνεται πρωταρχικά αναστολή της επαναρόφησης  $\text{HCO}_3^-$  στο

εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, με συνέπεια την απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  και δευτερογενώς τη μικρότερη απώλεια  $\text{Cl}^-$ , λόγω μειωμένης επαναρρόφησης. Αυτό συνεπάγεται την μεγαλύτερη απώλεια  $\text{HCO}_3^-$  σε σχέση με το  $\text{Cl}^-$  και την πρόκληση υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης<sup>(24)</sup>.

Ψευδοϋπερχλωραιμία	Υπερτριγλυκεριδαιμία
	Πολλαπλό μυέλωμα
	Δηλητηρίαση από βρώμιο
	Δηλητηρίαση από ιώδιο
Υπερβολική χορήγηση χλωρίου	Ανάληψη με μεγάλους όγκους NaCl (154 mEq/l)
	Χορήγηση υπέρτονου NaCl
	Πνιγμός από θαλασσινό νερό
Απώλεια καθαρού ύδατος	Πυρετός
	Εφίδρωση
	Αδυναμία πρόσληψης νερού
	Άποιος διαβήτης
Απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών	Διάρροια
	Ωσμωτική διούρηση
Μεταβολική αλκάλωση	Διάρροια
	Νεφροσωληναριακή οξέωση
	Αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης
	Χρόνια νεφρική νόσος
	Χορήγηση χλωριούχου αμμωνίου
Χορήγηση υδροχλωρικής αργινίνης και λυσίνης	
Αναπνευστική αλκάλωση	

**Εικόνα 6:** Αίτια υπερχλωραιμίας ( $\text{Cl}^- > 107 \text{ mEq/L}$ )<sup>(18)</sup>

Παρόλο που η γαλακτική οξέωση σε σηπτικούς, βαριά πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ, φαίνεται να σχετίζεται με αντιφλεγμονώδη δράση, διαμέσου αναστολής της έκφρασης κυτοκινών και της δράσης του NF-κΒ<sup>(21)</sup>, η υπερχλωραιμική οξέωση φαίνεται να έχει προφλεγμονώδη επίδραση, εξαιτίας της απελευθέρωσης νιτρικού οξειδίου ( $\text{NO}$ )<sup>(25)</sup>, της αναστολής έκκρισης IL-6 και IL-10 και της μεταβολής της αναλογίας IL-6 προς IL-10 από 5:1 σε φυσιολογικό pH σε 55:1 στην οξέωση<sup>(21)</sup>. Επιπρόσθετα, η υπερχλωραιμική οξέωση σχετίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια, λόγω της μειωμένης συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας, της διαστολικής δυσλειτουργίας, της προδιάθεσης σε καρδιακή αρρυθμία, της αρτηριακής αγγειοδιαστολής, της επηρεασμένης ανταπόκρισης στις κατεχολαμίνες και των διαταραχών της ιστικής παροχής οξυγόνου<sup>(26)</sup>. Μάλιστα, έχει φανεί ότι η μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης σχετίζεται περισσότερο με την αύξηση της συγκέντρωσης του  $\text{Cl}^-$  στο πλάσμα από ότι με την ελάττωση του pH<sup>(27)</sup>. Η

υπερχλωραιμία, άλλωστε, φαίνεται να προκαλεί νεφρική αγγειοσύσπαση, μειώνοντας την πίεση διήθησης της φλοιώδους μοίρας του νεφρού και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), γεγονός που αποδίδεται στην αύξηση της απελευθέρωσης θρομβοξάνης, που δρα αγγειοσυσπαστικά στο απαγωγό αρτηριόλιο<sup>(28)</sup>, της αγγειοτενσίνης-II<sup>(29)</sup> και της IL-6<sup>(30)</sup>.

Επιπρόσθετα, η υπερχλωραιμία έχει συσχετιστεί με γαστρεντερικές διαταραχές. Πειραματικές μελέτες έδειξαν αύξηση της συχνότητας γαστροπάρεσης και εξέλκωσης του εντερικού βλεννογόνου<sup>(31)</sup>, ενώ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς εκδηλώνεται συχνότερα με γαστροπάρεση, ναυτία, επεισόδια εμέτων και διαταραχή της εντερικής διαπερατότητας<sup>(32)</sup>. Η επιθετική χορήγηση χλωριούχων διαλυμάτων έχει, επίσης, σχετιστεί με διαταραχές της πήξης και αυξημένη συχνότητα αιμορραγιών<sup>(33,34)</sup>. Τέλος, η υπερχλωραιμία κατά τη σήψη<sup>(35)</sup> και η ανάνηψη των βαριά πασχόντων με διάλυμα NaCl έχει σχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση, αυξημένη νοσηρότητα και μεγαλύτερη θνητότητα<sup>(36)</sup>. Ομοίως, η διεγχειρητική και μετεγχειρητική υπερχλωραιμία έχει σχετιστεί με μεταβολική οξέωση, παράταση του χειρουργικού χρόνου, μεγαλύτερο όγκο διεγχειρητικά χορηγούμενων κρυσταλλοειδών υγρών και τελικά υψηλότερη μετεγχειρητική θνητότητα<sup>(37)</sup>.

Η αντιμετώπιση της υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης περιλαμβάνει την διακοπή της απώλειας  $\text{HCO}_3^-$  και της παραγωγής HCl, την αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου και την εξωγενή χορήγηση  $\text{HCO}_3^-$  ή αναλόγων βάσεων (όπως τα κιτρικά)<sup>(18)</sup>.

Απώλεια από τον γαστρεντερικό σωλήνα <sup>(38)</sup>	Έμετοι
	Παραλυτικός ειλεός
	Αποφρακτικός ειλεός
	Απώλειες από -στομίες και συρίγγια
Αυξημένη πρόσληψη νατρίου	Χορήγηση διαλυμάτων διπτανθρακικού νατρίου
Απώλεια από τους νεφρούς	Κορτικοειδή
	Διουρητικά <sup>(39)</sup>
	Αντιρρόπηση χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης

**Εικόνα 7:** Αίτια Υποχλωραιμία ( $\text{Cl}^- < 98 \text{ mEq/L}$ )<sup>(7)</sup>

Οι υποχλωραιμικοί ασθενείς (Εικ. 7) παρουσιάζουν μεταβολική αλκάλωση και χειρότερη πρόγνωση<sup>(7)</sup>. Ο Hanberg και συν.<sup>(39)</sup> επιβεβαίωσαν ότι σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που λαμβάνουν διουρητικά της αγκύλης, η υποχλωραιμία και όχι η υπονατριαιμία ή η μεταβολική αλκάλω-

ση σχετίστηκε με υψηλότερη θνητότητα. Ανάλογα είναι τα συμπεράσματα και των Maaten και συν.<sup>(40)</sup>, που διαπίστωσαν μικρότερη επιβίωση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, υπό διουρητική αγωγή που παρουσίασαν πρωτοεμφανιζόμενη ή εμμένουσα υποχλωραιμία και δεν αντιμετωπίστηκε άμεσα. Ο Grodin και συν.<sup>(19)</sup> μελέτησαν ανάλογο πληθυσμό και επαλήθευσαν την αντίστροφη σχέση της υποχλωραιμίας με την έκβαση και την απάντηση των ασθενών αυτών στη διουρητική αγωγή. Φαίνεται ότι η υποχλωραιμία και όχι η υπονατρίαμία, καταστέλλει τη δράση της ρενίνης, επηρεάζοντας την αποτελεσματικότητα των διουρητικών της αγκύλης και επιδεινώνοντας την πρόγνωση<sup>(19)</sup>.

#### 4. Συμπεράσματα

Το Cl<sup>-</sup>, ως το κύριο εξωκυττάριο ανιόν, αποτελεί βασικό στοιχείο της ομοιοστασίας του ανθρώπινου οργανισμού. Οι διαταραχές της συγκέντρωσης του Cl<sup>-</sup>, ανεξάρτητα από την αιτία της, φαίνεται να σχετίζονται με κακή πρόγνωση των βαριά πασχόντων ασθενών. Η επιβλαβής επίδραση της υπερχλωραιμικής οξέωσης στη φλεγμονώδη απάντηση και στην αιμοδυναμική και ομοιοστατική ανταπόκριση οργάνων και συστημάτων, θα πρέπει να επαγρυπνά τους κλινικούς γιατρούς. Ο στενός έλεγχος των επιπέδων του Cl<sup>-</sup> και της οξεοβασικής ισορροπίας αφορά όλα τα επίπεδα της νοσηλείας, αρχής γενομένης του τμήματος επειγόντων περιστατικών ή ακόμη και κατά την προνοσοκομειακή ανάνηψη του ασθενούς. Η ανάνηψη του βαριά πάσχοντα με μη χλωριούχα κρυσταλλοειδή διαλύματα, φαίνεται πως βελτιώνει την έκβαση.

#### 5. Βιβλιογραφία

1. Guyton AC, Hall JE. Secretory functions of the alimentary tract. Textbook of Medical Physiology. 12<sup>th</sup> Edition. Elsevier, Saunders; 2010; p.p. 773-89.
2. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol 1983; 61(12): 1444-1461.
3. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. Crit Care 2010; 14(4): 226.doi: 10.1186/cc9052. Epub 2010 Jul 8.
4. Mallat J, Michel D, Salaun P, Thevenin D, Tronchon L. Defining

metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 2012; 30(3): 391-398.

5. Koch SM, Taylor RW. Chloride ion in intensive care medicine. *Crit Care Med* 1992; 20(2): 227-240.

6. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med* 2012; 23(3): 203-211.

7. Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, Morita K. The incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *Sci World J* 2012; 2012: 474185. doi: 10.1100/2012/474185. Epub 2012 Jun 4.

8. Funk GC, Doberer D, Heinze G, Madl C, Holzinger U, Schnee-weiss B. Changes of serum chloride and metabolic acid-base state in critical illness. *Anaesthesia* 2004; 59(11):1111-1115.

9. Puljak L, Kilic G. Emerging roles of chloride channels in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 404-413.

10. Veizis IE, Cotton CU. Role of kidney chloride channels in health and disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 770-777.

11. Tang YB, Zhou JG, Guan YY. Volume-regulated chloride channels and cerebralvascular remodelling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 238-242.

12. Powers F. The role of chloride in acid-base balance. *J Intraven Nurs* 1999; 22: 286-291.

13. Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecularbasis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 535-572.

14. Kiela PR, Ghishan FK. Ion transport in the intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 87-91.

15. Murek M, Kopic S, Geibel J. Evidence for intestinal chloride secretion. *Exp Physiol* 2010; 95: 471-478.

16. Alper SL, Sharma AK. The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 494-515.

17. DeValle J, Todisco A. Gastric secretion. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2003: 266-307. Yamada T. *Textbook of Gastroenterology*. vol 1.

18. Nagami TG. Hyperchloremia - Why and how. *Nefrologia* 2016; 36(4): 347-353.

19. Grodin JL, Sun JL, Anstrom KJ, et al. Implications of serum chloride homeostasis in acute heart failure (from ROSE-AHF). *Am J Cardiol* 2017; 119(1): 78-83.

20. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr, Levine TB, Cohn JN.

Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1385-1390.

21. Kellum JA. Metabolic acidosis in patients with sepsis: epiphenomenon or part of the pathophysiology? *Crit Care Resusc* 2004; 6(3): 197-203.

22. Ellis RJ. Severe hyponatremia from sea water ingestion during near-drowning in a hurricane. *West J Med* 1997; 167(6): 430-433.

23. Drummer C, Gerzer R, Heer M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262(5 Pt 2): F744-F754.

24. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256(1): 18-24.

25. Pedoto A, Caruso JE, Nandi J, et al. Acidosis stimulates nitric oxide production and lung damage in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2): 397-402.

26. Velissaris D, Karamouzos V, Ktenopoulos N, Pierrakos C, Karanikolas M. The use of sodium bicarbonate in the treatment of acidosis in sepsis: A literature update on a long term debate. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015: 605830.

27. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2004; 125(1): 243-248.

28. Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *Am J Physiol* 1989; 256(1 Pt 2): F152-F157.

29. Quilley CP, Lin YS, McGiff JC. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents. *Br J Pharmacol* 1993; 108(1): 106-110.

30. Zhou F, Peng ZY, Bishop JV, Cove ME, Singbartl K, Kellum JA. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis\*. *Crit Care Med* 2014; 42(4): e270-e278.

31. Tournadre JP, Allaouchiche B, Malbert CH, Chassard D. Metabolic acidosis and respiratory acidosis impair gastro-pyloric motility in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 2000; 90(1): 74-79

32. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, et al. The effects of balanced versus

saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001; 93(4): 811-816.

33. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007; 62(3): 636-639.

34. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 2001; 93(4): 817-822.

35. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009; 37(10): 2733-2739.

36. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* 2011; 26(2): 175-179.

37. Silva Junior JM, Neves EF, Santana TC, Ferreira UP, Marti YN, Silva JM. The importance of intraoperative hyperchloremia. *Rev Bras Anestesiol* 2009; 59(3): 304-313.

38. Maciel AT. Severe metabolic alkalosis due to the combination of unmeasured cations and hypochloreaemia in a patient with gastroparesia and frequent emesis. *BMJ Case Rep* 2009;2009. pii: bcr09.2008.1011.

39. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: Mechanistic insights. *Circ Heart Fail* 2016; 9(8).pii: e003180.

40. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, diuretic resistance, and outcome in patients with acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2016; 9(8). pii: e003109.

## Ερωτήσεις

### 1. Για το χλώριο ισχύει:

α) Το Cl<sup>-</sup> έχει μοριακό βάρος 45,5;

β) Αποτελεί το βασικό ενδοκυττάριο ανιόν του οργανισμού;

γ) Οι διαταραχές του διαγιγνώσκονται σπάνια στους ασθενείς της ΜΕΘ;

δ) Οι μεταβολές του Cl<sup>-</sup> ευθύνονται για το 22% των μεταβολικών διαταραχών στους βαρά πάσχοντες ασθενείς;

**2. Σύμφωνα με τη θεωρία του Stewart το pH εξαρτάται από όλα εκτός:**

- α) Από τη διαφορά των ισχυρών ιόντων;
- β) Τη συγκέντρωση των  $\text{HCO}_3^-$ ;
- γ) Τη μερική πίεση του  $\text{CO}_2$ ;
- δ) Τη συγκέντρωση των μη πτητικών ασθενών οξέων;

**3. Η μετακίνηση του  $\text{Cl}^-$  διαμέσου των βιολογικών μεμβρανών γίνεται:**

- α) Μέσω διαύλων  $\text{Cl}^-$ ;
- β) Μόνο με διάχυση;
- γ) Μόνο λόγω της πολικότητας της μεμβράνης;
- δ) Με ενεργητική μεταφορά, με ανταλλαγή με  $\text{Na}^+$ ;

**4. Για το ρόλο του γαστρεντερικού συστήματος στο μεταβολισμό του  $\text{Cl}^-$  ισχύουν όλα εκτός:**

- α) Το  $\text{Cl}^-$  απορροφάται μόνο στον στόμαχο, κατά την πέψη της τροφής;
- β) Η κύρια πηγή πρόσληψης  $\text{Cl}^-$  είναι το επιτραπέζιο άλας και το αλάτι των τροφών;
- γ) Στο γαστρικό οξύ εκκρίνεται ως  $\text{HCl}$ ;
- δ) Σε χρόνια γαστρίτιδα αναπτύσσεται αχλωρυδρία και δυσαπορρόφηση;

**5. Για το ρόλο του νεφρού στο μεταβολισμό του  $\text{Cl}^-$  ισχύουν τα εξής:**

- α) Τα επίπεδα του  $\text{Cl}^-$  ρυθμίζονται δευτερευόντως από τους νεφρούς και πρωταρχικά από το γαστρεντερικό;
- β) Φυσιολογικά πάνω από το 60% του διερχόμενου από το νεφρικό σπείραμα  $\text{Cl}^-$  επαναρροφάται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο με ενεργητική μεταφορά;
- γ) Το  $\text{Cl}^-$  ακολουθεί παθητικά τα  $\text{Na}^+$  στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο;
- δ) Στο παχύ τμήμα της αγκύλης το  $\text{Cl}^-$  εισέρχεται κυρίως με διάχυση;

**Απαντήσεις**

- 1. δ
- 2. γ
- 3. α
- 4. α
- 5. γ



Κλινικό φροντιστήριο: **Φυσιολογία της οξεοβασικής  
ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος**

Εισηγητής: **Κ. Μαυροματίδης**

# Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας - Ερμηνεία αερίων αίματος

**Κώστα Μαυροματίδη,**  
Δ/ντή Νεφρολογικού Τμήματος Κομοτηνής

## Περιεχόμενα

1. Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας
2. Περί αερίων αίματος και κυψελιδικού αερισμού
3. Ερμηνεία αερίων αίματος
  - 3.1. Μικτές διαταραχές
4. Βιβλιογραφία

