

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο

Υγρών Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας

2^ο Σεμινάριο

Μεταβολική αλκάλωση - Αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση
- Μικτές οξεοβασικές διαταραχές



Οργάνωση
Νεφρολογικό Τμήμα
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής
"Σισμανόγλειο"

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού
Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας
"Μποδοσάκειο"

Υπό την Αιγίδα της
Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας



26 & 27 Σεπτεμβρίου 2008
Ξενοδοχείο Αρκάδια
Κομοτηνή

Βιβλίο Πρακτικών



ΕΛΕΓΧΟΣ

■ Καρδιαγγειακού
κινδύνου

■ Επιπλοκών
διαβήτη

■ Επιπλοκών
αιμορραγιών

Nephral ST

Η πρώτη επιλογή για τον ασθενή



Το σημείο αναφοράς στη βιοσυμβατότητα και στην ικανότητα απορρόφησης

Η συμμετρική ομοιογενής δομή της υδρογελικής μεμβράνης των Nephral ST επαυξάνει την ικανότητα διάχυσης, μεταφοράς και ιδιαίτερα τα χαρακτηριστικά απορρόφησης.

Η εξαιρετική ικανότητα απορρόφησης συμβάλλει στην αποτελεσματική απομάκρυνση των τοξινών όπως η b2mG ή οι AGE's και στην απομάκρυνση των φλεγμονωδών μεσοθαβτητών όπως οι κυτοκίνες και οι αναφυλατοξίνες. Επιπλέον μία συγκεκριμένη επεξεργασία της επιφάνειας της μεμβράνης με πολυαιθυλεναιμικό βιοπολυμερές έχει εφαρμοστεί με σκοπό να αποτρέψει την ενεργοποίηση παραγόντων του αίματος.

Συστηματική μείωση της ηπαρίνης

Η ειδική επεξεργασία της επιφάνειας της μεμβράνης δεν προλαμβάνει μόνο την ενεργοποίηση παραγόντων του αίματος αλλά επίσης μπορεί να δεσμεύσει τα μόρια ηπαρίνης εάν η πλήρωση γίνει με ένα προηπαρινισμένο διάλυμα ορού.

Συνεπώς μπορεί να δοθεί λιγότερη ηπαρίνη για να ολοκληρωθεί η διαδικασία διάλυσης μειώνοντας τους κινδύνους και τους περιορισμούς που σχετίζονται με τη συστηματική αντιπηκτική αγωγή.