## Κύρια σημεία

- Οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια
- Είμαστε δηλαδή αλκαλικά όντα στο σχεδιασμό μας, όμως στη λειτουργία είμαστε παραγωγοί οξέων
- Αν το pH παρεκκλίνει πολύ προς την όξινη ή την αλκαλική πλευρά, τα κύτταρα δηλητηριάζονται από τις δικές τους τοξίνες και τελικά πεθαίνουν
- Τα ρυθμιστικά διαλύματα αποτελούν την πρώτη γραμμή προστασίας του οργανισμού στις διακυμάνσεις του pH και δρουν μέσα σε κλάσματα του sec
- Οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό
- Πριν από κάθε παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας είναι απαραίτητο να γίνεται η δοκιμασία Allen
- Ο «αερισμός» προσδιορίζεται από την αποβολή του CO<sub>2</sub> από τον οργανισμό (εξαρτάται από το ρυθμό και το βάθος των αναπνοών)
- Η PaCO<sub>2</sub> είναι η μόνη που παρέχει πληροφορίες για τον αερισμό, την οξυγόνωση και την οξεοβασική ισορροπία
- Πολλαπλασιάζοντας τον FiO<sub>2</sub> x 5 λαμβάνεται η αναμενόμενη PaO<sub>2</sub> για την δεδομένη FiO<sub>2</sub>
- Η κλίση A-a δείχνει την κλίση που υπάρχει μεταξύ μερικής πίεσης O<sub>2</sub> στις κυψελίδες και στο αρτηριακό αίμα του πνεύμονα
- Ο λόγος PAO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> προσδιορίζει τη διαφορά μεταξύ της πίεσης του O<sub>2</sub> στις κυψελίδες και αυτής στο αρτηριακό αίμα (φ.τ. > 0,85 για οποιονδήποτε FiO<sub>2</sub>)
- Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> αποτελεί δείκτη υποξαιμίας και χρησιμοποιείται συχνά για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της πνευμονικής βλάβης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς
- Ο SaO<sub>2</sub> εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση του διαλυμένου O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) και είναι παράμετρος που εκτιμά την υποξία, αλλά δεν είναι ευαίσθητη

- Φυσιολογικά αέρια αίματος δεν ισοδυναμούν με φυσιολογικό άτομο, διότι πολλές φορές άτομα με μικτές διαταραχές μπορεί να μην παρουσιάζουν διαταραχές από τα αέρια

- Κάθε πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή πρέπει να εξετάζεται ως μία κατάσταση που προκαλείται από ειδική κλινική οντότητα ή νόσο και δεν πρέπει να θεωρείται ως μία απλή μεταβολή των παραμέτρων των αερίων του αίματος

- Πρέπει πάντοτε να γνωρίζουμε τα επίπεδα της αναμενόμενης αντιρρόπησης

- Η αντιρρόπηση δεν επαναφέρει ποτέ το pH στα φυσιολογικά επίπεδα

- Ο διαχωρισμός των οξέωσεων με βάση το χάσμα ανιόντων είναι ο καλύτερος κλινικός τρόπος ταξινόμησής τους

- Αν το χλώριο των ούρων είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα του  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  ο νεφρός οξινοποιεί

- Πολύ σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των μικτών οξεοβασικών διαταραχών παίζει το ιστορικό του ασθενούς, το οποίο συνήθως δείχνει την οξεοβασική διαταραχή που υπάρχει

- Σημαντική και καθοριστική στη διάγνωση των μικτών διαταραχών είναι και η εκτίμηση των χασμάτων

- Το φυσιολογικό pH σημαίνει δύο πράγματα, ότι δεν υπάρχει οξεοβασική διαταραχή ή ότι υπάρχει μικτή

## 1. Φυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας

Οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια. Οξέα καθημερινής ή ευρείας χρήσης είναι το οξικό οξύ (ξύδι), το κιτρικό οξύ (λεμόνια, λάιμ και πορτοκάλια), το θειικό οξύ (που χρησιμοποιείται στην παραγωγή λιπασμάτων, χάλυβα, χρωμάτων και πλαστικών, μπαταριών αυτοκινήτων) κ.ά. Βάσεις (αλκάλια) καθημερινής χρήσης είναι η αμμωνία (βρίσκεται στα σαπούνια και πολλά άλλα προϊόντα καθαριότητας, όπου τα ιόντα  $\text{OH}^-$  αλληλεπιδρούν έντονα με ορισμένες ουσίες, όπως με ρύπους και το λίπος), τα καθαριστικά φούρνων κ.ά.

Με βάση το διαιτολόγιο του σύγχρονου ανθρώπου ο κυτταρικός μεταβολισμός συμβάλλει στη συνεχή παραγωγή οξέων ( $\text{H}^+$ ). Έτσι ο οργανισμός παρά το ότι συνεχώς παράγει και προσπαθεί να απαλλαγεί από τα οξέα, τελικά λειτουργεί σε αλκαλικό περιβάλλον ( $\text{pH}=7,37-7,43$ ). Είμαστε δηλαδή αλκαλικά όντα στο σχεδιασμό μας, όμως στη λειτουργία είμαστε παραγωγοί οξέων. Τελικά παράγονται το 24ωρο 22.200 mEq πτητικών οξέων ( $\text{CO}_2$ ), τα οποία αποβάλλονται δια των πνευμόνων και 1-1,5 mEq  $\text{H}^+/\text{kg-BΣ}/24\omega\text{ρο}$  μη πτητικών οξέων, τα οποία αποβάλλονται δια των νεφρών. Ωστόσο πρέπει να υπογραμμιστεί ότι παράγονται καθημερινά τεράστιες ακόμη ποσότητες  $\text{H}^+$ , οι οποίες επαναχρησιμοποιούνται σε διάφορες χη-

μικές αντιδράσεις και δεν υπάρχει λόγος αποβολής τους, όπως το γαλακτικό (1.500 mEq/24ωρο), η ADP (80.000 mEq/24ωρο), το ATP (120.000 mEq/24ωρο) και στα μιτοχόνδρια (360.000 mEq/24ωρο).

Όσο αφορά τα πτητικά οξέα προέρχονται από την πλήρη οξείδωση των υδατανθράκων και των λιπών, ενώ τα μη πτητικά από τον καταβολισμό των λευκωμάτων (αμινοξέα που περιέχουν θείο, όπως η κυστεΐνη, η κυστίνη και η μεθειονίνη που αποδίδουν  $H_2SO_4$ ), τον καταβολισμό φωσφολιπιδίων (που αποδίδουν  $H_3PO_4$ ), τον αναερόβιο μεταβολισμό των υδατανθράκων (που αποδίδει γαλακτικό οξύ) και την β-οξείδωση των λιπών που διαπιστώνεται σε ένδεια ινσουλίνης (που αποδίδει κετονικά σώματα). Αντίστοιχα πηγές υδροξυλίων είναι οι αλκαλικές τροφές, όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, τα οποία μεταβολιζόμενα αποδίδουν κιτρικό (το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs ή αποβάλλεται στα ούρα), όπως και α-κετογλουταρικό (το οποίο επίσης αποβάλλεται στα ούρα). Με τον τρόπο αυτό αποβάλλονται στα ούρα τα 2/3 των προσλαμβανόμενων αλκάλων.

Επειδή η οξύτητα του οργανισμού καθορίζεται από απειροελάχιστες ποσότητες  $H^+$  (0,000040 mEq) και επειδή ήταν δύσκολο στην κλινική πράξη να υπάρχει συνεννόηση με τόσο μικρούς αριθμούς, εισήχθη ο όρος του pH. Το pH λοιπόν είναι ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των  $H^+$  σε mEq/L ή mmol/L.

**Όρος του pH** Επειδή όσο αυξάνει το pH μειώνονται τα  $H^+$  του αίματος (Εικ. 1) για αποφυγή λαθών κατά τη συζήτηση της οξεοβασικής ισορροπίας είναι ασφαλές να αποφεύγονται οι όροι «αύξηση» ή «μείωση», αλλά να χρησιμοποιούνται οι όροι «πιο όξινο» και «πιο αλκαλικό». Και βέβαια το όριο του θανατηφόρου pH δεν είναι το 7,8 διότι όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στην εικόνα 2 ο ασθενής είχε  $pH > 7,8$  και επέζησε (Εικ. 2)

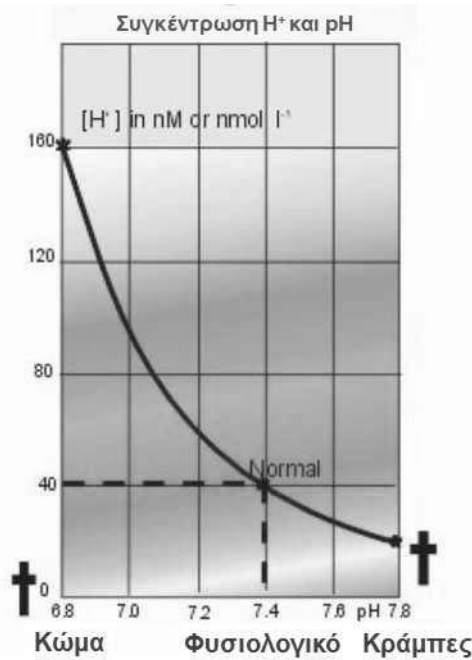
pH	[H <sup>+</sup> ]
7,80	16
7,70	20
7,60	26
7,50	32
7,40	40
7,30	50
7,20	63
7,10	80
7,00	100
6,90	125
6,80	160

**Εικόνα 1:** Σχέση pH και συγκέντρωσης  $H^+$

Instrumentation Laboratory			PATIENT SAMPLE REPORT		
Status: ACCEPTED 26/09/2013 06:30:16 Sample Type: Arterial Sample No.: 26 Patient: NEXMET Sex: U Instrument: GEM 3000 S/N: 22861			PATIENT SAMPLE REPORT (DUPLICATE) COMOTHNHNS - GEN - NOS - 40N - TEXN - NEFROY Status: ACCEPTED 17/08/2007 13:45:51 Sample Type: Arterial Sample No.: 43 Patient: NEXMET Sex: U Instrument: GEM 3000 S/N: 14041		
Measured (37.0C)			Measured (37.0C)		
pH	7.80		pH	7.74	
pCO2	47	mmHg	pCO2	18	mmHg
pO2	69	mmHg	pO2	80	mmHg
Na+	125	mmol/L	Na+	125	mmol/L
K+	2.4	mmol/L	K+	4.4	mmol/L
Ca++	0.66	mmol/L	Ca++	1.18	mmol/L
Glu	97	mg/dL	Glu	185	mg/dL
Lac	4.1	mmol/L	Lac	0.6	mmol/L
Hct	49	%	Hct	55	%
Derived Parameters			Derived Parameters		
Ca++(7.4)	1.36	mmol/L	Ca++(7.4)	1.36	mmol/L
HCO3-	24.4	mmol/L	HCO3-	24.4	mmol/L
HCO3std	31.2	mmol/L	HCO3std	31.2	mmol/L
TCO2	25.0	mmol/L	TCO2	25.0	mmol/L
BEecf	5.1	mmol/L	BEecf	5.1	mmol/L
BE(B)	8.0	mmol/L	BE(B)	8.0	mmol/L
SO2c	98	%	SO2c	98	%
THbc	15.2	g/dL	THbc	17.1	g/dL
?A-aDO2			?A-aDO2		
?pA02			?pA02		
?paO2/pA02			?paO2/pA02		
?R1			?R1		
†=Outside critical limit #=Outside ref. range ?=Review			†=Outside critical limit #=Outside ref. range ?=Review		

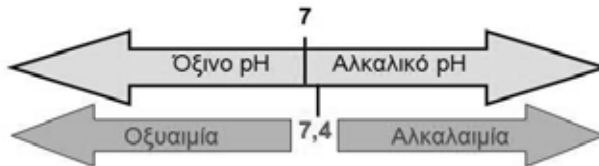
**Εικόνα 2:** Αέρια αίματος ασθενούς που λάμβανε σόδες και παράλληλα έκανε εμέτους εξαιτίας πυλωρικής στένωση (αριστερά) και αιμοκαθαιρόμενη σε πανικό κατά το τέλος της συνεδρίας (δεξιά) με αναπνευστική αλκάλωση

Ένα άλλο θέμα που επίσης προέκυψε από τη χρήση του pH είναι ότι η μεταβολή του από 7,4 σε 7,5 ενώ αντιστοιχεί σε μεταβολή των  $H^+$  κατά 10 nEq/L (25%), αυτό δεν γίνεται εύκολα εμφανές από την κατά 0,1 μεταβολή του pH. Κατά αντιστοιχία η μεταβολή του ουρικού του ορού από 7,3 στα 7,4 mg% αντιστοιχεί σε μεταβολή μόνο κατά 1,4%. Ακόμη, το pH δεν υπογραμμίζει με σαφήνεια το γεγονός ότι ο οργανισμός είναι πιο ευαίσθητος στην αλκαλαιμία (Εικ. 3). Φαίνεται χαρακτηριστικά ότι για να φτάσει κανείς στη θανατηφόρα αλκαλαιμία ( $pH > 7,8$ ) πρέπει να μειωθούν τα  $H^+$  κατά 24 nEq, ενώ για να φτάσει σε θανατηφόρα οξυαιμία ( $pH < 6,8$ ) πρέπει να  $H^+$  να αυξηθούν κατά 120 nEq.



**Εικόνα 3:** Φαίνεται ότι η απόσταση του φυσιολογικού pH από το θανατηφόρο είναι πολύ μικρή για την βαριά αλκάλωση (περίπου 24 nEq) και αρκετά μεγάλη για τη βαριά οξέωση (περίπου 120 nEq)

Τέλος σύγχυση προκαλεί στην ερμηνεία των αερίων αίματος, το γεγονός ότι το ουδέτερο pH δεν συμπίπτει με το πραγματικά ουδέτερο, που είναι το 7. Έτσι ενώ ουδέτερο είναι το pH=7,4 (που βρίσκεται στην αλκαλική πλευρά), μία τιμή λ.χ. ίση με 7,2 που επίσης βρίσκεται στην αλκαλική πλευρά αντιστοιχεί στην πράξη σε οξυαιμία (Εικ. 4).

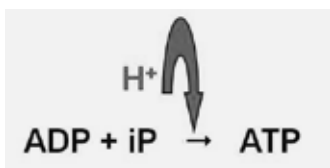


**Εικόνα 4:** Φαίνεται ότι το φυσιολογικό ουδέτερο pH που είναι το 7, δεν αντιστοιχεί στο ουδέτερο pH του αίματος που είναι το 7,4

Παρόλα όμως όσα αναφέρθηκαν, το pH αποτελεί τον παραδοσιακό τρόπο έκφρασης της δραστηριότητας των H<sup>+</sup> που παραμένει και σήμερα σε χρήση.

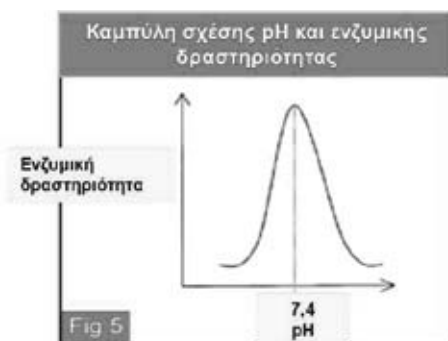
**Σημασία του pH** Αν το pH παρεκκλίνει πολύ προς την όξινη ή την αλκαλική πλευρά, τα κύτταρα δηλητηριάζονται από τις δικές τους τοξίνες και τελικά πεθαίνουν. Έτσι κάθε κύτταρο έχει τη δική του αντλία  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ , η οποία ρυθμίζει την ποσότητα  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  που θα περιέχει (για τη λειτουργία της αντλίας αυτής καταναλώνεται το 25% της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας). Λειτουργίες που είναι βασικές για την επιβίωση, όπως αυτή της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ άσης των ερυθρών αδρανοποιούνται σε οξέωση.

Η σημαντικότερη ωστόσο λειτουργία των  $\text{H}^+$  είναι η παραγωγή (γένεση) στα κύτταρα ATP (ενέργειας), που τα επιτρέπει να υφίστανται (Εικ. 6).



**Εικόνα 6:** Σχέση  $\text{H}^+$  και ATP

Όσο αφορά τα λευκώματα περιέχουν στη δομή τους πολλές αρνητικά φορτισμένες ρίζες, οπότε η μεταβολή του pH μπορεί να μεταβάλλει το βαθμό ιονισμού τους, γεγονός που σχετίζεται με την τρισδιάστατη μορφή τους και φυσικά με τον τρόπο αυτό μπορεί να αλλάξει η λειτουργία τους. Τονίζεται επίσης ότι πολλές λευκωματούχες ουσίες είναι μεταφορείς ουσιών διαμέσου των μεμβρανών. Εξάλλου και τα ένζυμα (που είναι λευκώματα), ασκούν μεγάλο αριθμό λειτουργιών στον οργανισμό, με αποτέλεσμα μεταβολές του pH να έχουν σημαντικές επιπτώσεις, αφού η μέγιστη απόδοσή τους διαπιστώνεται μέσα σ' ένα πολύ στενό εύρος pH, οπότε κάθε μεταβολή του μεταβάλλει και την απόδοσή τους (Εικ. 7).