*Ένα βήμα μπροστά
στις θεραπείες και την ασφάλεια*

HOSPAL

>200.000.000 ΖΩΕΣ: Ο ΚΟΣΜΟΣ ΤΟΥ CLEXANE

Αντιθρομβωτικό αναφοράς σε ολόκληρο τον κόσμο

> Με την ισχυρότερη κλινική τεκμηρίωση

> Με την πλέον προβλέψιμη δράση

> Με το μεγαλύτερο εύρος κλινικών ενδείξεων

EURO NSCG ATHENS

CLEXANE®
enoxaparin sodium

> Αντιθρομβωτικό αναφοράς

Ενδείξεις: Το CLEXANE (νατρίου ενδοξαπαρίνη) ενδείκνυται για την πρόληψη της εκ νέου βαθιά θρομβοεμβολικής διαδρομής, όταν συνδυάζεται με αντιπηκτική ή γενική χειρουργική, σοβαρές επιπτώσεις του πηγμίν ενδύου και του οσεί ή χειρουργικές επιπτώσεις κοκκίνου. • Ενδείκνυται στη θεραπεία της εκ νέου βαθιά θρομβοεμβολικής με μικρή τεκμηρίωση (αδελφ). • Ενδείκνυται για την πρόληψη από τη θρομβοεμβολική νόσο σε παθολογικούς (με χειρουργική) ασθενείς κατακειμένους έλκους, έλκους, όπως ακούσια ή αναγκαστική απεικνιστική, σοβαρή λήψη ή βραχυπρόθεσμα. • Επίσης ενδείκνυται για τη θεραπεία της ασθένειας στενάλης και του μη διαγνωσμένου ή μη κλινικά εμφανισμένου του μακροχρόνιου, όταν συγχρονιστεί με ασπρίνη. • Το CLEXANE (νατρίου ενδοξαπαρίνη), όπως προληπτική χαμηλού μοριακού βάρους ενδείκνυται και ως αντιπηκτικό στην εξωοστική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της ανακάλυψης. • **Αντενδείξεις:** Πρέπει να αποφευχθεί η χρήση του CLEXANE στις ακόλουθες περιπτώσεις: • Υπεραιμοφιλία είτε στη νατρίου ενδοξαπαρίνη είτε στην πρόληψη ή τη θεραπεία της συμπεριλαμβανομένης των Ηπατικών Καρμύλων Μοριακού Βάρους. • Ενεργός αιμορραγία ή σοβαρή διαταραχή του μηχανισμού πήξης του αίματος. • Ιστορικό ή εμφάνιση θρομβοεμβολίας από ενδοξαπαρίνη ή άλλη ηπαρίνη μέσω ανοσολογικού μηχανισμού τύπου II (με θετική επί των δοκιμασιών συσσώρευσης αιμοπεταλίων, παρούσα νατρίου ενδοξαπαρίνη). • Ενεργός γαστροελεγχολογικός έλκος. • Αιμορραγικό εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο (εκτός εάν υπάρχουν συστηματικές εμβολές). • Οξεία βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα. • **Αντενδείξεις Ενδείξεις:** • **Αιμορραγικές εκδηλώσεις:** • Αιμορραγία μπορεί να συμβεί κατά τη θεραπεία με νατρίου ενδοξαπαρίνη σε συνδυασμό με την παρούσα παραγόμενη κίνηση, όπως: Οργανικές βλάβες προδιαθέτοντες σε αιμορραγία, επιβεβαιωτικές διαδικασίες ή χρήση φαρμακευτικής αγωγής που επηρεάζει την αιμόσταση. Θα πρέπει να ερμηνεύεται η πρόκληση της αιμορραγίας και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Μελέτες αιμορραγίας στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η οπισθοπεριτοναϊκή και η ενδοκαρδιακή αιμορραγία έχουν αναφερθεί. Μερικές από αυτές ήταν θανατηφόρες. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευρολογικών (ριζικών) αιματωμάτων κατά τη συγχρονιστική χορήγηση νατρίου ενδοξαπαρίνης και ραδιοαπεικικτικής αναισθησίας ή ραδιοαπεικικτικής παρακολούθησης. Αυτά τα περιστατικά οδηγούν σε διαφανείς βαθύων νευρολογικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ή μόνιμης παράλυσης. • **Θρομβοεμβολία:** Ηπια, παροδική, συμπτωματική θρομβοεμβολία έχει αναφερθεί κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας (πυλίου). Σπάνιες περιπτώσεις ανοσολογικής θρομβοεμβολίας με ή χωρίς θρομβόση έχουν αναφερθεί (τύπου II). • **Τοπικές αντιπηκτικές:** Δεν εμφανίζονται εκκλίσεις στο σημείο της ένεσης παρά μόνο εάν ερμηνεύεται ότι δεν υπάρχει η σωστή τεχνική. • **Άλλες:** Αν και σπάνια, μπορεί να παρατηρηθούν δερματικές (φωσφορικής ερυθρόση) ή συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπτωματικές και ανατρίμους αύξησης στον αριθμό των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων έχουν αναφερθεί. • **Προειδοποιήσεις:** **Γενικά:** Οι ηπατικές χαμηλού μοριακού βάρους εμφάνισαν μεταξύ τους διαφορές ως προς τον τρόπο παρακολούθησης, το μοριακό τους βάρος, την ελκία από-Χα δράση, τις μεθόδους και τη διαδικασία. Π, αυτό επισημαίνεται ότι για αποφυγή λαβών κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής δεν θα πρέπει να γίνεται αλλαγή από το ιδιοσκευάσμα της μιας εταιρείας σε ιδιοσκευάσμα της άλλης. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και συμμόρφωση στις οδηγίες του κάθε ιδιοσκευάσματος. Ακόμη απαιτείται προσοχή επειδή υπάρχουν διαφορές περιεκτικότητας. • **Ραδιοαπεικικτικές αναισθησίες:** Όπως συνδυάζει και με τα άλλα αντιπηκτικά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νευρολογικών (ριζικών) αιματωμάτων κατά την ταυτόχρονη χρήση νατρίου ενδοξαπαρίνης με ραδιοαπεικικτική αναισθησία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των φαινομένων είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνται μετεγχειρητικοί επεκτατικοί καθετήρες ή με την ταυτόχρονη χρήση επιπρόσθετων φαρμάκων τα οποία επηρεάζουν τη διαδικασία όπως τα NSAIDs. Επίσης ο κίνδυνος φαίνεται αυξημένος κατά την τραυματική ή επαναλαμβανόμενη νευρολογική παρακολούθηση. Όταν προγραμματίζεται ή χρησιμοποιείται επεκτατικός ή ραδιοαπεικικτικός αναισθησία παράλληλα με τη χορήγηση νατρίου ενδοξαπαρίνης, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νατρίου ενδοξαπαρίνης ώστε να ελαττώνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας στο κυτταίο σκλήν. Η απομάκρυνση του επεκτατικού καθετήρα είναι καλύτερα να πραγματοποιείται πριν τη χορήγηση της νατρίου ενδοξαπαρίνης. Διαφορετικά, είναι σημαντικό να πραγματοποιείται όταν η αντιπηκτική δράση της νατρίου ενδοξαπαρίνης είναι χαμηλή. Η τοποθέτηση ή η απομάκρυνση του επεκτατικού καθετήρα στους ασθενείς που λαμβάνουν ένεση προφύλαξης νατρίου ενδοξαπαρίνης για πρόληψη της εκ νέου βαθιά θρομβοεμβολικής, πρέπει να καθορίζεται 12 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση ενδοξαπαρίνης. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις (θεραπείας π.χ. 100 από-Χα IU/kg ή 1 mg/kg), δύο φορές την ημέρα ή 150 από-Χα IU/kg ή 1.5 mg/kg) για αργή την ημέρα, απαιτείται κατάσταση τουλάχιστον 24 ώρες μετά την τελευταία δόση νατρίου ενδοξαπαρίνης προκειμένου να επιτραπεί η επάνοδος στο φυσιολογικό της φυσιολογικής κατάστασης του ασθενούς. Η επάνοδος στον νατρίου ενδοξαπαρίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται νωρίτερα των 2 ωρών από την απομάκρυνση του καθετήρα. Εάν οι ασθενείς αποφασίσουν να χορηγήσουν αντιπηκτική αγωγή ενώ οι καθετήρες παραμένουν στη θέση του, απαιτείται έντονη παρακολούθηση και αυξημένη παρακολούθηση της νευρολογικής κατάστασής. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή ή προγραμματίζεται να λαβούν αντιπηκτική αγωγή για λόγους θρομβοπροφύλαξης θα πρέπει να παρακολουθούνται από σημεία και συμπτώματα νευρολογικής επιδείνωσης. Αν και οι κλινικές εκδηλώσεις των νευρολογικών (ριζικών) αιματωμάτων μπορεί να επηρεαστούν από τις διαδικασίες της αναισθησίας, τα σημεία και συμπτώματα των νευρολογικών (ριζικών) αιματωμάτων όπως άλγος κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, οσθητικές και κινητικές διαταραχές (αμυδία ή αδυναμία των κάτω άκρων), εντερικές ή κυστικές διαταραχές πρέπει να παρακολουθούνται. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να ενημερώσουν τον ιατρό τους αμέσως μόλις αισθανθούν κάποιο από τα πιο πάνω σημεία ή συμπτώματα. Εάν υπάρχει υποψία νευρολογικών (ριζικών) αιματωμάτων χρειάζεται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Συμπεριλαμβανομένης της δράσης της πίεσης επί του κυτταρίου μυελού. • **Θρομβοεμβολία προκλήσιμα από ηπαρίνη (Heparin-induced thrombocytopenia (HIT))** Η νατρίου ενδοξαπαρίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό θρομβοεμβολίας με ή άνευ θρομβοεμβολίας προκλήσιμα από ηπαρίνη, μέσω αντισώματος (τύπου II). Ο κίνδυνος για επανεμφάνιση θρομβοεμβολίας τύπου II μπορεί να παραμένει για μερικά έτη. • **Προετική βαλβίδα καρδίας:** Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και αποτελεσματική χρήση της νατρίου ενδοξαπαρίνης κατά την πρόληψη της θρομβοεμβολίας σε ασθενείς με προετική βαλβίδα καρδίας. Π, αυτό δεν αναισθησία τη χρήση της νατρίου ενδοξαπαρίνης. • **Προειδοποιήσεις:** Απογορευτική η εκκένωση χορήγηση. Η νατρίου ενδοξαπαρίνη, όπως και οποιαδήποτε άλλη αντιπηκτική αγωγή, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε καταστάσεις όπου υπάρχει κίνδυνος πιθανότητας αιμορραγίας. Διαταραχή στην αιμόσταση, πρόσφατο εγκεφαλικό ισχαιμικό επεισόδιο, υπερεκτετατική αρτηρία, αρτηριοσκληρωτική ή σε ασθενείς με ιστορικό γαστροελεγχολογικού έλκους, διαδοχική συμβατότητα, πρόσφατο κύριο ή οξεία καρδιακή προσβολή, αιμορραγία σε ηλικιωμένους. Σε ηλικιωμένους δεν παρατηρήθηκε τάση αύξησης αιμορραγίας στον αριθμό των ασθενών οι οποίες χορηγούνται για πρόληψη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ιδιαίτερα ασθενείς ηλικίας 80 ετών ή και μεγαλύτεροι μπορεί να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών με εύρος δόσεων που αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Συνιστάται προσεκτική ιατρική παρακολούθηση. • **Νεφρική ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζεται κάποια αύξηση ως προς την έκδοση στη νατρίου ενδοξαπαρίνη η οποία ενυμνεί τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Αφού η έκδοση στη νατρίου ενδοξαπαρίνη αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) συνιστάται προσαρμογή τόσο της δόσολογίας για τη θεραπεία όσο και της δόσολογίας για τη πρόληψη. Μολονότι δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσολογίας σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min) και ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min) νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο συνιστάται προσεκτική ιατρική παρακολούθηση. • **Ηπατική ανεπάρκεια:** Χαμηλό σωματικό βάρος: Αύξηση ως προς την έκδοση στη νατρίου ενδοξαπαρίνη με δόσεις πρόληψη (όχιως προσαρμογή) σύμφωνα με το σωματικό βάρος παρατηρήθηκε σε νευρικές με χαμηλό βάρος σωματικό (<45 kg) και σε άνδρες με μικρό σωματικό βάρος (<57 kg), γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτός, σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται ιδιαίτερα προσεκτική ιατρική παρακολούθηση. • **Παρενέργειες:** Αρτηριακή αρτηριοσκλήρωση. Ιστορικό εμφάνισης εμφάνισης θρομβοεμβολίας από παλαιότερο τρόπο ή με χειρουργικό τρόπο, μετά από σπασμωδικό θάνατο. Η εκκένωση θρομβοεμβολίας (τύπου II) συνδυάζει σοβαρή μείωση της δρς και της πίεσης μετά την έναρξη χορήγησης της νατρίου ενδοξαπαρίνης. Σε αυτούς, συνιστάται η μέτρηση του αριθμού αιμοπεταλίων πριν την έναρξη και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νατρίου ενδοξαπαρίνη. Πρακτικά, εφόσον παρατηρείται επιβεβαιωμένη σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (50 έως 50% της αρχικής τιμής) η θεραπεία με νατρίου ενδοξαπαρίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής να τεθεί σε άλλη θεραπευτική αγωγή.