**Εικόνα 7:** Η μέγιστη δράση του κάθε ενζύμου επιτυγχάνεται σε  $\text{pH}=7,4$

**Απάντηση του οργανισμού στις μεταβολές του pH** Όμως ποια είναι η απάντηση του οργανισμού σε κάθε μεταβολή του pH; Είναι μία προσπάθεια να το επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα με τρεις διαφορετικούς προστατευτικούς μηχανισμούς:

- με τα ρυθμιστικά συστήματα-διαλύματα,
- με τους πνεύμονες (αναπνευστικό) και
- με τους νεφρούς (μεταβολικό).

Τα ρυθμιστικά διαλύματα είναι υπεύθυνα για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό. Αποτελούν την πρώτη γραμμή προστασίας του στις διακυμάνσεις του pH και δρουν μέσα σε κλάσματα του sec. Είναι ικανά να απελευθερώσουν ή να προσλάβουν  $H^+$  και από τη δράση τους αποτρέπονται οι σημαντικές μεταβολές του pH. Με λίγα λόγια τα ρυθμιστικά συστήματα προστατεύουν από τις αιφνίδιες μεταβολές της οξύτητας και λειτουργούν με στόχο την ελαχιστοποίηση της μεταβολής του pH. Φυσικά δεν απαλλάσσουν τον οργανισμό από τα εξουδετερούμενα οξέα ή βάσεις, απλά εμποδίζουν προσωρινά την επίδρασή τους στο pH.

Η άμεσα διαθέσιμη αλκαλική παρακαταθήκη του οργανισμού είναι περίπου 15 mEq/kgΣΒ ή 1.200 mEq και αρκεί για την εξουδετέρωση του ημερήσιου φορτίου οξέων (κανονικής δίαιτας) για 10-12 ημέρες. Υπάρχουν όμως και τα οστά, τα οποία έχουν πολύ μεγαλύτερες δυνατότητες (το  $CaCO_3$  αποτελεί το ρυθμιστικό σύστημα που υπάρχει σε πολύ μεγάλες ποσότητες στα οστά [35.000 mEq]).

Ειδικότερα τα ρυθμιστικά διαλύματα είναι:

- των φωσφορικών ( $Pi$ ),
- των λευκωμάτων (Hb, λευκώματα ορού, αμινοξέα),
- των διπτανθρακικών και
- των οστών.

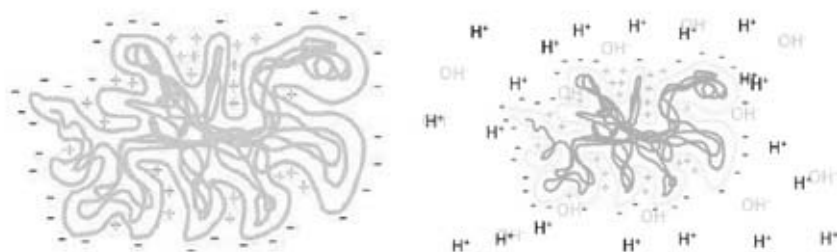
Τόσο ενδοκυτάρια, όσο και εξωκυτάρια βρίσκονται τα διπτανθρακικά, ο φωσφόρος και τα λευκώματα, ενώ φωσφόρος βρίσκεται και στα ούρα (αυτός είναι υπεύθυνος για την αποβολή της πιπλοποιήσιμης οξύτητας).

Το ρυθμιστικό σύστημα των λευκωμάτων όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει στον ενδοκυττάριο και στον εξωκυττάριο χώρο (είναι 6 φορές λιγότερο αποτελεσματικό από την αιμοσφαιρίνη, λόγω 2πλάσιας ποσότητάς της και 3πλάσιου αριθμού ιστιδίνης/μόριο της τελευταίας). Η αιμοσφαιρίνη είναι με διαφορά η σημαντικότερη πρωτεϊνική ρυθμιστική ουσία. Εξουδετερώνει



τα  $H^+$  που προέρχονται από το μεταβολισμό (παραγόμενο  $CO_2$ ) μόνο στο πλάσμα. Αυτή όταν απελευθερώνει  $O_2$  δημιουργείται μεγάλη συγγένεια για τα  $H^+$  (στους ιστούς και η σύνδεση αυτή δεν επιτρέπει τη μεταβολή του pH του αίματος), ενώ στους πνεύμονες αυξάνει η συγγένεια με το  $O_2$  και μειώνεται με τα  $H^+$ , οπότε τα τελευταία αποβάλλονται υπό τη μορφή  $CO_2$ .

Όσο αφορά τις πρωτεΐνες είναι πολύ μεγάλα, σύμπλοκα μόρια σε σύγκριση με το μέγεθος και τη δομή των οξέων και των βάσεων. Περιβάλλονται από μεγάλο αριθμό αρνητικά φορτισμένων σημείων στην εξωτερική τους επιφάνεια και από πολυάριθμα θετικά φορτισμένα σημεία σε εσοχές του μορίου τους (Εικ. 8).



**Εικόνα 8:** Θέσεις σύνδεσης των  $H^+$  και  $OH^-$  στα μόρια λευκώματος που δρα ως ρυθμιστικό διάλυμα

Έτσι τα λευκώματα φαίνεται ότι μπορούν και αντιδρούν ακαριαία, τόσο με οξέα, όσο και με βάσεις (επαμφοτερίζοντα μόρια), καθιστάμενες το ισχυρότερο ρυθμιστικό σύστημα του οργανισμού και αποτελούν το 75% της ρυθμιστικής του ικανότητας.

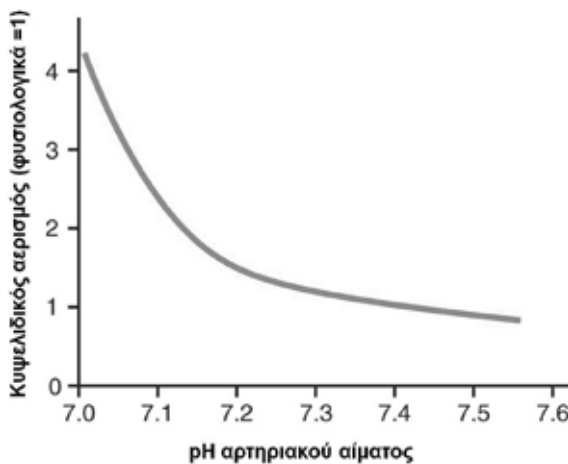
Το ρυθμιστικό διάλυμα των  $HCO_3^-$  είναι το σημαντικότερο όλων, διότι:

- βρίσκεται σε αφθονία (στο αίμα 24 mEq/L) και
- μπορεί και ρυθμίζεται η συγκέντρωση και των δύο συστατικών του από τους πνεύμονες (ανθρακικό οξύ ή  $CO_2$ ), δηλαδή είναι ένα ανοικτό σύστημα και τους νεφρούς (διπτανθρακικά).

Τα οστά «καταβολίζονται» και παρέχουν ρυθμιστικά διαλύματα, ικανά να εξουδετερώσουν οξέα στον εξωκυττάριο χώρο. Περιέχουν το 80% του  $CO_2$  του οργανισμού, το οποίο βρίσκεται σ' αυτά υπό μορφή  $HCO_3^-$  (διαλυμένο στο  $H_2O$  τους και απελευθερώνεται άμεσα) και  $CO_3^{2-}$  (υπάρχει στους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη και απελευθερώνεται βραδύτερα). Τα οστά αποδίδουν  $HCO_3^-$  με ιοντική ανταλλαγή (ανταλλάσσουν  $H^+$  με  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  απελευθερώνοντας  $HCO_3^-$ ) βασικά σε οξεία οξέωση και με διάλυση

των κρυστάλλων (φυσικοχημικά και οστεοκλαστικά) σε χρόνια οξέωση.

Όμως τα ρυθμιστικά διαλύματα ενώ έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν με τα πλεονάζοντα οξέα ή βάσεις, δεν μπορούν να τα απομακρύνουν από τον οργανισμό. Αυτό επιτυγχάνεται μόνο με τους νεφρούς και τους πνεύμονες. Ειδικότερα οι πνεύμονες είναι επιφορτισμένοι να αποβάλλουν τις τεράστιες ποσότητες  $\text{CO}_2$  που παράγονται καθημερινά (22.200 mEq/24ωρο), γεγονός που το επιτυγχάνουν, φτάνοντας στο μέγιστο της απόδοσής τους ως αντιρροπιστικά όργανα μετά από 12-24 ώρες. Έτσι μεταβολή του pH μεταβάλλει τον κυψελιδικό αερισμό, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (Εικ. 9). Ειδικότερα η αύξηση του  $\text{CO}_2$  αυξάνει τον αερισμό, με αποτέλεσμα την αποβολή του.



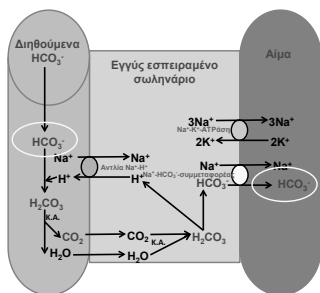
**Εικόνα 9:** Σχέση pH και κυψελιδικού αερισμού

Αντίστοιχα και οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την εξουδετέρωση ποσότητας οξέος ή βάσης που προστίθεται στον οργανισμό. Αποτελούν τον ισχυρότερο ρυθμιστή της οξεοβασικής ισορροπίας αν και αρχίζει η δράση τους μέσα σε ώρες από την ύπαρξη οξέωσης και ολοκληρώνεται η απάντησή τους μέσα σε 3-5 ημέρες (τότε μεγιστοποιείται η δράση της γλουταμινάσης). Η συμβολή τους στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας οφείλεται:

- στην επαναρρόφηση διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$ ,
- στην έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας και
- στην έκκριση  $\text{NH}_3$ .

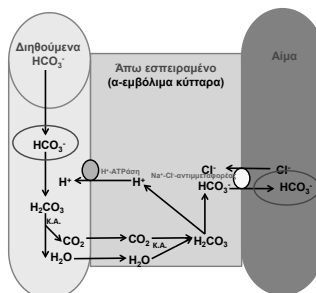
Η επαναρρόφηση των  $\text{HCO}_3^-$  κυρίως γίνεται στα εγγύς σωληνάρια, αλλά και στα άπω (Εικ. 10).

**Επαναρρόφηση διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$**   
(εγγύς σωληνάριο)



105

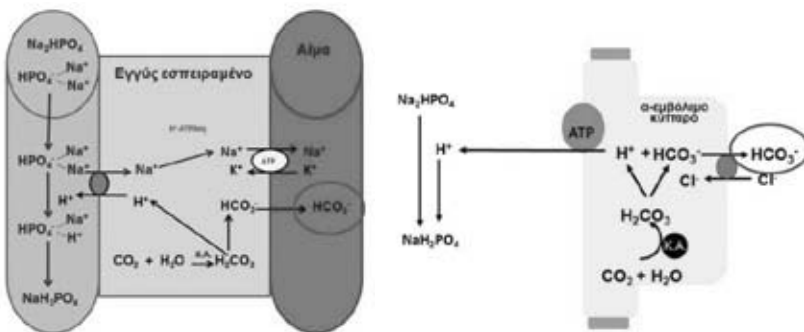
**Επαναρρόφηση διηθούμενων  $\text{HCO}_3^-$**   
(άπω σωληνάριο)



106

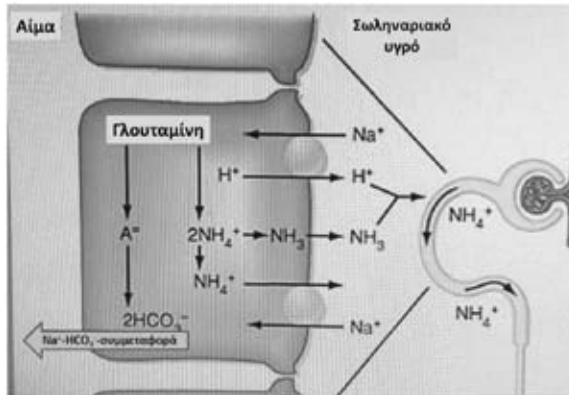
**Εικόνα 10:** Επαναρρόφηση  $\text{HCO}_3^-$  στα εγγύς και στα άπω σωληναριακά κύτταρα

Όμως και η τιτλοποιήσιμη οξύτητα εκκρίνεται, τόσο στα εγγύς, όσο και στα άπω σωληναριακά κύτταρα (Εικ. 11).



**Εικόνα 11:** Έκκριση τιτλοποιήσιμης οξύτητας στα εγγύς και στα άπω σωληναριακά κύτταρα

Όσο αφορά την έκκριση της  $\text{NH}_3$ , αυτή παράγεται αρχικά από τα σωληναριακά κύτταρα (κυρίως τα εγγύς) από την γλουταμίνη (με τη βοήθεια της γλουταμινάσης) (Εικ. 12). Ο λόγος που οι νεφροί ολοκληρώνουν την απάντησή τους σ' ένα φορτίο οξέος σε 3-5 ημέρες είναι ότι τότε φτάνει στο μέγιστο της δράσης της η γλουταμινάση.



**Εικόνα 12:** Μεταβολισμός γλουταμίνης στα σωληναριακά κύτταρα

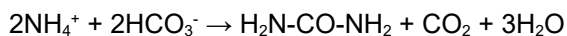
Τελικά το καθοριστικό όργανο ρύθμισης της οξεοβασικής ισορροπίας είναι οι νεφροί, αφού μόνο αυτοί:

- μπορούν να απαλλάξουν τον οργανισμό από τα μεταβολικά οξέα και
- είναι ικανοί να αντιμετωπίσουν ικανοποιητικά την αλκάλωση (αλλιώς θα έπρεπε να σταματήσουμε να αναπνέουμε).

Το ήπαρ ως μεταβολικά ενεργό όργανο συμμετέχει επίσης στην οξεοβασική ισορροπία, αφού μπορεί να παράγει ή να καταναλώνει  $H^+$ . Αυτό φαίνεται από τα παρακάτω:

- παράγει  $CO_2$  από την πλήρη οξείδωση υδατανθράκων και λιπών,
- μεταβολίζει οργανικά οξέα (γαλακτικό, κετοξέα, αμινοξέα) καταναλώνοντας  $H^+$ ,
- μεταβολίζει το  $NH_4^+$  και
- παράγει πρωτεΐνες (λευκωματίνη) και ουρικό (που είναι εξωκυτάρια ρυθμιστικά διαλύματα).

Καθημερινά λοιπόν από το μεταβολισμό των ουδέτερων αμινοξέων παράγονται στο ήπαρ περίπου 1.000 mEq  $HCO_3^-$  και 1.000 mEq  $NH_4^+$ , τα περισσότερα από τα οποία αδρανοποιούνται κατά την παραγωγή ουρίας με την αντίδραση:



## 2. Περί αερίων αίματος και κυψελιδικού αερισμού

Πριν από κάθε παρακέντηση της κερκιδικής αρτηρίας είναι απαραίτητο

να γίνεται η δοκιμασία Allen (Εικ. 13). Κατ' αυτή ελέγχεται η ακεραιότητα, τόσο της ωλενίου, όσο και της κερκιδικής αρτηρίας, έτσι ώστε να μην υπάρχει πρόβλημα ισχαιμίας σε περίπτωση σπασμού της προς παρακέντηση αρτηρίας.



**Εικόνα 13:** Δοκιμασία Allen

Η μη διαπίστωση αυτόματης επιστροφής αίματος στη σύριγγα ή έλ-λειψη σφύξεων κατά το γέμισμά της, όπως και οι μη συμβατές τιμές σε σχέση με την κλινική εικόνα (χαμηλή  $PaO_2$  και ελαφρά ψηλότερη  $PaCO_2$ ,  $SrO_2$  υψηλότερος από  $SaO_2$ ), υποδηλώνουν ότι το δείγμα είναι φλεβικό. Παράγοντες επίσης που προκαλούν μεταβολή των αποτελεσμάτων δειγμάτων αερίων αίματος είναι οι φυσαλίδες αέρα στο δείγμα (αυξάνουν την  $PaO_2$ ) και η καθυστέρηση εξέτασης του δείγματος (σε πάγο όχι  $>60$  min, χωρίς πάγο όχι  $>10$  min), διότι αυξάνεται η περιεκτικότητα σε γαλακτικά και μειώνεται το pH, αλλά επίσης μεταβάλλονται η  $PaO_2$ , η  $PaCO_2$  και η γλυκόζη του αίματος, επειδή συνεχίζεται ο μεταβολισμός των κυττάρων.