sanofi aventis

Προτεραιότητα στην υγεία

Sanofi-aventis A.E.B.E. Αθήνα: Γ. Συγγρού 348. Κτίριο Α, 176 74 Καλλιθέα,
Τηλ.: 210-9001600, Fax: 210-9249088, www.sanofi-aventis.gr

TORAY

Φίλτρα αιμοκάθαρσης TORAY

**Νέα σειρά φίλτρων
αιμοκάθαρσης TS-S/UL**
Μεμβράνη Τύπου:
Polysulfone - Toraysulfone



Η πλέον κατάλληλη μεμβράνη
κατασκευασμένη βάσει προηγμένης
NANO-ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

**Σειρές φίλτρων
αιμοκάθαρσης
B1, B3, BK-U/P, BG-U**
Μεμβράνη Τύπου:
Polymethylmethacrylate - PMMA



ΠΡΑΚΤΙΚΑ
ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΕΤΗΣΙΟΥ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ

**ΥΓΡΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ
& ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ**

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΑΛΚΑΛΩΣΗ - ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΚΑΙ ΑΛΚΑΛΩΣΗ - ΜΙΚΤΕΣ
ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Κ. ΜΑΥΡΟΜΑΤΙΔΗΣ, Χ. ΚΑΤΣΙΝΑΣ

ΚΟΜΟΤΗΝΗ 2008

Copyright

Κ. Μαυροματίδης, Χ. Κατσίνας

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, 4265/6, το Ν. 100/75 και τους λοιπούς κανόνες διεθνούς δικαίου, χωρίς την άδεια των συγγραφέων

Περιεχόμενα

Χαιρετισμός Οργανωτικής Επιτροπής.....	7
Οργάνωση Σεμιναρίου.....	8
Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές.....	9

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ I: Μεταβολική αλκάλωση - I

Προεδρείο: **Β. Βαργεμέζης, Σ. Σπαΐα**

1. Ορισμός μεταβολικής αλκάλωσης - Χλωριοευσαισθητες (παθογένεια) Σ. Μιχαήλ	12
2. Χλωριοανθεκτικές αλκαλώσεις (παθογένεια) Β. Μαργέλλος	25
3. Μηχανισμοί διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης Χ. Κατσίνας	34
4. Αντιρρόπηση μεταβολικής αλκάλωσης Ε. Καλογιαννίδου	41

Σχόλια - Παραδείγματα

Κ. Σόμπολος, Κ. Μαυροματίδης

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ II: Μεταβολική αλκάλωση - II

Προεδρείο: **Δ. Τσακίρης, Ι. Τζανάκης**

1. Κλινική εικόνα Ν. Αφεντάκης	54
2. Εργαστηριακά ευρήματα Η. Θώδης	60
3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση Χ. Δημητριάδης	73
4. Θεραπεία Γ. Λιάμης	83

Σχόλια - Παραδείγματα

Κ. Χ. Σιαμόπουλος, Π. Αληβάνης

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ III: Αναπνευστική οξέωση

Προεδρείο: **Ι. Παπαδάκης, Ν. Ζουμπαρίδης**

1. Φυσιολογία της αναπνοής - Μεταφορά αερίων - Αίτια ΑΟ Δ. Λαγονίδης	92
2. Αντιρρόπηση - Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα Γ. Φιλντίσης	109
3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Πρόληψη - Θεραπεία Μ. Τσαγκούριας	115