Από τα δείγματα αερίων αίματος λαμβάνονται πληροφορίες για την οξεοβασική κατάσταση του ασθενούς (pH,  $PaCO_2$ ,  $HCO_3^-$ ), αλλά και για τον αερισμό του ( $PaO_2$ ,  $SaO_2$ ). Όμως για τη σωστή ερμηνεία των αερίων αίμα-

τος χρειάζονται εκτός από τα αποτελέσματα του δείγματος των αερίων και:

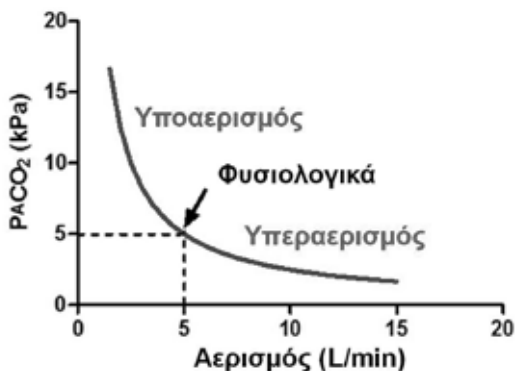
- πληροφορίες σχετικές με το περιβάλλον του ασθενούς ( $\text{FiO}_2$ , βαρομετρική πίεση),
- άλλα εργαστηριακά (προηγούμενα αέρια αίματος, ακτινογραφία θώρακα, λειτουργικά test πνεύμονα, αιμοσφαιρίνη),
- ο αριθμός αναπνοών/min και άλλα ζωτικά σημεία και ο βαθμός της αναπνευστικής προσπάθειας,
- η νοητική κατάσταση του ασθενούς και
- η κατάσταση της ιστικής αιμάτωσης.

Ο «αερισμός» προσδιορίζεται από την αποβολή του  $\text{CO}_2$  από τον οργανισμό (εξαρτάται από το ρυθμό και το βάθος των αναπνοών). Αρχικά πρέπει να είναι γνωστό ότι ο εισπνεόμενος αέρας περιέχει 21%  $\text{O}_2$ , 78% άζωτο και 0%  $\text{CO}_2$ , ενώ ο εκπνεόμενος 17%  $\text{O}_2$ , 78% άζωτο και 4%  $\text{CO}_2$ .

$\text{PaCO}_2$  Κάθε συζήτηση για την ανταλλαγή των αερίων και τα αέρια του αρτηριακού αίματος, πρέπει να αρχίζει από την  $\text{PaCO}_2$ . Όμως η  $\text{PaCO}_2$  δεν παρέχει πληροφορίες για την κλινική εικόνα (δεν υπάρχει καμία συσχέτιση επιπέδων  $\text{PaCO}_2$  και κλινικής εικόνας). Οποιοσδήποτε συνδυασμός συχνότητας αναπνοών, βάθους και αναπνευστικής προσπάθειας μπορεί να σχετίζεται με οποιαδήποτε τιμή  $\text{PaCO}_2$  Και η  $\text{PaCO}_2$  είναι η μόνη που παρέχει πληροφορίες:

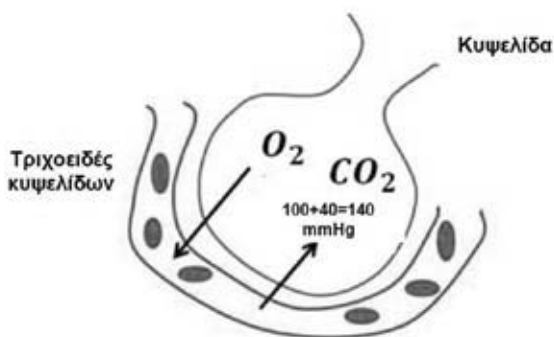
- για τον αερισμό,
- την οξυγόνωση και
- την οξεοβασική ισορροπία.

Έτσι η υψηλή  $\text{PaCO}_2$  (>45 mmHg) υποδηλώνει την ύπαρξη κυψελιδικού υποαερισμού, ενώ η χαμηλή  $\text{PaCO}_2$  (<35 mmHg) υποδηλώνει κυψελιδικό υπεραερισμό. Μάλιστα σε άτομο που ήταν πριν φυσιολογικό, μία αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά >5 mmHg παριστάνει την οξεία υπερκαπνία, ενώ σε άτομο με χρόνια υπερκαπνία μία αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  κατά πάνω από 5 mmHg από τα προηγούμενα σταθερά επίπεδα, παριστάνει την οξεία επί χρόνιας (υπερκαπνική) αναπνευστική ανεπάρκεια. Τελικά υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ αερισμού και  $\text{PaCO}_2$ . Διπλασιασμός της  $\text{PaCO}_2$  υποδηλώνει μείωση κατά 50% του φυσιολογικού αερισμού που είναι απαραίτητος για την αποβολή του  $\text{CO}_2$  και αντίθετα μείωση κατά 50% της  $\text{PaCO}_2$  υποδηλώνει διπλασιασμό του φυσιολογικού αερισμού (Εικ. 14).



**Εικόνα 14:** Σχέση αερισμού και  $PaCO_2$

Μία άλλη παράμετρος που πρέπει να τονιστεί είναι ότι μέσα στην κυψελίδα το άθροισμα των μερικών πιέσεων του  $O_2$  και του  $CO_2$  είναι σταθερό, γεγονός που σημαίνει ότι η αύξηση της  $PaCO_2$  συνοδεύεται υποχρεωτικά από υποξαιμία σε ασθενείς που αναπνέουν σε αέρα δωματίου (Εικ. 15). Μάλιστα υψηλή  $PaCO_2$  μπορεί να οδηγήσει σε ασύμβατη με τη ζωή  $PaO_2$ . Ειδικότερα αν η  $PaCO_2$  μειωθεί κατά 1 mmHg, η  $PaO_2$  αυξάνει περίπου κατά 1-1,2 mmHg.



**Εικόνα 15:** Φαίνεται η σχέση της  $PAO_2$  της  $PACO_2$  (συνολικό άθροισμα πιέσεων=140 mmHg) ( $PAO_2$  και  $PACO_2$  οι μερικές πιέσεις των αερίων αυτών στις κυψελίδες)

Η υπερκαπνία επίσης αποτελεί απειλή για τον ασθενή διότι:

- μία αύξηση της  $PaCO_2$  μειώνει την  $PAO_2$  [ $PAO_2 = (P_B - P_{H_2O}) \times FiO_2 - 1,2 \times PaCO_2$ ] και
- μία αύξηση της  $PaCO_2$  μειώνει το pH ( $pH = 6,1 + \log HCO_3^- / 0,03 \times PaCO_2$ ).

Μία παράμετρος που δεν αξιοποιείται όπως θα έπρεπε είναι και η  $FiO_2$ . Ειδικότερα πολλαπλασιάζοντας τον  $FiO_2$  x 5 λαμβάνεται η αναμενόμενη  $PaO_2$  για την δεδομένη  $FiO_2$  (θεωρώντας ότι οι πνεύμονες είναι φυσιολογικοί). Έτσι αν λ.χ.  $FiO_2 = 21\%$  (αναπνοή σε αέρα δωματίου) η αναμενόμενη  $PaO_2 = 5 \times 21 = 105$  mmHg, ενώ όταν εισπνέεται αέρας με 50%  $O_2$  ( $FiO_2 = 50\%$ ), τότε η αναμενόμενη  $PaO_2 = 5 \times 50 = 250$  mmHg. Έτσι η μετρούμενη  $PaO_2$  είναι σημαντικά κατώτερη από την αναμενόμενη, υπάρχει πρόβλημα στην ανταλλαγή των αερίων. Δηλαδή άλλη σημασία έχει μία χαμηλή  $PaO_2$  αν ο ασθενής εισπνέει συμπληρωματικά  $O_2$  και άλλη αν εισπνέει αέρα δωματίου.

$PaO_2$  Όσο αφορά την  $PaO_2$  αποτελεί μη ειδικό δείκτη της δυνατότητας των πνευμόνων να ανταλλάσουν αέρια ( $O_2$ ,  $CO_2$ ) με τον ατμοσφαιρικό αέρα. Και πρέπει πάντοτε να ερμηνεύεται σε σχέση με την περιεκτικότητα του αέρα σε  $O_2$  ( $FiO_2$ ), τη βαρομετρική πίεση (υψόμετρο) και την ηλικία ( $PAO_2 = [P_B - P_{H_2O}] \times FiO_2 - 1,2 \times PaCO_2$ ). Η  $PaO_2$  δεν εξαρτάται από την ποσότητα της Hb, ωστόσο, όσο υψηλότερη είναι η  $PaO_2$ , τόσο περισσότερο  $O_2$  συνδέεται με τη διαθέσιμη Hb ( $SaO_2$ ). Βέβαια η φυσιολογική της τιμή μειώνεται με την ηλικία ( $PaO_2 = 100 - [\text{έτη ηλικίας άνω των } 40]$ ), γεγονός που οφείλεται στη φυσική απώλεια της ευενδοτοτήτας των πνευμόνων. Παρόλα αυτά μία  $PaO_2 < 40$  mmHg υποδηλώνει πάντοτε σοβαρή υποξαιμία.

Μεγάλη σημασία αποδίδεται και στην ανταλλαγή των αερίων στις κυψελίδες. Οι δείκτες A-a,  $PaO_2/FiO_2$ ,  $PAO_2/PaO_2$  αποτελούν εργαλεία που αποκαλύπτουν την ευκολία ή δυσκολία με την οποία το  $O_2$  διαχέεται σ' αυτές και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αερίων αίματος ασθενούς.

*Κλίση A-a* Όσο η απόσταση μεταξύ κυψελίδων και τριχοειδούς αυξάνει, αυξάνει και η τιμή της κλίσης A-a. Αυτή την αύξηση μπορεί να την προκαλέσει το οίδημα (ύδρω στο διάμεσο χώρο του πνεύμονα-πνευμονικό οίδημα), αίμα, λοίμωξη (βακτηρίδια) καθώς και πάχυνση των μεμβρανών.

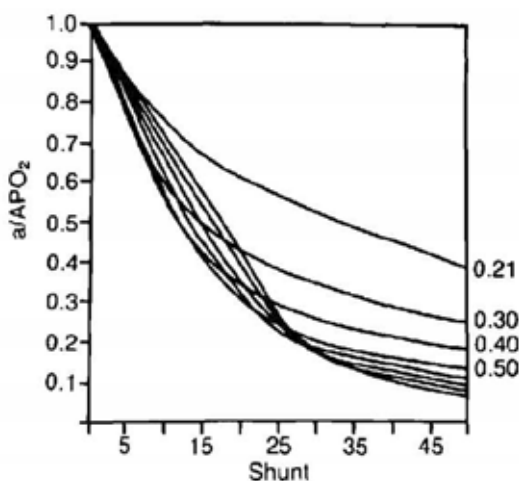
Η κλίση A-a δείχνει την κλίση που υπάρχει μεταξύ μερικής πίεσης  $O_2$  στις κυψελίδες και στο αρτηριακό αίμα του πνεύμονα. Ειδικότερα μία διαφορά A-a > 10 (σε μη ηλικιωμένα άτομα), δείχνει μία δυσκολία στη διάχυση των αερίων στις κυψελίδες. Βοηθά στη διάγνωση της αιτίας της υποξαιμίας (υποαερισμού και V/Q αναντιστοιχίας), όμως εξαρτάται από την ηλικία (σε 80χρονο μπορεί να κυμαίνεται από 25-38), τον  $FiO_2$  (αυξάνει κατά 5-7 mmHg για κάθε αύξηση της  $FiO_2$  κατά 10%) και τη βαρομετρική πίεση, όπως φαίνεται από την εξίσωση προσδιορισμού της  $P(A-a)O_2 = [(P_B - P_{H_2O}) \times FiO_2 - PaCO_2/R] - PaO_2$  και είναι περίπλοκος ο προσδιορισμός της. Η κλί-



ση A-a όμως απαντά στο σημαντικό ερώτημα: Είναι οι πνεύμονες σε θέση να μεταφέρουν σωστά το  $O_2$  από τον ατμοσφαιρικό αέρα στην πνευμονική κυκλοφορία; Εάν η κλίση A-a είναι αυξημένη, η απάντηση είναι «όχι», εάν η κλίση A-a είναι φυσιολογική η απάντηση είναι «ναι».

Η κλίση A-a επηρεάζεται όπως ήδη αναφέρθηκε από την  $FiO_2$  και την ηλικία. Για κάθε 10ετία που έχει ζήσει ένα άτομο, η κλίση του A-a αναμένεται να αυξηθεί κατά 1 mmHg. Μία απλή εκτίμηση της κανονικής κλίσης A-a πρέπει να είναι  $< \text{Ηλικία}/4+4$ .

Λόγος  $PaO_2/PAO_2$  Δείχνει ότι και η κλίση A-a. Αν προσδιοριστεί ο λόγος  $PAO_2/PaO_2$ , δεν υπάρχει λόγος να προσδιοριστεί και η κλίση A-a. Προσδιορίζει τη διαφορά μεταξύ της πίεσης του  $O_2$  στις κυψελίδες και αυτής στο αρτηριακό αίμα (φ.τ.  $> 0,85$  για οποιοδήποτε  $FiO_2$ ), δηλαδή φυσιολογικά η  $PaO_2$  είναι 15% μικρότερη από την  $PAO_2$ . Ο λόγος αυτός προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια σ' ένα μεγάλο εύρος  $FiO_2$ . Η διαφορά μεταξύ αυτών των δύο μερικών πιέσεων δίνει μία ιδέα για το πόσο καλά μετακινείται το  $O_2$  από τις κυψελίδες στο αρτηριακό αίμα. Είναι προφανές ότι και σε μία μόνιμη πνευμονική βλάβη όπως σε βρογχεκτασίες, ο λόγος αυτός θα είναι παθολογικός, αφού θα υπάρχουν περιοχές του πνεύμονα όπου θα υπάρχει αιμάτωση και δεν θα υπάρχει οξυγόνωση (shunting). Διότι όπως είναι γνωστό περίπου 6 L αίματος τροφοδοτούν τους πνεύμονες κάθε min, όπως και 6 L αέρα (σχέση 1:1). Φυσικό λοιπόν είναι σε αναντιστοιχία αυτών (μείωση της προσφοράς  $O_2$  ή μείωση του αέρα στις κυψελίδες) να υπάρχει τελικά μείωση της προσφοράς  $O_2$  στο αίμα (Εικ. 15A).



**Εικόνα 15A:** Φαίνεται η σχέση της  $PAO_2$  με το  $FiO_2$  σε ποικίλα επίπεδα shunt

V/Q αναντιστοιχία υπάρχει σε φλεβική πρόσμιξη, σε πλήρωση των κυψελίδων με υγρό (πνευμονία, πνευμονικό οίδημα καρδιογενές ή μη καρδιογενές), σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) (μία συχνή κατάσταση με χαμηλό λόγο V/Q και σε μείωση της διάχυσης ή σε shunt. Πάντως χαμηλός λόγος V/Q δεν σημαίνει μειωμένο αερισμό, ούτε υποαερισμό (εκτός αν τόσο το V, όσο και το Q είναι χαμηλά).

Κακή διάχυση μπορεί επίσης να υπάρχει σε πάχυνση της μεμβράνης των τριχοειδών των κυψελίδων (πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αγγειίτιδα, πνευμονική εμβολή), σε καταστροφή της κυψελιδο-τριχοειδικής μεμβράνης (εμφύσημα), σε πνευμονική διάμεση πάχυνση (πνευμονική ίνωση) και σε πλήρωση των κυψελίδων με υγρό (πνευμονικό οίδημα, αίμα, πνευμονία).

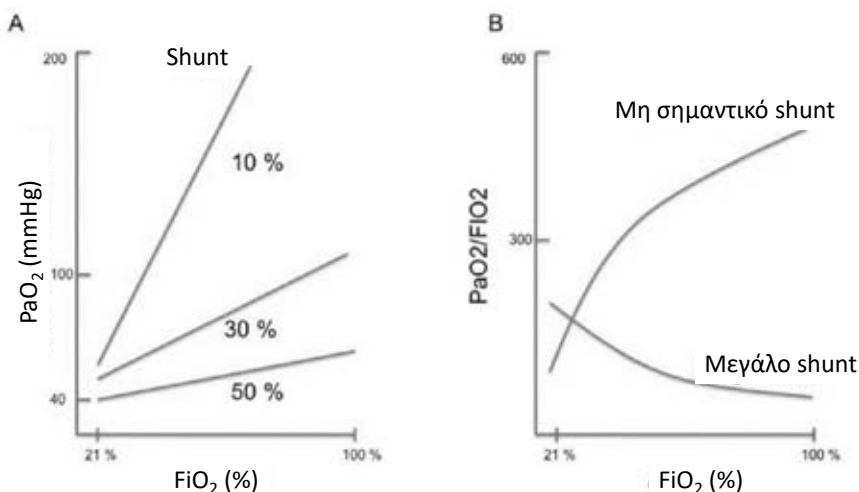
**Λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>** Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> αποτελεί δείκτη υποξαιμίας και χρησιμοποιείται συχνά για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της πνευμονικής βλάβης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς. Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι ο λόγος αυτός εξαρτάται εκτός από την FiO<sub>2</sub> και από το υπάρχον shunting. Η μη γραμμική σχέση μεταξύ των PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> και η FiO<sub>2</sub> υπογραμμίζουν τους περιορισμούς που περιγράφουν τη βαρύτητα της υποξαιμίας. Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για να γίνει αντιληπτή η κλίση A-a:

- όταν η PaCO<sub>2</sub> είναι φυσιολογική και
- όταν δεν υπάρχει υποψία shunting.

Ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> είναι ένας συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης της λειτουργίας των πνευμόνων σε ασθενείς με σημαντικής βαρύτητας νόσο. Για πολλά χρόνια, οι γιατροί στηρίχτηκαν σ' αυτόν για να καθορίσουν και να χαρακτηρίσουν τη σοβαρότητα του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχαΐριας (ARDS) και αυτός ο λόγος εξακολουθεί να είναι κεντρικός στο νέο ορισμό του ARDS (ορισμός του Βερολίνου που θέλει τον λόγο αυτό <300). Επιπλέον, οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν το λόγο αυτό για να παρακολουθήσουν τις μεταβολές στη λειτουργία του πνεύμονα, να καθορίσουν τη θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (PEEP), να αξιολογήσουν την ανταπόκριση σε διαφορετικούς τρόπους αερισμού και/ή να αποφασίσουν σχετικά με την ανάγκη για πιο επεμβατικούς τρόπους αερισμού (λ.χ. Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Ωστόσο παρά το γεγονός ότι έχει την αξία του (απλός και εύκολα διαθέσιμος), ο λόγος PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> μπορεί ορισμένες φορές να είναι παραπλανητικός. Πάντως όσο χαμηλότερη τιμή έχει

ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$ , τόσο χειρότερη είναι η πνευμονική νόσος. Τιμή λόγου  $PaO_2/FiO_2 < 300$  διαπιστώνεται σε όλες τις πνευμονικές βλάβες, ενώ τιμή  $< 200$  βρίσκεται σε ARDS.

Έτσι για την υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια και ειδικότερα για το ARDS, ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$  είναι ο συχνότερα αναφερόμενος δείκτης, που φανερώνει τη μείωση της ανταλλαγής αερίων στις κυψελίδες (Εικ. 15B). Διότι ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ARDS είναι η παρουσία shunt.



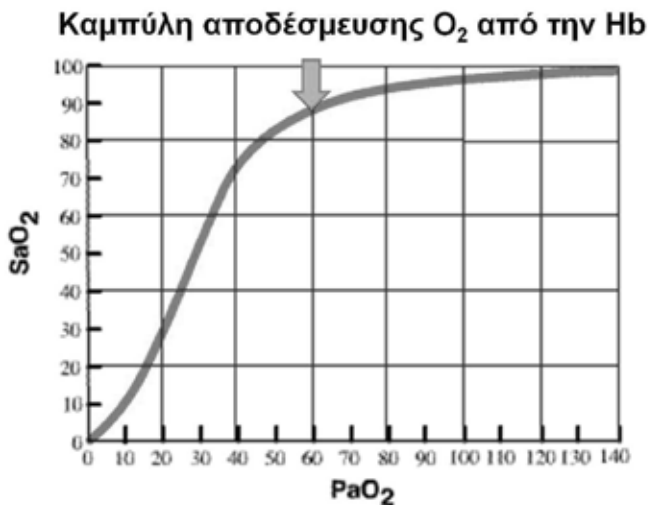
**Εικόνα 15B:** Φαίνεται η σχέση  $FiO_2$  και  $PaO_2$  σε ποικίλης βαρύτητας shunt (ARDS). Σε μεγάλο shunt (εικόνα B, δεξιά) φαίνεται ότι η αύξηση της  $FiO_2$  μειώνει πολύ τον λόγο

Συνοψίζοντας ο λόγος  $PaO_2/FiO_2$  δεν μπορεί να ξεχωρίσει την υποξαιμία εξαιτίας υποαερισμού (υψηλή  $PaCO_2$ ) από άλλες αιτίες υποξαιμίας όπως εξαιτίας αναντιστοιχίας  $V/Q$ . Εξαρτάται επίσης ο λόγος αυτός σε μεγάλο βαθμό από την  $CaO_2-CvO_2$  (που παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις σε σήψη). Έτσι θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την διαπίστωση της κλίσης  $P(A-a)O_2$ , όταν όμως η  $PaCO_2$  είναι φυσιολογική και δεν υπάρχει υποψία shunt.

$SaO_2$  Όσο αφορά τον  $SaO_2$  εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη συγκέντρωση του διαλυμένου  $O_2$  ( $PaO_2$ ) και είναι παράμετρος που εκτιμά την υποξία, αλλά δεν είναι ευαίσθητη. Είναι φυσικά καλύτερος δείκτης από την  $PaO_2$ , αφού περίπου το 97% του  $O_2$  μεταφέρεται με το αίμα συνδεμέ-

νο με την Hb. Πιο ειδικά η μέτρηση του κορεσμού με παλμικό οξύμετρο ( $SpO_2$ ) είναι γενικά ακριβέστερη από τον  $SaO_2$  του αρτηριακού αίματος και υπερέχει όσο αφορά την εκτίμηση της υποξαιμίας (Εικ. 16). Αποτελεί τη σημαντικότερη τεχνολογική ανακάλυψη που έγινε ποτέ, όσο αφορά την παρακολούθηση του «καλώς έχουν» και της ασφάλειας των ασθενών κατά την αναισθησία, την ανάνηψη και τη νοσηλεία σε ΜΕΘ. Ωστόσο πολλές φορές χρησιμοποιείται εσφαλμένα και οι μετρήσεις του παρερμηνεύονται, διότι η παλμική οξυμετρία:

- δεν διαφοροδιαγιγνώσκει (δίνει το άθροισμα) την καρβοξυαιμοσφαιρίνη από την οξυαιμοσφαιρίνη (δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε δηλητηρίαση με CO),
- δεν διαχωρίζει την μεθοξυαιμοσφαιρίνη (δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε μεθαιμοσφαιριναιμία),
- δίνει λανθασμένα την αίσθηση ασφάλειας αν ο ασθενής έχει ικανοποιητικό  $SpO_2$ , αλλά χαμηλή  $PaO_2$ ,
- είναι αναξιόπιστη αν υπάρχει ιστική υποξία, αγγειοσύσπαση ή υποθερμία,
- μπορεί να χρησιμοποιείται εσφαλμένα από άτομα που δεν είναι εξοικειωμένα με το πως δουλεύει και τι μετράει και
- σε τιμές  $<80\%$  είναι αναξιόπιστη μέθοδος.



**Εικόνα 16:** Σχέση  $PaO_2$  και  $SaO_2$

Σύμφωνα λοιπόν με την καμπύλη αποδέσμευσης του  $O_2$  από την Hb, ο  $SaO_2$  μπορεί να μειωθεί μέχρι το 90% και η  $PaO_2$  να είναι ακόμη σε ανεκτά επίπεδα (60 mmHg), όμως σε χαμηλότερο κορεσμό (λ.χ. έως 75%) η μείωση της  $PaO_2$  είναι σημαντική (από 60-40 mmHg) και χτυπά καμπανάκι.

Για να εκτιμηθεί η ολική ποσότητα του  $O_2$  που περιέχεται στο αίμα ( $CaO_2$ ) του ασθενούς πρέπει να γνωρίζουμε:

- την  $PaO_2$  ( $O_2$  διαλυμένο στο πλάσμα),
- τον  $SaO_2$  ( $O_2$  συνδεμένο με Hb) και
- την Hb (επίπεδα Hb στο αίμα).

Εξίσωση περιεκτικότητας  $O_2$  ( $CaO_2 = [Hb \times 1,34 \times SaO_2] + [0,003 \times PaO_2]$ ) εκτιμά την προσφερόμενη ποσότητα  $O_2$  στο επίπεδο των ιστών (φυσιολογική τιμή: 19 - 21 ml  $O_2$ /dl).

Με τον όρο οξυγόνωση εκτιμάται η ποσότητα του  $O_2$  που μεταφέρεται από τις κυψελίδες στο αίμα, για προσφορά του στη συνέχεια στους ιστούς. Ως υποξαιμία (χαμηλή  $PaO_2$ ,  $SaO_2$  ή  $CaO_2$ ) ορίζεται η παρουσία  $PaO_2 < 80$  mmHg στην επιφάνεια της θάλασσας, σε ενήλικα που αναπνέει σε αέρα δωματίου (ή  $SaO_2 < 95\%$ ) και εξαρτάται από την  $PAO_2$ . Αντίστοιχα ως υποξία (ανεπαρκής οξυγόνωση των ιστών) ορίζεται η ένδεια  $O_2$  στους ιστούς και τα κύτταρα (η υποξία σχεδόν πάντοτε σχετίζεται με σοβαρή υποξαιμία [ $PaO_2 < 45$  mmHg]). Υποξία μπορεί να είναι:

- υποξαιμική (χαρακτηρίζεται από μειωμένη  $PaO_2$ , μειωμένος  $SaO_2$  και μειωμένη  $CaO_2$ ,
- μειωμένης παροχής  $O_2$  στους ιστούς (όπως συμβαίνει σε μειωμένη καρδιακή παροχή, shock, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και shunt από δεξιά προς τ' αριστερά) και
- μειωμένης πρόσληψης  $O_2$  από τους ιστούς (όπως συμβαίνει σε δηλητηρίαση μιτοχονδρίων από κυάνιο και σε αριστερά μετακίνηση της καμπύλης απόδοσης του  $O_2$  από την Hb).

Η υποξία κλινικά εκτιμάται από την διαπίστωση κυάνωσης, όμως αυτό έχει τα εξής προβλήματα:

- η εκτίμησή της είναι υποκειμενική και ποικίλλει ανάλογα με τον εκτιμητή,
- απαιτούνται 5 gr/dl αποξυγνομένης Hb για να γίνει έκδηλη και άτομα αναιμικά δύσκολα επιτυγχάνουν την ποσότητα αυτή και
- τα συνοδά επικουρικά συμπτώματα (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, μετα-

βολές των νοητικών λειτουργιών) και ευρήματα της υποξαιμίας δεν είναι ειδικά.

Όσο αφορά την καμπύλη αποδέσμευσης του  $O_2$  είναι σιγμοειδούς μορφολογίας και παριστάνει τη σχέση μεταξύ του κορεσμού της Hb ( $SaO_2$ ) και της  $PaO_2$ , ενώ η μορφή της αντανακλά την ικανότητα της Hb να συνδέεται ή να αποσυνδέεται με το  $O_2$  σε ποικίλες καταστάσεις.

Το Haldane effect περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Σκοτσέζο γιατρό John Scott Haldane. Υποστηρίζει ότι η αποξυγονωμένη Hb είναι καλύτερος δέκτης πρωτονίων ( $CO_2$ ) και αντίστροφα (η οξυγονωμένη Hb έχει μειωμένη ικανότητα μεταφοράς του  $CO_2$ ). Δηλαδή ότι η Hb παραλαμβάνει το  $CO_2$  στους ιστούς όπου η  $PaO_2$  είναι μειωμένη και απελευθερώνει  $CO_2$  στους πνεύμονες, όπου η  $PaO_2$  είναι αυξημένη (Haldane effect). Σύμφωνα με το φαινόμενο Haldane, η Hb μεταφέρει ταυτόχρονα  $O_2$  και  $CO_2$ , αλλά η παρουσία του ενός αερίου μειώνει τη δύναμη σύνδεσης με το άλλο.

Αντίστοιχα η επίδραση Bohr είναι μία ιδιότητα της Hb που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1904 από το Δανό φυσιολόγο Christian Bohr, κατά την οποία η μείωση του pH οδηγεί σε μικρότερη συγγένεια της Hb με το  $O_2$ . Δηλαδή η μείωση του pH των ιστών (ή η αύξηση του  $CO_2$ ) αυξάνει την αποδέσμευση του  $O_2$  από την Hb, επιτρέποντας τον ιστό να λάβει περισσότερο  $O_2$ . Δηλαδή το φαινόμενο Bohr υποστηρίζει ότι η συγγένεια της Hb με το  $O_2$  είναι αντιστρόφως ανάλογη με την οξύτητα.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι:

- οξέα είναι οι ουσίες, οι οποίες σε υδατικό διάλυμα παρέχουν πρωτόνια και βάσεις αυτές που προσλαμβάνουν πρωτόνια,
- τα οξέα διακρίνονται σε πτητικά και μη (επαναχρησιμοποιούμενα και μη),
- η κυτταρική λειτουργία (μεταβολισμός) προκαλεί τη συνεχή παραγωγή οξέων ( $H^+$ ),
- σημαντικότερη λειτουργία των  $H^+$  είναι η γένεση στα κύτταρα ATP, που τα επιτρέπει να εκτελούν τις λειτουργίες τους,
- το pH είναι ένας τρόπος έκφρασης ιδιαίτερα μικρών συγκεντρώσεων ενός οξέος σ' ένα διάλυμα, που έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα,
- η οξεοβασική ισορροπία στηρίζεται στη λειτουργία των ρυθμιστικών συστημάτων, των νεφρών και των πνευμόνων,

- τα ρυθμιστικά συστήματα ολοκληρώνουν τη δράση τους σε min, οι πνεύμονες σε ώρες και οι νεφροί σε ημέρες,
- η  $PaO_2$  εξαρτάται από το εισπνεόμενο  $O_2$ , την ηλικία και τη βαρομετρική πίεση (σε φυσιολογικούς πνεύμονες),
- για τη σωστή ερμηνεία των αερίων αίματος χρειάζονται και άλλες παράμετροι, όπως ο  $FiO_2$ , η βαρομετρική πίεση και η ηλικία,
- η  $PaCO_2$  επηρεάζει την  $PaO_2$ , αφού από αυτήν εξαρτάται η  $PAO_2$ ,
- η  $PaCO_2$  έχει μεγάλη σημασία αφού σχετίζεται με τον αερισμό, την οξυγόνωση και την οξεοβασική ισορροπία,
- ο κορεσμός της Hb είναι καλύτερο να εκτιμάται με το παλμικό οξύμετρο και όχι από τα αέρια (όμως δεν διαχωρίζει την καρβοξυ- και μεθοξυ-Hb από την οξυ-Hb),
- ο  $SaO_2$ , η  $CaO_2$  και η σχέση  $SaO_2$  και  $PaO_2$  είναι χρήσιμα εργαλεία στην εκτίμηση της οξυγόνωσης των ιστών και
- το Haldane effect και το φαινόμενο Bohr εξετάζουν τη μεταφορά των αερίων ( $O_2$  και  $CO_2$ ) σε σχέση με τη μερική πίεση του  $CO_2$  και το pH.

### 3. Ερμηνεία αερίων αίματος

Φυσιολογικά αέρια αίματος δεν ισοδυναμούν με φυσιολογικό άτομο, διότι πολλές φορές άτομα με μικτές διαταραχές μπορεί να μην παρουσιάζουν διαταραχές από τα αέρια. Επίσης με την κατάληξη -αιμία (αλκαλ-αιμία, οξυ-αιμία) ορίζεται η παρουσία αυξημένου ή μειωμένου pH στο αίμα, ενώ με την κατάληξη -ωση (οξέ-ωση, αλκάλ-ωση) η υποκείμενη οξεοβασική διαταραχή. Βεβαίως μπορεί να υπάρξει οξέωση χωρίς οξυαιμία και αλκάλωση χωρίς αλκαλαιμία.

Αυτό που χρειάζεται σε κάθε εξέταση αερίων αίματος είναι να μη εξετάζονται όλοι οι αριθμοί του αποτελέσματος «με τη μία». Πρέπει να χρησιμοποιείται «μεθοδικό σύστημα», για την λεπτομερειακή μελέτη των αριθμών και σχεδόν ποτέ να μη κολλάει κανείς σε κάτι. Τέλος, δεν πρέπει να παραβλέπονται δεδομένα και δεν πρέπει να προχωρά κανείς μπροστά «βιαστικά», αν δεν γίνουν πρώτα όλοι οι απαιτούμενοι υπολογισμοί. Πρέπει να αναγνωρίζεται αρχικά η πρωτοπαθής διαταραχή (ακόμη κι όταν είναι προφανής) και να κτίζεται πάνω σ' αυτή όλη η διαγνωστική σκέψη. Όταν εκτιμηθεί η αντιρρόπηση, συχνά αποκαλύπτεται η παρουσία και δεύτερης διαταραχής. Ενώ αν υπολογιστούν τα χάσματα (χάσμα ανιόντων, δέλτα χά-

σμα, ωσμωτικό χάσμα, χάσμα ανιόντων ούρων), μπορεί να αποκαλυφθεί και τρίτη διαταραχή.