Σχόλια - Παραδείγματα

Γ. Μπαλτόπουλος

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ IV: Αναπνευστική αλκάλωση

Προεδρείο: Χ. Συργκάνης, Φ. Χριστίδου

1. Αίτια - Αντιρρόπηση Ε. Ντουνούση	126
2. Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα Δ. Γεωργόπουλος	134
3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Πρόληψη Θ. Πλιακογιάννης	140
4. Θεραπεία Ε. Μάνου	145

Σχόλια - Παραδείγματα

Γ. Φιλντίσης, Π. Πασαδάκης

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ V: Μικτές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας -

Ερμηνεία δεδομένων αερίων αίματος

Προεδρείο: Κ. Περάκης, Ν. Νικολακάκης

1. Είδη μικτών - Κλινική εικόνα - Διάγνωση - Διαγνωστικές οδηγίες - Θεραπεία Χ. Μηλιώνης	152
2. Ερμηνεία αερίων αίματος - Σημασία ειδικών παραμέτρων για τη διάγνωση των μικτών ΟΔ Ν. Κακλαμάνης	156

Σχόλια - Παραδείγματα

Γ. Μπαλτόπουλος

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Προεδρείο: Ν. Παπαγαλάνης, Μ. Γενναδίου

1. Χρήση των τύπων αντιρροπήσεων Κ. Π. Κατωπόδης	172
2. Χρήση των χασμάτων αίματος. Χρήση του ωσμωτικού χάσματος και του χάσματος ανιόντων των ούρων Κ. Μαυροματίδης	186
3. Συμβολή των ηλεκτρολυτών, της λευκωματίνης και άλλων παραμέτρων στην επίλυση οξεοβασικών προβλημάτων Γ. Κουτρούμπας	209

Συντμήσεις221

Ευχαριστίες223

Χαιρετισμός

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Μετά την επιτυχία του 1^{ου} Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Υγρών Ηλεκτρολυτών και Οξεοβασικής Ισορροπίας που έγινε πέρυσι στην Πτολεμαΐδα, συνεχίζουμε την προσπάθειά μας και σας καλωσορίζουμε στο 2^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο για να καλύψουμε το υπόλοιπο της οξεοβασικής ισορροπίας.

Το 2^ο Σεμινάριο με θέμα **“Μεταβολική αλκάλωση - Αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση - Μικτές οξεοβασικές διαταραχές”**, διοργανώνεται και πάλι σε συνεργασία του Νεφρολογικού Τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής “Σισμανόγλειο” με τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας “Μποδοσάκειο”, φυσικά και πάλι τίθεται υπό την αιγίδα της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας, γεγονός που μας τιμά και επαυξάνει τις υποχρεώσεις μας απέναντι σας.

Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλαμβάνει πέντε Στρογγυλά Τραπέζια, στα οποία αναπτύσσονται διεξοδικά, με διδακτικό τρόπο, όλες οι πτυχές των επιμέρους εισηγήσεων και ένα Κλινικό Φροντιστήριο.

Στόχος μας είναι και πάλι να μιήσουμε όσο γίνεται περισσότερους στον όμορφο χώρο της οξεοβασικής ισορροπίας που επίμονα την αγνοούμε και την απωθούμε στο υποσυνείδητό μας, απλά επειδή τη θεωρούμε δύσκολη.

Στοχεύουμε στη συμμετοχή των νεότερων συναδέλφων, αλλά και όσων από τους παλαιότερους βρίσκουν το θέμα μας ενδιαφέρον, ώστε στο μέλλον να καταστούμε μία μεγάλη ομάδα ιατρών που θα αγαπούν και θα μελετούν τις διαταραχές αυτές.

Σας ευχόμαστε καλή και ευχάριστη διαμονή στην όμορφη Κομοτηνή και εποικοδομητική συμμετοχή στην επιστημονική μας εκδήλωση.

Με εκτίμηση

Εκ μέρους της Οργανωτικής Επιτροπής

Κ. Μαυροματίδης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γ.Ν. Κομοτηνής “Σισμανόγλειο”

Χ. Κατσίνας

Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
Γ.Ν. Πτολεμαΐδας “Μποδοσάκειο”

Οργάνωση

Νεφρολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής “Σισμανόγλειο”

Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας “Μποδοσάκειο”

Υπό την αιγίδα της



Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

Οργανωτική Επιτροπή

Πρόεδροι: Κ. Μαυροματίδης
Χ. Κατσίνας

Μέλη: Κ. Αρμεντζιοΐου - Τασιοπούλου
Ε. Καλογιαννίδου
Κ. Πιπύρος
Δ. Σιβρίδης
Ν. Σωτηρακόπουλος
Τ. Τσίτσιος

Στο 2^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο ΥΓΡΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ & ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ **“Μεταβολική αλκάλωση - Αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση - Μικτές οξεοβασικές διαταραχές”** αντιστοιχούν **9 μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης**, σύμφωνα με τα κριτήρια της EACCME - UEMS

Συγγραφείς - Πρόεδροι - Σχολιαστές

Αληβάνης Π.	Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Ρόδου
Αφεντάκης Ν.	Αν. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “Γ. Γεννηματάς”
Βαργεμέζης Β.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Γενναδίου Μ.	Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Λιβαδειάς
Γεωργόπουλος Δ.	Καθηγητής / Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου
Δημητριάδης Χ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β' Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Ιπποκράτειο”
Ζουμπαρίδης Ν.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας
Θώδης Η.	Αν. Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Κακλαμάνης Ν.	Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Σάμου
Καλογιαννίδου Ε.	Ειδικευόμενη Νεφρολογίας Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής “Σισμανόγλειο”
Κατσίνας Χ.	Νεφρολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας “Μποδοσάκειο”
Κατωπόδης Κ.Π.	Επικ. Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κουτρούμπας Γ.	Νεφρολόγος, Επιμελητής Β' Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Βόλου
Λαγονίδης Δ.	Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Γενικού Νοσοκομείου Γιαννιτσών
Λιάμης Γ.	Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μάνου Ε.	Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β' Νεφρολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης “Παπαγεωργίου”
Μαργέλλος Β.Κ.	Αν. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών “Ο Ευαγγελισμός”
Μαυροματίδης Κ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής “Σισμανόγλειο”
Μηλιώνης Χ.	Επικ. Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μιχαήλ Σ.	Αν. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Λαϊκό"
Μπαλτόπουλος Γ.	Καθηγητής Εντατικής Νοσηλείας & Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Νικολακάκης Ν.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου
Ντουνούση Ε.	Νεφρολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παπαγαλάνης Ν.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Κοργιαλένιο - Μπενάκειο" ΕΕΣ
Παπαδάκης Ι.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών "Ιπποκράτειο"
Πασαδάκης Π.	Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης
Περάκης Κ.	Αν. Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου
Πλιακογιάννης Θ.	Επιμελητής Α' Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας
Σιαμόπουλος Κ.Χ.	Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σόμπολος Κ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης "Γ. Παπανικολάου"
Σπαΐα Σ.	Αν. Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος 2 ^{ου} Νοσοκομείου ΙΚΑ Θεσσαλονίκης
Συργκάνης Χ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Βόλου
Τζανάκης Ι.	Αν. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Χανίων
Τσαγκούριας Μ.	Αναισθησιολόγος - Εντατικολόγος, Επιμελητής Α' Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου"
Τσακίρης Δ.	Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Γενικού Νοσοκομείου Βέροιας
Φιλντίσης Γ.	Επικ. Καθηγητής Εντατικολογίας & Υπερβαρικής Ιατρικής Τμήματος Νοσηλευτικής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Χριστίδου Φ.	Διευθύντρια Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Πολυγύρου

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ Ι

Μεταβολική αλκάλωση - Ι

Προεδρείο: **Β. Βαργεμέζης, Σ. Σπαΐα**

1. Ορισμός μεταβολικής αλκάλωσης - Χλωριοευαίσθητες (παθογένεια)

Σ. Μιχαήλ

2. Χλωριοανθεκτικές αλκαλώσεις (παθογένεια)

Β. Μαργέλλος

3. Μηχανισμοί διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης

Χ. Κατσίνας

4. Αντιρρόπηση μεταβολικής αλκάλωσης

Ε. Καλογιαννίδου

Σχόλια - Παραδείγματα

Κ. Σόμπολος, Κ. Μαυροματίδης

Ορισμός μεταβολικής αλκάλωσης - Χλωριοευαίσθητες (παθολογένεια)

Σπυρίδων Μιχαήλ

Αναπληρωτής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος

Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

1. Εισαγωγή - Ορισμός

Οι μηχανισμοί άμυνας των θηλαστικών έναντι των σταθερά προστιθέμενων μη πτητικών οξέων, ώστε το pH του πλάσματος να διατηρείται μέσα σε στενά φυσιολογικά όρια (7,38-7,42), είναι η άμεση φυσικοχημική εξουδετέρωση από τα ρυθμιστικά συστήματα του πλάσματος (κυρίως το σύστημα των HCO_3^-), η άμεση αποβολή από τους πνεύμονες του παραγόμενου CO_2 και η βραδεία νεφρική συμμετοχή, η οποία συνίσταται στην απέκκριση από τα κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων και την αποβολή στα ούρα H^+ , στην επαναρρόφηση των διηθούμενων HCO_3^- , στην ανασύνθεση HCO_3^- στα κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων και στη μεταφορά τους στη κυκλοφορία. Σύμφωνα με την εξίσωση των Henderson-Hasselbach, όταν αυτή εφαρμόζεται στο σύστημα των HCO_3^- ($\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ ή $[\text{H}^+] = 24 \times \text{PaCO}_2/[\text{HCO}_3^-]$), η διατήρηση σταθερού του pH του πλάσματος (ή της συγκέντρωσης H^+) εξαρτάται από τη σχέση της PaCO_2 προς τη συγκέντρωση των HCO_3^- . Η πρωτοπαθής διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος και του pH του αρτηριακού αίματος και η αντιρροπιστική αύξηση της PaCO_2 ονομάζεται μεταβολική αλκάλωση (MA) και προκαλείται από πρόσληψη και κατακράτηση HCO_3^- ή συχνότερα από απώλεια H^+ και είναι η συχνότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας σε ενδοноσοκομειακούς ασθενείς.

Κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με MA πρέπει να τίθενται δύο ερωτήματα. Πρώτον πως δημιουργήθηκε η αλκάλωση, δηλαδή ποια ήταν η αιτία αύξησης των HCO_3^- (προσθήκη HCO_3^- ή απώλεια H^+) και δεύτερον ποιοι είναι οι νεφρικοί μηχανισμοί που εμποδίζουν την αποβολή της περίσσειας των HCO_3^- , διακρινόμενος έτσι παρά

διορθώνοντας την αλκάλωση, δεδομένου ότι φυσιολογικά οι νεφροί αποβάλλουν εύκολα και γρήγορα την περίσσεια των HCO_3^- . Για παράδειγμα, εάν σ' ένα φυσιολογικό άτομο χορηγηθούν 1000 mEq NaHCO_3 το 24ωρο για δύο εβδομάδες, η συγκέντρωση των HCO_3^- θα αυξηθεί ελάχιστα, γιατί όλα τα επιπλέον HCO_3^- θα αποβληθούν διαμέσου των νεφρών. Η πλειοψηφία των ασθενών με MA εμφανίζει υποχλωραιμία, συνήθως λόγω απώλειας Cl^- και H^+ από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ) και τους νεφρούς. Η υποχλωραιμία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στη διατήρηση της MA αυξάνοντας την επαναρρόφηση HCO_3^- από τους νεφρούς και συνεπώς μειώνοντας την αποβολή τους στα ούρα.

2. Ταξινόμηση μεταβολικής αλκάλωσης

Από παθοφυσιολογική σκοπιά η MA μπορεί να προκληθεί από απώλεια H^+ από το πεπτικό (στόμαχος, έντερο) ή τους νεφρούς (αλατοκορτικοειδή, υποκαλιαιμία), από εξωγενή φόρτιση με αλκάλια (HCO_3^- , αντιόξινα, άλατα οργανικών οξέων), κατά την αντιμετώπιση της χρόνιας υπερκαπνίας (μεταϋπερκαπνική αλκάλωση) και από αιμοσυμπύκνωση.

Για πρακτικούς, διαγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους, η MA θα πρέπει να διακρίνεται σε χωριοευαίσθητη και χλωριοανθεκτική.

3. Χλωριοευαίσθητη μεταβολική αλκάλωση

Είναι η MA που ανταποκρίνεται στη χορήγηση Cl^- . Τα αίτια της χλωριοευαίσθητης MA φαίνονται στον Πίνακα 1. Τα συνηθέστερα απ' αυτά είναι η απώλεια γαστρικού υγρού (έμετοι, γαστρική παροχέτευση) και η χορήγηση διουρητικών.

-
1. Απώλεια γαστρικού υγρού
 - 1.1. Έμετοι
 - 1.2. Γαστρική παροχέτευση
 2. Χορήγηση διουρητικών
 - 2.1. Διουρητικά αγκύλης
 - 2.2. Θειαζίδες κ.ά.

3. Ταχεία διόρθωση χρόνιας υπερκαπνίας (μεταϕπερκαπνική ΜΑ)
4. Ορισμένες μορφές διάρροιας που συνοδεύονται από καθ' υπεροχή απώλεια Cl^- (διάρροια χλωριούχων)
5. Εξωγενής χορήγηση αλκάλων παρουσία συστολής του εξωκυττάριου όγκου υγρών ή νεφρικής ανεπάρκειας
 - 5.1. Διπτανθρακικά
 - 5.2. Άλατα ασθενών οργανικών οξέων (γαλακτικό, κιτρικό, οξικό)
 - 5.3. Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος
6. Αιμοσυμπύκνωση
7. Χορήγηση μη απορροφήσιμων ανιόντων