Κάθε πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή πρέπει να εξετάζεται ως μία κατάσταση που προκαλείται από ειδική κλινική οντότητα ή νόσο και δεν πρέπει να θεωρείται ως μία απλή μεταβολή των παραμέτρων των αερίων του αίματος. Οι απλές μάλιστα οξεοβασικές διαταραχές πρέπει να γνωρίζουμε ότι δεν οδηγούν σε φυσιολογικό pH. Αν το pH και η PaCO<sub>2</sub> δεν είναι φυσιολογικά, είναι πιθανό να υπάρχει τουλάχιστον μία οξεοβασική διαταραχή. Οκτώ είναι τα βήματα προσέγγισης για λύση προβλημάτων οξεοβασικών διαταραχών.

Το πρώτο βήμα διαχωρίζει πια είναι η πρωτοπαθής οξεοβασική διαταραχή. Έτσι αν το pH είναι χαμηλό, θα υπάρχει μεταβολική οξέωση (αν τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι χαμηλά) ή αναπνευστική οξέωση (αν η PaCO<sub>2</sub> είναι αυξημένη) και αν το pH είναι αυξημένο, θα υπάρχει ή μεταβολική αλκάλωση (αν τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι αυξημένα) ή αναπνευστική αλκάλωση (αν η PaCO<sub>2</sub> είναι μειωμένη).

Το δεύτερο βήμα εξετάζει την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Εξετάζει ειδικότερα αν κάποιο από τα αποτελέσματα δεν είναι φυσιολογικό, γνωρίζοντας το κάθε pH σε ποια ποσότητα H<sup>+</sup> αντιστοιχεί. Στη συνέχεια με την εξίσωση Henderson βρίσκεται η τιμή της παραμέτρου που ελέγχεται.

$$H^+ = 24 \times \frac{PaCO_2}{HCO_3^-}$$

Το τρίτο βήμα εξετάζει αν υπάρχει οξυαιμία ή αλκαλαιμία. Αυτό φυσικά φαίνεται από την τιμή του pH. Αν είναι <7,35 πρόκειται για οξυαιμία (μεταβολική αν τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι μειωμένα και αναπνευστική αν η PaCO<sub>2</sub> είναι αυξημένη) και αν είναι >7,45 πρόκειται για αλκαλαιμία (μεταβολική αν τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> είναι αυξημένα και αναπνευστική αν η PaCO<sub>2</sub> είναι μειωμένη). Όταν η μεταβολή του pH εξηγείται, τόσο από την PaCO<sub>2</sub> όσο και από τα HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, η πρωτοπαθής διαταραχή διαπιστώνεται από τη μεγαλύτερη επί τοις % μεταβολή των παραμέτρων αυτών.

Το τέταρτο βήμα ελέγχει την αντιρρόπηση. Πράγματι οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί του οργανισμού προσπαθούν να διατηρήσουν τον λόγο HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/PaCO<sub>2</sub> στα φυσιολογικά πλαίσια με στόχο τη φυσιολογοποίηση του pH. Αυτό αποτελεί την αντιρρόπηση.



Έτσι όταν εξαιτίας κάποιου προβλήματος μεταβάλλεται το pH, το όργανο που δεν πάσχει προσπαθεί να αντιρροπήσει. Λ.χ. όταν οι πνεύμονες αδυνατούν να αποβάλλουν το CO<sub>2</sub>, οι νεφροί επίσης δεν θα αποβάλλουν HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (νεφρική αντιρρόπηση). Και αντίστροφα, όταν οι νεφροί αδυνατούν να αποβάλλουν τα οξέα, οι πνεύμονες αποβάλλουν περισσότερο CO<sub>2</sub> (αναπνευστική αντιρρόπηση). Στην περίπτωση της αντιρρόπησης αυτό που είναι χρήσιμο είναι να γνωρίζει ο γιατρός το μέγεθός της, έτσι ώστε να αντιλαμβάνεται όταν αυτή είναι πλήρης πότε ο ασθενής έχει απλή οξεοβασική διαταραχή ή μικτή (Εικ. 17).

<b>Μεταβολική οξέωση</b>	<b>Μείωση της PaCO<sub>2</sub> κατά 1,2 mmHg, για κάθε πτώση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 1 mEq/L</b>
<b>Μεταβολική αλκάλωση</b>	<b>Αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά 0,7 mmHg για αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 1 mEq/L</b>
<b>Αναπνευστική οξέωση</b> Οξεία	<b>Αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 1 mEq/L για κάθε αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά 10 mmHg (πάνω από τα 40)</b>
Χρόνια	<b>Αύξηση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 4 mEq/L για κάθε αύξηση της PaCO<sub>2</sub> κατά 10 mmHg</b>
<b>Αναπνευστική αλκάλωση</b> Οξεία	<b>Μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO<sub>2</sub> κατά 10 mmHg (κάτω από τα 40)</b>
Χρόνια	<b>Μείωση των HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> κατά 5 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO<sub>2</sub> κατά 10 mmHg</b>

**Εικόνα 17:** Αναμενόμενες αντιρροπήσεις σε απλές οξεοβασικές διαταραχές

Πρέπει λοιπόν να γνωρίζουμε τα επίπεδα της αναμενόμενης αντιρρόπησης. Όταν αυτή δεν βρίσκεται μέσα στα αναμενόμενα όρια, συν-υπάρχει και μία άλλη διαταραχή (ή δεν δόθηκε ο χρόνος για να ολοκληρωθεί η αντιρρόπηση). Υπερ-αντιρρόπηση δεν υπάρχει κι όταν διαπιστώνεται πρέπει να υποψιάζεστε τη συνύπαρξη κι άλλης οξεοβασικής διαταραχής.

Τελικά η γνώση των φυσιολογικών και αναμενόμενων αντιρροπήσεων:

- βοηθά να κατανοήσουμε την ύπαρξη και δεύτερης ή και τρίτης διαταραχής και
- αποκαλύπτει την επάρκεια του οργάνου που ευθύνεται για την αντιρρόπηση.

Σημειώνεται ωστόσο ότι η αντιρρόπηση δεν επαναφέρει ποτέ το pH στα φυσιολογικά επίπεδα, γι' αυτό αν αυτό βρίσκεται στην όξινη πλευρά, υποδηλώνει ότι η πρωτοπαθής διαταραχή είναι προς την πλευρά αυτή. Βέβαια η έλλειψη της αναμενόμενης αντιρρόπησης υποδηλώνει ότι υπάρχει και δεύτερη πρωτοπαθής διαταραχή, όμως:

- πρέπει να γνωρίζουμε πότε ακριβώς άρχισε η οξεοβασική διαταραχή (αν δεν το γνωρίζουμε δε μπορούμε λ.χ. σε αναπνευστικές διαταραχές να αποφανθούμε αν η αντιρρόπηση είναι η αναμενόμενη και αν συνυπάρχει και άλλη διαταραχή),
- πρέπει να γνωρίζουμε πότε αναμένεται η ολοκλήρωση της αντιρρόπησης (βοηθά να κατανοήσουμε αν η διαταραχή είναι απλή ή μικτή) και
- πρέπει να γνωρίζουμε ποια είναι τα όρια μέσα στα οποία κυμαίνεται (αν είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη τίθεται υποψία και δεύτερης διαταραχής, λ.χ.  $\text{PaCO}_2 > 15 \text{ mmHg}$  σε μεταβολική οξέωση σημαίνει αδυναμία των πνευμόνων να μειώσουν την  $\text{PaCO}_2$ ).

Φυσικά δεν πρέπει να προσπαθεί κανείς να υπολογίσει την αναμενόμενη  $\text{PaCO}_2$  για μία πρωτοπαθή μεταβολική οξέωση, αν συνυπάρχει ταυτόχρονα και μία αναπνευστική διαταραχή ή αν  $\text{HCO}_3^- > 24 \text{ mEq/L}$  (διότι λόγω του προβλήματος στους πνεύμονες δεν θα επιτευχθεί), ούτε και επί υπάρξεως μεταβολικής αλκάλωσης όταν συνυπάρχει και υποξαιμία μπορεί να διαπιστωθεί η αναμενόμενη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  (διότι λόγω της υποξυγοναιμίας θα διεγερθεί η αναπνοή και θα μειωθεί αναγκαστικά η  $\text{PaCO}_2$ ).

Σημειώνεται ότι η αντιρρόπηση επί μεταβολικής οξέωσης δεν μπορεί να είναι αρκετά ικανοποιητική διότι:

- η προοδευτική μείωση της  $\text{PaCO}_2$  οδηγεί σε αύξηση του pH του ENY (μείωση έντασης διεγέρτη),
- η εργώδης αναπνοή οδηγεί σε κόπωση των αναπνευστικών μυών (παύση έντονης αναπνευστικής λειτουργίας) και
- μείωση του  $\text{CO}_2$  οδηγεί σε μείωση της νεφρικής επαναρρόφησης των  $\text{HCO}_3^-$ .

Το πέμπτο βήμα είναι η εκτίμηση του χάσματος των ανιόντων. Το χάσμα των ανιόντων αποτελεί τη διαφορά μεταξύ μετρούμενων κατιόντων και μετρούμενων ανιόντων και δίδεται από τη σχέση:

$$\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 10 - 12 \text{ mEq/L}$$

Ο διαχωρισμός των οξεώσεων με βάση το χάσμα ανιόντων είναι ο καλύτερος κλινικός τρόπος ταξινόμησής τους (τις διαχωρίζει σ' εκείνες με αυξημένο χάσμα και στις υπερχλωραιμικές). Αυτό που έχει όμως ιδιαίτερη σημασία είναι να γνωρίζουμε ότι η αύξηση του χάσματος των ανιόντων συνοδεύεται από ίση μείωση των  $\text{HCO}_3^-$ . Οι μνημοτεχνικές λέξεις που χρησιμοποιούνται για να θυμόμαστε ποιες είναι οι μεταβολικές οξεώσεις με χάσμα είναι: MUDPILES, KUSMAUL, MUDPILERS, AT MUDPILES (όπου M=μεθανόλη, U=ουραιμία, D=διαβήτης, P=παραλαδεΰδη, φενφορμίνη, E=αιθυλενογλυκόλη, S=σαλικυλικά, K=κετοξέωση, L=γαλακτικά, R=ραβδομύωση, T=τολουένιο). Οι αντίστοιχες υπερχλωραιμικές είναι: γαστρεντερικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$ , νεφρικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$ , νεφρικές δυσλειτουργίες (XNN, ΝΣΟ) και εξωγενής λήψη ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ , αμινοξέα). Η μνημοτεχνική φράση που περιλαμβάνει τις διαταραχές αυτές είναι USED CAR (U=ορητηρο-σιγμοειδοστομία, S=φίστουλα-συρίγγιο λεπτού εντέρου, E=πλεονάζον χλώριο, D=διάρροια, Ψ=αναστολείς καρβονικής ανυδράσης, R=νεφροσωληναριακή οξέωση).

Βέβαια όταν υπολογίζεται το χάσμα ανιόντων, πρέπει να εκτιμώνται παράλληλα και τα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού, η οποία το επηρεάζει σημαντικά. Για κάθε 1 gr/dl μείωσης της λευκωματίνης του ορού κάτω από τα 4,5 gr/dl, διαπιστώνεται μείωση στο χάσμα των ανιόντων κατά 2,5 mEq/L. Η συχνότερη όλων είναι οι διάρροιες.

Οι οξεώσεις με αυξημένο χάσμα διαχωρίζονται σε δύο ομάδες, ανάλογα με το αν έχουν ή όχι αυξημένο ωσμωτικό χάσμα, το οποίο δίδεται από τη σχέση:

$$\text{Ωσμωτικό χάσμα} = \text{Μετρούμενη } \Omega\text{Π} - \text{Υπολογιζόμενη } \Omega\text{Π}$$

Όταν είναι αυξημένο μπορεί αυτό να οφείλεται μόνο σε μεταβολική οξέωση από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη (η λήψη ισοπροπανόλης, αιθανόλης, μαννιτόλης, γλυκίνης και η σοβαρή υπερλευκωματιναιμία και υπερλιπιδαιμία αυξάνουν το ωσμωτικό χάσμα, αλλά δεν προκαλούν μεταβολική οξέωση). Η σημασία προσδιορισμού του ωσμωτικού χάσματος έγκειται στο γεγονός ότι όταν διαπιστώνεται αυξημένο πρέπει άμεσα να ανασταλεί ο μεταβολισμός της υπεύθυνης ουσίας (μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη) με οινόπνευμα ή φομεπιζόλη, έτσι ώστε στη συνέχεια να δίδεται χρόνος να

απομακρυνθεί η βλαπτική ουσία, η οποία ουσιαστικά δεν βλάπτει η ίδια, αλλά οι μεταβολίτες της (οξαλικό για την αιθυλενογλυκόλη και φορμικό για την μεθανόλη).

Όσο αφορά το χάσμα των ανιόντων των ούρων βοηθά να κατανοήσουμε αν οι νεφροί οξινοποιούν ή όχι. Αν είναι ίσο με αρνητικό αριθμό, τότε οξινοποιούν και αν είναι ίσο με θετικό σίγουρα δεν οξινοποιούν. Δίδεται από τη σχέση:

$$\text{ΧΑ ούρων} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^-$$

Αυτό σημαίνει ότι το χλώριο πρέπει πάντοτε να είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα του  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  για να οξινοποιεί ο νεφρός, δηλαδή με άλλα λόγια σημαίνει ότι μέσα στα ούρα φυσιολογικά πρέπει να υπάρχει κάποιον κατιόν, το οποίο είναι μη μετρήσιμο και το οποίο δείχνει τη λειτουργία των νεφρών ( $\text{NH}_4^+$ ). Βέβαια σε ασθενείς που θεραπεύονται με πενικιλίνη (είναι αρνητικά φορτισμένο μόριο), σε παρουσία στα ούρα μεγάλων ποσοτήτων β-υδροξυβουτυρικού οξέος (κετοξέωση) ή σαλικυλικών, σε παρουσία λοίμωξης του ουροποιητικού από μικρόβια που διασπούν την ουρία (πρωτέας), οπότε παράγεται  $\text{NH}_4^+$  και σε υπογκαιμία, το χάσμα των ανιόντων των ούρων είναι παραπλανητικά χαμηλό.

Το ίδιο χρήσιμο είναι και το ωσμωτικό χάσμα των ούρων. Το μισό της διαφοράς μεταξύ μετρούμενου ωσμωτικού χάσματος ούρων και υπολογιζόμενου αποδίδεται κυρίως στο  $\text{NH}_4^+$ .

Μία άλλη παράμετρος που επίσης χρησιμοποιείται είναι και το δέλτα χάσμα (στις περιπτώσεις όπου υπάρχει αυξημένο χάσμα ανιόντων). Δείχνει αν συνυπάρχει κι άλλη διαταραχή εκτός από τη μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα (υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση ή μεταβολική αλκάλωση) και δίδεται από τη σχέση:

$$\text{Δέλτα χάσμα} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- - 39$$

Όταν η σχέση αυτή είναι  $>+10$  (ή  $+6$ ) τότε συνυπάρχει και μεταβολική αλκάλωση και όταν είναι  $<-10$  (ή  $-6$ ), συνυπάρχει και υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση. Το δέλτα χάσμα βέβαια δίδεται και από την έννοια των προϋπαρχόντων διττανθρακικών (αυτά δηλαδή που προκύπτουν αν

στα διττανθρακικά του ασθενούς προστεθεί η μεταβολή του χάσματος των ανιόντων:

Προϋπάρχοντα  $\text{HCO}_3^-$  = Διαφορά χάσματος ανιόντων +  $\text{HCO}_3^-$  ασθενούς

Το ιστορικό επίσης δίνει πολύ χρήσιμες πληροφορίες. Πολλές μάλιστα διαγνώσεις μικτών διαταραχών τίθενται από το ιστορικό του ασθενούς (Εικ. 18). Δεν επιτρέπεται να γίνεται καμία ερμηνεία αερίων αίματος χωρίς να είναι γνωστό το ιστορικό του ασθενούς. Βλέπουμε πάντοτε τον ασθενή.

Υπογκαιμία, shock	Γαλακτική οξέωση
Διάρροια	Μεταβολική οξέωση
Εμετοί, ρινογαστρική αναρρόφηση	Μεταβολική αλκάλωση
Διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά	Μεταβολική αλκάλωση
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Μεταβολική οξέωση
Σακχαρώδης διαβήτης	Διαβητική κετοξέωση
Ηπατικό κώμα, σήψη	Αναπνευστική αλκάλωση
Εγκυμοσύνη	Αναπνευστική αλκάλωση
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Αναπνευστική οξέωση

**Εικόνα 18:** Συμβολή του ιστορικού στη διάγνωση των οξεοβασικών διαταραχών

Βεβαίως και οι ηλεκτρολύτες βοηθούν διαγνωστικά στις οξεοβασικές διαταραχές. Έτσι μία ηλεκτρολυτική διαταραχή είναι συχνά το πρώτο εργαστηριακό εύρημα μιας οξεοβασικής διαταραχής. Η παρουσία λ.χ. υποχλωραιμίας και υποκαλιαιμίας υποδηλώνουν την ύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης. Η παρουσία υπερχλωραιμίας υποδηλώνει την ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης. Ενώ η υπερφωσφαταιμία συνοδεύει τη μεταβολική οξέωση και η υποφωσφαταιμία τη μεταβολική αλκάλωση.

Τέλος σε μεταβολική οξέωση με χαμηλό νάτριο και κάλιο ούρων, η αιτία είναι οι διαρροϊκές κενώσεις και το υψηλό νάτριο και κάλιο των ούρων δείχνει ότι η αιτία είναι μία ΝΣΟ (I και II). Ακόμη, το υψηλό νάτριο ούρων με χαμηλό κάλιο δείχνει ότι υπάρχει υποαλδοστερονισμός (μεταβολική αλ-

κάλωση).

Στα πλαίσια των ούρων αν υπάρχει μεταβολική οξέωση, επιβάλλεται έλεγχος του pH τους. Αν αυτό είναι  $> 6,0$  και υπάρχει οξέωση σημαίνει ότι ευθύνεται μία νεφροσωληναριακή οξέωση (ΝΣΟ). Αν το pH των ούρων είναι  $> 6,0$  υποδηλώνει νεφρική αιτία μεταβολικής οξέωσης και αν το pH των ούρων είναι  $< 6,0$  υποδηλώνει γαστρεντερικές απώλειες  $\text{HCO}_3^-$ . Όμως αν το pH ούρων είναι  $< 6,0$  μπορεί να υπάρχει χρόνια υπερκαλιαιμία (μείωση παραγωγής  $\text{NH}_3$ , οπότε δεσμεύονται μικρές ποσότητες  $\text{H}^+$  των ούρων).

Συμπεραίνεται ότι δεν πρέπει να πανικοβάλλεστε, αλλά να αναγνωρίζετε την πρωτοπαθή διαταραχή (ακόμη κι αν είναι προφανής) και να χτίζετε πάνω σ' αυτή. Όταν απαντήσετε στο ερώτημα που αφορά την αντιρρόπηση, συχνά αποκαλύπτεται και η δεύτερη διαταραχή. Όταν υπολογίσετε το δέλτα χάσμα (όπου υπάρχει μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα), αποκαλύπτεται και η τρίτη διαταραχή! Τελικά έτσι σιγά-σιγά θα γίνουν κατανοητές οι οξεοβασικές διαταραχές του κάθε ασθενούς.

### **3.1. Μικτές διαταραχές**

Μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας είναι η ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων απλών διαταραχών, με μεταβολή της οξύτητας του αίματος προς:

- την ίδια κατεύθυνση
- αντίθετες κατευθύνσεις

Σ' αυτές συμπεριλαμβάνονται και οι περιπτώσεις όπου υπάρχουν δύο ή περισσότεροι τύποι, ως προς την παθογένεια ή τη χρονική εξέλιξη, μιας απλής διαταραχής. Έτσι μπορεί να είναι δύο ή περισσότερες απλές διαταραχές με συνεργική (λ.χ. μεταβολική οξέωση και αναπνευστική οξέωση) ή ανταγωνιστική δράση (λ.χ. μεταβολική οξέωση και αναπνευστική αλκάλωση) στο pH. Μπορεί επίσης να είναι δύο ή περισσότερες απλές διαταραχές που έχουν όμως διαφορετική χρονική εξέλιξη (λ.χ. οξεία σε έδαφος χρόνιας αναπνευστική οξέωση) ή παθοφυσιολογία (λ.χ. υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση μαζί με μεταβολική οξέωση αυξημένου χάσματος ανιόντων) ή και συνδυασμός αυτών. Διαπιστώνονται συχνότερα σε βαριά πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ, όπου συχνότερος όλων είναι ο συνδυασμός μεταβολικής οξέωσης με αναπνευστική αλκάλωση (25%).

Πολύ σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των μικτών οξεοβασικών διαταραχών παίζει το ιστορικό του ασθενούς, το οποίο συνήθως δείχνει την οξεοβασική διαταραχή που υπάρχει. Έτσι αν από αυτό αναμένεται οξεοβασική διαταραχή, τότε αυτή θεωρείται υπάρχουσα λ.χ. καπνιστής με ΧΑΠ αναμένεται να έχει αναπνευστική οξέωση, ενώ ασθενής με ταχύπνοια έχει οπωσδήποτε αναπνευστική αλκάλωση. Φυσικά δεν επιτρέπεται να γίνεται καμία ερμηνεία αερίων αίματος χωρίς να είναι γνωστό το ιστορικό του ασθενούς.

Βέβαια βοηθά διαγνωστικά και η υπάρχουσα κλινική εικόνα. Έτσι η ύπαρξη κυάνωσης θέτει υπόνοιες αναπνευστικής οξέωσης, ικτέρου αναπνευστικής αλκάλωσης, υψηλού πυρετού αναπνευστικής αλκάλωσης, ρινογαστρικού καθετήρα μεταβολικής αλκάλωσης και θετικού σημείου Trousseau αλκαλαιμίας.

Ειδικότερα μικτή αναπνευστική αλκάλωση και μεταβολική οξέωση υπάρχει σε υπερδοσολογία σαλικυλικών, σήψη και ηπατική ανεπάρκεια, ενώ μικτή αναπνευστική οξέωση και μεταβολική αλκάλωση υπάρχει σε ΧΑΠ με υπερβολική χρήση διουρητικών, ηπατική ανεπάρκεια και χρήση διουρητικών και σε υπεραερισμός σε ασθενή με ΧΑΠ. Μικτή αναπνευστική οξέωση και μεταβολική οξέωση διαπιστώνεται σε καρδιο-αναπνευστική ανακοπή και σε πολυοργανική ανεπάρκεια, ενώ μικτή μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και μεταβολική αλκάλωση σε νεφρική ανεπάρκεια και εμέτους και σε διαβητική κετοξέωση και εμέτους.

Η εκτίμηση της αντιρρόπησης θέτει πολύ εύκολα την υπόνοια της παρουσίας μικτής διαταραχής. Έτσι σε ανεπαρκή αντιρρόπηση μπορεί να ευθύνονται ο μικρός χρόνος που μεσολάβησε από την εγκατάσταση της πρωτοπαθούς διαταραχής, η ανεπάρκεια (αδυναμία) του οργάνου που αντιρροπεί, αλλά και μία πρόσθετη βλάβη που δεν επιτρέπει την πλήρη αντιρρόπηση. Φυσικά είναι άσκοπη η προσπάθεια υπολογισμού της αναμενόμενης  $\text{PaCO}_2$  για μία πρωτοπαθή μεταβολική οξέωση αν συνυπάρχει ταυτόχρονα και μία αναπνευστική διαταραχή ή αν  $\text{HCO}_3^- > 24 \text{ mEq/L}$ , όπως επίσης επί υπάρξεως μεταβολικής αλκάλωσης όταν συνυπάρχει και υποξαιμία, οπότε δεν διαπιστώνεται η αναμενόμενη αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ .

Σημαντική και καθοριστική στη διάγνωση των μικτών διαταραχών είναι και η εκτίμηση των χασμάτων (χρειάζεται προσοχή κατά την εκτίμηση του

χάσματος των ανιόντων και στα επίπεδα της λευκωματίνης του ορού). Ο διαχωρισμός των οξεώσεων με βάση το χάσμα ανιόντων είναι ο καλύτερος κλινικός τρόπος ταξινόμησής τους. Έτσι επί υπάρξεως μεταβολικής οξέωσης η εκτίμηση του δέλτα χάσματος βοηθά στην αποκάλυψη και δεύτερης διαταραχής όπως υπερχλωραιμικής μεταβολικής οξέωσης ή μεταβολικής αλκάλωσης (αντί αυτού μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα προϋπάρχοντα διττανθρακικά, δηλαδή τα υπάρχοντα συν η αύξηση του χάσματος των ανιόντων). Το χάσμα ανιόντων των ούρων αποκαλύπτει την ικανότητα των νεφρών να οξινοποιούν, ενώ το ωσμωτικό χάσμα θέτει τη διάγνωση ειδικών μεταβολικών οξεώσεων με αυξημένο χάσμα ανιόντων (από αιθυλενογλυκόλη ή από μεθανόλη).

Στις μικτές διαταραχές μπορεί να βοηθήσουν έμμεσα και άλλα εργαστηριακά, όπως οι ηλεκτρολύτες, το σάκχαρο, κρεατινίνη κ.ά. Έτσι η αυξημένη κρεατινίνη θέτει υπόνοιες για ύπαρξη μεταβολικής οξέωσης, το αυξημένο σάκχαρο για κετοξέωση, η υποκαλιαιμία για μεταβολική αλκάλωση, η υπερκαλιαιμία για μεταβολική οξέωση, η θετική καλλιέργεια αίματος για αναπνευστική αλκάλωση και η παθολογική σπιρομέτρηση για αναπνευστική οξέωση.

Ειδικότερα μία ηλεκτρολυτική διαταραχή είναι συχνά το πρώτο εργαστηριακό εύρημα μιας οξεοβασικής διαταραχής. Έτσι η παρουσία υποχλωραιμίας και υποκαλιαιμίας υποδηλώνουν την ύπαρξη μεταβολικής αλκάλωσης, η παρουσία υπερχλωραιμίας υποδηλώνει μεταβολική οξέωση και η παρουσία υπερφωσφαταιμίας συνοδεύει τη μεταβολική οξέωση και υποφωσφαταιμίας τη μεταβολική αλκάλωση.

Τελικά από τα αέρια αίματος διαπιστώνεται σχετικά εύκολα η παρουσία ή μη οξεοβασικής διαταραχής (όχι βέβαια πάντοτε). Όσο σοβαρότερη είναι μία οξεοβασική διαταραχή, τόσο πιθανότερο είναι να συνοδεύεται και από μία δεύτερη. Βεβαίως υπάρχει μικτή οξεοβασική διαταραχή όταν η μεταβολή των διττανθρακικών δεν είναι ίση με τη μεταβολή του χάσματος των ανιόντων. Γνωρίζοντας ότι η μεταβολή του pH οφείλεται πάντοτε τουλάχιστον σ' ένα από τα δύο συστήματα (αναπνευστικό/μεταβολικό), είναι απίθανο το pH να είναι όξινο, όταν τόσο η αναπνευστική, όσο και η μεταβολική παράμετρος βρίσκονται προς την αλκαλική πλευρά.

Είναι βασικό να γνωρίζουμε ότι η αντιρρόπηση ποτέ δεν επαναφέρει το



pH στα φυσιολογικά επίπεδα (εκτός από την χρόνια αναπνευστική αλκάλωση). Αν συμβαίνει κάτι τέτοιο υπάρχει μικτή διαταραχή. Και βέβαια σε μία απλή οξεοβασική διαταραχή πρέπει να υπάρχει η αναμενόμενη αντιρρόπηση (αν δεν υπάρχει, ενώ δόθηκε ο κατάλληλος χρόνος, πρόκειται περί μικτής).

Πρέπει λοιπόν να υποπτευτείται κανείς μικτή οξεοβασική διαταραχή όταν:

- η μεταβολή των  $\text{HCO}_3^-$  δεν είναι ίση με τη μεταβολή του ΧΑ
- τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι φυσιολογικά με αυξημένο pH
- τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι φυσιολογικά με μειωμένο pH
- η  $\text{PaCO}_2$  και τα  $\text{HCO}_3^-$  έχουν μεταβληθεί προς αντίθετη κατεύθυνση
- το pH είναι φυσιολογικό και παράλληλα είναι παθολογικά, τόσο τα  $\text{HCO}_3^-$  όσο και η  $\text{PaCO}_2$ .

Αποτελεί κανόνα σε μία απλή υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση, η αύξηση του  $\text{Cl}^-$  πρέπει να ισούται με τη μείωση των  $\text{HCO}_3^-$ . Αν δεν συμβαίνει αυτό πρέπει να υπάρχει μικτή διαταραχή. Και αν το pH ή τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι υψηλότερα ή χαμηλότερα απ' ό τι αναμένεται για τη μεταβολή της  $\text{PaCO}_2$ , ο ασθενής έχει πιθανότατα και μία μεταβολική οξεοβασική διαταραχή.

Το φυσιολογικό pH σημαίνει δύο πράγματα, ότι δεν υπάρχει οξεοβασική διαταραχή ή ότι υπάρχει μικτή. Υπάρχει οξεοβασική διαταραχή αν το pH είναι φυσιολογικό και τα  $\text{HCO}_3^-$  αυξημένα ή όταν τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι φυσιολογικά με αυξημένο χάσμα ανιόντων, όπως επίσης αν το pH είναι φυσιολογικό και τα  $\text{HCO}_3^-$  είναι φυσιολογικά με μειωμένο χάσμα ανιόντων. Τέλος μπορεί να συνυπάρχουν δύο αντίθετες κατεύθυνσης ΟΒΔ, που οδηγούν σε φυσιολογικό pH.

Η θεραπεία των μικτών οξεοβασικών διαταραχών επιτυγχάνεται με ταυτόχρονη αντιμετώπιση των υφιστάμενων διαταραχών. Έτσι σε αλκαλαιμία στόχος είναι η ελάττωση του pH αίματος < 7,5. Ειδικότερα σε δι-ασωληνωμένο ασθενή απαιτείται ρύθμιση του αερισμού, σε μεταβολική αλκάλωση με ένδεια ηλεκτρολυτών επιβάλλεται η χορήγηση  $\text{NaCl}$  και  $\text{KCl}$  (προσοχή σε χρόνια υπονατρίαμια, από τις περαιτέρω απώλειες καλίου κατά τη νεφρική αποβολή των  $\text{HCO}_3^-$ ). Σε γαστρική παροχέτευση χορήγηση αναστολέων της αντλίας  $\text{H}^+$ , ενώ σε κατακράτηση  $\text{NaHCO}_3$ , σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, μπορεί να χρειαστεί αιμοκάθαρση με διάλυμα χαμηλό σε  $\text{HCO}_3^-$ .

Σε μικτές οξεοβασικές διαταραχές, η εντόπιση και η αντιμετώπιση της μιας μόνο από αυτές, συχνά αναδεικνύει τη δεύτερη. Αν γίνει προσπάθεια αντιμετώπισης μόνο της μεταβολικής αλκάλωσης με χορήγηση NaCl, θα αποκαλυφθεί η οξυαιμία από τη συνυπάρχουσα μεταβολική οξέωση. Απαιτείται η συγχορήγηση και NaHCO<sub>3</sub> για αναπλήρωση του ελλείμματος HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998/04/;24(4):378-398.
2. Adams BD, Bonzani TA, Hunter CJ. The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. *Emerg Med J* 2006; 23(3): 179-182.
3. Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009; 76: 1239-1247.
4. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 338(2): 107-112.
5. Ayers P, Warrington L. Diagnosis and treatment of simple acid-base disorders. *Nutr Clin Pract* 2008; 23: 122-127.
6. Balakrishnan S, Gopalakrishnan M, Alagesan M, Sankaranarayanan Prasash E. What is the ultimate goal in acid-base regulation? *Adv Physiol Educ* 2007; 31: 51-54.
7. Brown T, Gwinnutt C, Wardle T. A simple guide to blood gas analysis. BMJ Publishing Group, 1997.
8. Γεωργουλίδου Α, Μπακαλούδης Α, Ντέμκα Α και συν. Βαριά μεταβολική αλκάλωση σε ασθενή με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια από λήψη σόδας και εμέτους. *Ελληνική Νεφρολογία* 2014; 26: 37-44.
9. Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. *Physiol Res* 2007; 56: 697-705.
10. Eccles R. Electrolytes body fluids and acid base balance. Edward Arnold, London, 1993.
11. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 38-54.

12. Englehart MS, Schreiber MA. Measurement of acid-base resuscitation endpoints: lactate, base deficit, bicarbonate, or what? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 569-574
13. Figge J, Jabor A, Kazda A, et al. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26:1: 807-1810.
14. Fletcher S, Dharampal A. Acid-base balance and arterial blood gas analysis. *Surgery* 2003; 21(3): 61-65.
15. Ghos AK. Diagnosing acid-base disorders. *JAPI* 2006; 54: 720-724.
16. Gurthoys NP, Watford M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. *Ann Rev Nutrition* 1995; 15: 133-159
17. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Crit Care Med* 2005; 33: 2420-2422.
18. Halpenin ML, Goldstein MB. Acid-base physiology. In: Fluid, electrolyte and acid-base emergencies, eds. Halpenin ML, Goldstein MB, WB Saunders Company, Philadelphia 1988; p.p. 2-39.
19. Halperin M, Kamel K, Goldstein M. Fluid, electrolyte and acid-base physiology, a problem base approach 4<sup>th</sup> Edition, 2010.
20. Hamm L, Simon EE. Roles and mechanisms of urinary buffer excretion. *Am J Physiol* 1987; 253: F595-F605.
21. Heitz U, Horne M. Eds. Fluid, electrolyte and acid-base balance. Elsevier Mosby, 5<sup>th</sup> Edition, 2005.
22. Holmes O. Human acid-base physiology: a student text, London, Chapman & Hall Medical, 1993.
23. Jameson J, Loscalzo J. Harrison's nephrology and acid-base disorders. McGraw-Hill, New York, 2<sup>nd</sup> Edition, 2012.
24. Kalogiannidou E, Passadakis P, Panagoutsos S, Mavromatidis K, Vargemezis V. Effects of parenteral infusion of amino acid solutions in acid-base balance in patients with advanced chronic renal failure. *Nephrology & Therapeutics* 2011; S3 (<http://dx.doi.org/10.4172/2161-0959.S3-004>).
25. Kalogiannidou I, Tersi M, Sivridis D, Sotirakopoulos N, Mavromatidis K. Severe metabolic alkalosis in hemodialysed patients. *SJK-DT* 2012; 23(1): 58-62.
26. Καλογιαννίδου Ε, Τσίτσιος Τ, Τέρση Μ, Σιβρίδης Δ, Σωτηρακόπουλος Ν, Μαυροματίδης Κ. Βαριά μεταβολική αλκάλωση σε αιμοκαθαι-

ρόμενους ασθενείς. Ελληνική Νεφρολογία 2009; 21: 247-251.

27. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. Crit Care 2000; 4: 6-14.

28. Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. Crit Care Clin 2005; 21: 329-346.

29. Koeppen BM, Stanton BA. Renal physiology. Mosby Physiology Monograph Series, St Luis, 3<sup>rd</sup> Edition 2001.

30. Lote CJ. Principles of renal physiology. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 4<sup>th</sup> Edition 2000.

31. Louden JD, Roberts RR, Goodship TH. Acidosis and nutrition. Kidney Int 1999; 73(Suppl): S85-S88.

32. Martin L. All you really need to know to interpret arterial blood gases. Lippincott Williams & Wilkins, Second edition, Philadelphia, 1999.

33. Mavromatidou P, Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Skandalos I, Peiou M, Mavromatidis K. Acid-base disorders in patients with hypoproteinemia. BANTAO J 2006; 4: 99-103.

34. McNamara J, Worthley LIG. Acid-base balance: Part I. Physiology. Critical Care Resuscitation 2001; 3: 181-187.

35. Nitu M, Montgomery G, Eigen H. Acid-base disorders. Pediatr Rev 2011; 32; 240-251. DOI: 10.1542/pir.32-6-240.

36. Oakes D. Oakes ABG instructions guide. 2009.

37. Rastegar A. Mixed acid-base disorders. In: Acid-base disorders and their treatment, edited by: Gennari FJ, Adrouge HJ, Galla JH, Madias NE, Boca Raton, Taylor & Francis 2005, p.p. 681-696.

38. Reddi AS. Essentials of renal physiology, College Book Publishers, L.L.C., East Hanover, NJ 1999.

39. Reilly RF, Perazella MA. Instant access acid-base, fluids & electrolytes. McGraw-Hill, Lange, Boston, 2007.

40. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance. Eur J Nutr 2001; 40: 214-220.

41. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5<sup>th</sup> Edition, 2001.

42. Roudenko I, Tsiliras T, Sotirakopoulos N, Tsitsios T, Mavromatidis K. The effect of intense passive apnea in the acid-base balance and serum electrolytes. Ren Fail 2003; 25: 545-551.

43. Sotirakopoulos N, Kalogiannidou I, Tersi M, Armentzioiu K,

Sivridis D, Mavromatidis K. Acid-base and electrolyte disorders in patients with diabetes mellitus. SJKDT 2012; 23(1): 58-62.

44. Story D A, Poustie S, Bellomo R. Estimating unmeasured anions in critically ill patients: anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. Anaesthesia 2002; 57: 1109-1114.

45. Sue DY, Vintch JRE. Respiratory failure. In: Bogard FS, Sue DY, Vintch JRE Current diagnosis and treatment in critical care, 3<sup>rd</sup> edition McGraw Hill, 2008: 247-313.

46. Thomson WST, Adams JF, Cowan RA. Clinical acid-base balance. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo, 1997.

47. Wood LDH. The pathophysiology and differential diagnosis of acute respiratory failure. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH, eds. Principles of Critical Care, New York, Mc-Graw Hill, 2005: 417-426.

48. Yucha C. Renal regulation of acid-base balance. Nephrol Nurs J 2004; 31(2).

## Ερωτήσεις

**1. Ασθενής με pH 7,40, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=24 mEq/L και PaCO<sub>2</sub>=40 mmHg θα μπορούσε να έχει οξεοβασική διαταραχή;**

α) *Ναι;*

β) *Όχι;*

**2. Ασθενής με φυσιολογικά HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> και φυσιολογικό pH που λάμβανε διουρητικά επί ένα μήνα είχε μεταβολική αλκάλωση;**

α) *Ναι;*

β) *Όχι;*

**3. Ποια από τις παρακάτω οξεοβασικές διαταραχές είναι πιο επικίνδυνη για τη ζωή;**

α) *Οξέωση (αναπνευστική ή μεταβολική);*

β) *Αλκάλωση (αναπνευστική ή μεταβολική);*

**4. Ποιο από τα παρακάτω αέρια διαχέεται ευκολότερα στις κυψελίδες;**

α) *Το CO<sub>2</sub>;*

β) *Το O<sub>2</sub>;*

**5. Τι εξουδετερώνει η λευκωματίνη ως ρυθμιστικό διάλυμα;**

α)  $H^+$ ;

β)  $HO^-$ ;

γ) Και τα δύο;

**Απαντήσεις**

1. α

2. α

3. β

4. α

5. γ

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

$[Ca^{2+}]_{in}$	Ενδοκυττάρια συγκέντρωση $Ca^{2+}$
$[Ca^{2+}]_{out}$	Εξωκυττάρια συγκέντρωση $Ca^{2+}$
$[K^+]_{in}$	Ενδοκυττάρια συγκέντρωση $K^+$
$[H^+]_i$	Ενδοκυττάρια $[H^+]$
$[K^+]_{out}$	Εξωκυττάρια συγκέντρωση $K^+$
AA	Αναπνευστική αλκάλωση
ABG	Αέρια αρτηριακού αίματος
ACTH	Αδρενοκορτικοτροπίνη
ANP	Atrial natriuretic peptide
ARDS	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
BE	Base excess
BPAP	Bilevel positive airway pressure
$Ca^{2+}_{in}$	Ενδοκυττάριο $Ca^{2+}$
CaCC	Calcium-activated $Cl^-$ -channel
$CaO_2$	Περιεκτικότητα αίματος σε $O_2$
CaM	Καλμοδουλίνη
CCT	Φλοιώδες αθροιστικό σωληνάριο
CFTR	Cystic fibrosis conductance regulator

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

Cl <sup>-</sup>	Χλώριο
ClC	Κανάλια Cl <sup>-</sup>
CO	Cardiac output
CO <sub>2</sub>	Διοξείδιο του άνθρακα
COHgb	Ανθρακυλαιμοσφαιρίνη
Cr	Κρεατινίνη
DAD	Όψιμη εκπόλωση
DO <sub>2</sub>	Προσφορά O <sub>2</sub>
EAD	Πρώιμη εκπόλωση
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EGF	Epidermal growth factor
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume
FiO <sub>2</sub>	Εισπνεόμενο O <sub>2</sub>
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
GS	Glutamine synthetase
H <sup>+</sup>	Κατιόντα υδρογόνου
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Ανθρακικό οξύ
H <sub>2</sub> O	Ύδωρ



## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

Hb	Αιμοσφαιρίνη
HCl	Υδροχλωρικό οξύ
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Διπτανθρακική ρίζα
hERG	Human ether-a-go-go-related gene
I <sub>f</sub>	Βηματοδοτικό ρεύμα
I <sub>K1</sub>	Εσωμόλο ανορθωτικό ρεύμα K <sup>+</sup>
I <sub>Kr</sub>	Ταχύ σκέλος του επιβραδυνόμενου ανορθωτικού ρεύματος K <sup>+</sup>
I <sub>Ks</sub>	Βραδύ σκέλος του επιβραδυνόμενου ανορθωτικού ρεύματος K <sup>+</sup>
I <sub>NaP</sub>	Ταχείς δίαυλοι Na <sup>+</sup>
INR	Διεθνής φυσιολογοποιημένος λόγος
I <sub>TO1</sub>	Παροδικό εξωμόλο ρεύμα K <sup>+</sup>
Kg	Χιλιόγραμμα
Kir	Inward-rectifier δίαυλοι καλίου
LAFB	Left anterior fascicular block
LBBB	Left bundle branch block
LPFB	Left posterior fascicular block
LQTS	Σύνδρομο παρατεταμένου-επιμηκυμένου QT
MEPE	Matrix extracellular phosphoglycoprotein

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

Meq	Χιλιοστοϊσοδύναμο
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
Mg <sup>2+</sup>	Μαγνήσιο
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome
Na <sup>+</sup>	Νάτριο
NaCl	Επιτραπέζιο αλάτι
NaHCO <sub>3</sub>	Διπτανθρακικό νάτριο
NCX	Αντιμεταφορέας Na <sup>+</sup> -Ca <sup>2+</sup>
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Αμμώνιο
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NHE3	Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> -αντιμεταφορέας
NHS	National Health Survey
NKCC	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> -συμμεταφορέας
NKCC2	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> -συμμεταφορέας
NO	Νιτρικό οξείδιο
OH <sup>-</sup>	Υδροξύλιο
PAC	Pulmonary artery catheter
PaCO <sub>2</sub>	Αρτηριακή μερική πίεση CO <sub>2</sub>

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

PaCO <sub>2</sub>	Μερική πίεση CO <sub>2</sub>
PaO <sub>2</sub>	Μερική πίεση O <sub>2</sub>
PAO <sub>2</sub>	Μερική πίεση O <sub>2</sub> στις κυψελίδες
PCO <sub>2</sub>	Μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα
PDG	Phosphate dependent glutaminase
PEEP	Θετική τελικο-εκπνευστική πίεση
PEEPi	Intrinsic positive end expiratory pressure
PEPCK	Phospho enol pyruvate carboxy kinase
PET	Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων
pH	Οξύτητα
PHEX	Ενδοπεπτιδάσες του χρωμοσώματος X
PTH	Παραθορμόνη
PvCO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub> στο φλεβικό αίμα
RBBB	Right bundle branch block
RBF	Νεφρική ροή αίματος
RhBG	Rhesus B glycoprotein
RhCG	Rhesus C glycoprotein
RMP	Resting membrane potential
RyR	Υποδοχείς της ρυανοδίνης

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

SaO <sub>2</sub>	Κορεσμός Hb με O <sub>2</sub>
SBE	Standard base excess
ScvO <sub>2</sub>	Κορεσμός οξυγόνου της Hb κεντρικού φλεβικού αίματος της άνω κοίλης φλέβας
SERCA	Αντλία Ca <sup>2+</sup> -ΑΤΡάση
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone
SID	Strong ion difference
SpO <sub>2</sub>	Κορεσμός Hb με O <sub>2</sub> (περιφερικός)
SPS	Sodium polystyrene sulfonate
SvO <sub>2</sub>	Κορεσμός οξυγόνου της Hb μικτού φλεβικού αίματος
TIO	Tumor-induced osteomalacia
TLS	Σύνδρομο λύσης όγκου
TMP	Τριμεθοπρίμη
Torsades de pointes	Ριπιδοειδής πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία
TRPM6	Transient receptor potential ion channel 6
V/Q	Σχέση αερισμού/αιμάτωσης
VA	Κατά λεπτό κυψελιδικός αερισμός
VBG	Αέρια φλεβικού αίματος
VC	Vital capacity

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

VCO <sub>2</sub>	Ρυθμός παραγωγής CO <sub>2</sub>
V <sub>m</sub>	Δυναμικό ενέργειας
VO <sub>2</sub>	Πρόσληψη O <sub>2</sub>
V <sub>rest</sub>	Δυναμικό ηρεμίας κυτταρικής μεμβράνης
AA	Αναπνευστική ανεπάρκεια
AE	Αντιμεταφορέας ανιόντων (Cl <sup>-</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )
AEE	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
AO	Αναπνευστική οξέωση
AY	Αρτηριακή υπέρταση
Βιταμίνη C	Ασκορβικό οξύ
ΒΣ	Βάρος σώματος
ΔΥ	Υπερδιάταση
EMA	Επεμβατικός μηχανικός αερισμός
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
EnX	Ενδοκυττάριος χώρος
ΕξΧ	Εξωκυττάριος χώρος
ΗΗ	Εξίσωση Henderson-Hasselbach
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογραφικές
ΗΚΓ/κές	Ηλεκτροκαρδιογραφικές

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

ΗΚΓ/μα	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΘΥ	Θεραπεία υποκατάστασης
K <sup>+</sup>	Κάλιο
KCl	Χλωριούχο κάλιο
ΚΑ	Καρδιακή ανεπάρκεια
KAN	Καρδιαγγειακή νόσος
ΚΑΡΠΑ	Καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΚΦΚ	Κεντρικός φλεβικός καθετήρας
ΜΑ	Μεταβολική αλκάλωση
ΜΕΘ	Μονάδα εντατικής θεραπείας
ΜΕΜΑ	Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός
ΜΟ	Μεταβολική οξέωση
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
NBCe1	3HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Na <sup>+</sup> -συμμεταφορέας
NH <sub>3</sub>	Αμμωνία
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Αμμώνιο
NHE1	Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> -αντιμεταφορέας
NHE <sub>3</sub>	Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> -αντιμεταφορέας

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

ΝΣΟ	Νεφροσωληναριακή οξέωση
ΟΒΙ	Οξεοβασική ισορροπία
Π <sub>B</sub>	Βαρομετρική πίεση
ΠΚ	Περιτοναϊκή κάθαρση
ΡΑΑ	Ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΣΔ	Σακχαρώδης διαβήτης
ΣΚΑ	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
ΤΜΡ	Threshold Membrane Potential
ΤΕΠ	Τμήμα επειγόντων περιστατικών
ΤΝ	Τεχνητός νεφρός
ΧΑ	Χάσμα ανιόντων
ΧΑΠ	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική νόσος

## **Εταιρίες - Χορηγοί Σεμιναρίου**

---

Η Οργανωτική Επιτροπή ευχαριστεί τις παρακάτω εταιρίες χορηγούς:

AMGEN ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

BAXTER HELLAS ΕΠΕ

GENESIS PHARMA ΑΕ

VIANEX ΑΕ









FER/SPEC/ADV/09-2017



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

**ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:** Ferinject 50 mg σιδήρου ανά ml ενέσιμο διάλυμα/διάλυμα για έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Ένα ml διαλύματος περιέχει 50 mg σιδήρου, ως ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο. Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 500 mg σιδήρου, ως ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Vifor France 100-101Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Defense 8, 92042 Paris La Defense Cedex, Γαλλία.

Για περαιτέρω πληροφορίες παρακαλώ απευθυνθείτε στη Genesis Pharma



Λ. Κηφισίας 274, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα  
Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6896619  
e-mail: info@genesishpharma.com  
www.genesishpharma.com



Νέο Σύστημα ΑΠΚ **Homechoice Claria**

## Σχεδιασμένο με στόχο να αλλάξει ριζικά τον κόσμο της ΠΚ.



### Νέα Χαρακτηριστικά

- Αμφίδρομη επικοινωνία: εξ αποστάσεως αλλαγή των προγραμμάτων της συσκευής
- Εξ αποστάσεως αναβαθμίσεις του λογισμικού και τεχνική υποστήριξη
- 200% μεγαλύτερη οθόνη για βελτιωμένη ορατότητα συγκριτικά με τον αρχικό κυκλοποιητή ΑΠΚ **Homechoice**

### Το σύστημα ΑΠΚ Homechoice Claria που διαθέτει πλέον την πλατφόρμα συνδεσιμότητας **Sharesource**.

Σήμερα, οι περισσότεροι από τους ασθενείς σας που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση μπορούν να επωφεληθούν από την κατ' οίκον θεραπεία. Η αμφίδρομη συνδεσιμότητα σας παρέχει τη δυνατότητα όχι μόνο να ελέγχετε τα προγράμματα της συσκευής, αλλά και να τα ρυθμίζετε εξ αποστάσεως, γεγονός που διευκολύνει την προδραστική λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Με άλλα λόγια, αφορά στο εγχείρημα της Baxter να μεταφέρει το ιατρείο σας στους ασθενείς σας.



Baxter, Homechoice, Homechoice Claria and Sharesource είναι εμπορικά σήματα της Baxter International Inc.

### **BAXTER (Hellas) Ε.Π.Ε.**

Μαρίνου Αντύπα 47 & Ανάφης, Τ.Κ. 141 21 Ν. Ηράκλειο, Αττική  
Τηλ.: 210 28 80 000, Fax: 210 99 68 890  
www.baxter.gr