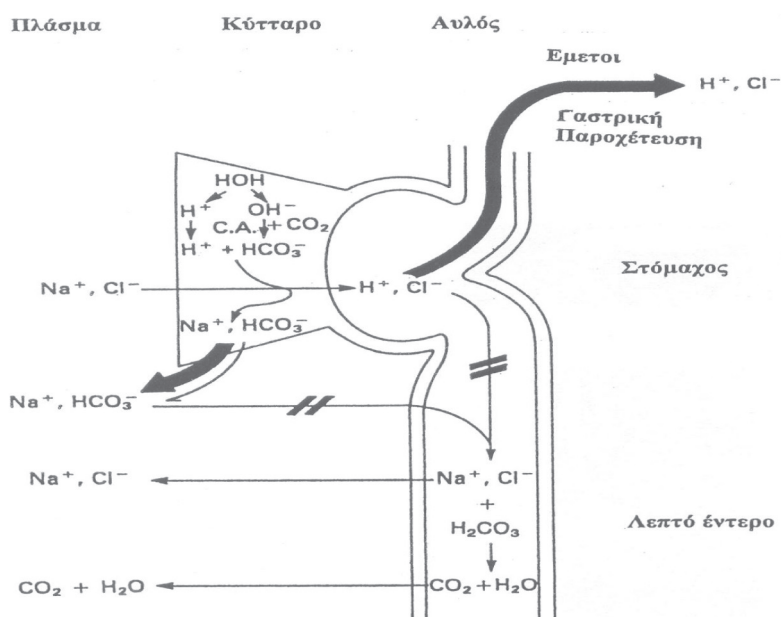
Πίνακας 1: Αίτια χλωριοευαίσθητης ΜΑ

3.1. Παθογένεια χλωριοευαίσθητης μεταβολικής αλκάλωσης

Ιδιαίτερης παθοφυσιολογικής σημασίας στη χλωριοευαίσθητη ΜΑ είναι όχι τόσο οι μηχανισμοί που τη δημιουργούν, αλλά οι νεφρικοί μηχανισμοί που την διατηρούν. Σταθερές συνοδές διαταραχές είναι η υποχλωραιμία, η χαμηλή συγκέντρωση Cl^- στα ούρα (στην πλειονότητα των περιπτώσεων), η υπογκαιμία και η υποκαλιαιμία.

3.1.1. Αλκάλωση από απώλεια γαστρικού υγρού

Η κατανόηση της παθογένειας της αλκάλωσης που προκαλείται από απώλεια γαστρικού υγρού απαιτεί τη διάκρισή της σε φάση έναρξης, κατά την οποία δημιουργείται και σε φάση διατήρησης κατά την οποία διαιωνίζεται. Το αρχικό γεγονός είναι η απώλεια HCl . Φυσιολογικά στα κύτταρα του στομάχου η διάσπαση του H_2O αποδίδει H^+ και OH^- . Υπό την επίδραση της καρβονικής ανυδράσης (ΚΑ) το OH^- αντιδρά με το CO_2 και παράγεται HCO_3^- που μαζί με Na^+ μεταφέρεται στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ το H^+ μαζί με το Cl^- απεκκρίνονται στον αυλό του στομάχου και από εκεί μεταφέρονται στο 12/ δάκτυλο, όπου διεγείρει την έκκριση μιας ισοδύναμης ποσότητας NaHCO_3 στον αυλό του εντέρου (Εικόνα 1).

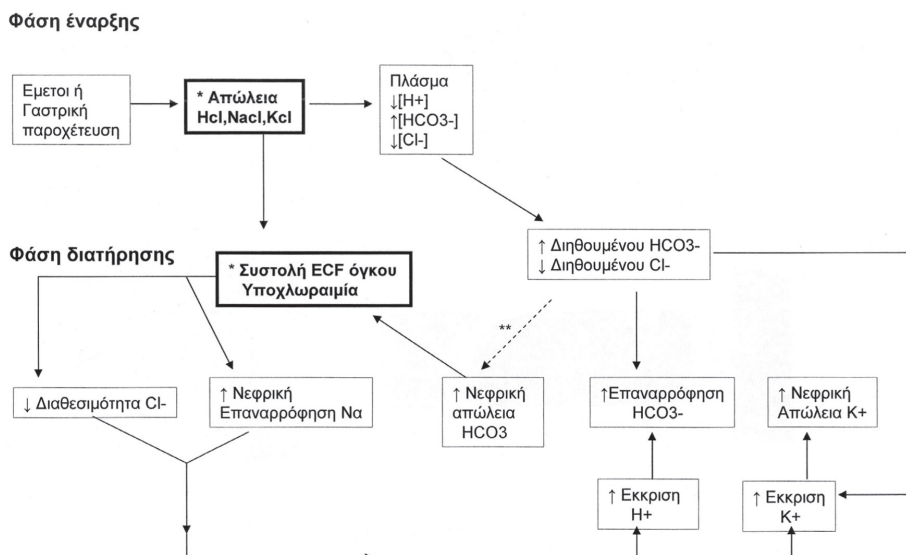


Εικόνα 1. Μηχανισμοί μέσω των οποίων οι έμετοι ή η γαστρική παροχέτευση προκαλούν μεταβολική αλκάλωση

Όταν το γαστρικό υγρό (HCl) δεν φέρεται στο 12/δάκτυλο λόγω εμέτων ή γαστρικής παροχέτευσης, το NaHCO_3 δεν εκκρίνεται στο 12/δάκτυλο, αλλά κατακρατείται στο πλάσμα. Έτσι η απώλεια όξινου γαστρικού υγρού προκαλεί μεταβολές στη σύνθεση του πλάσματος με μείωση της συγκέντρωσης των H^+ , αύξηση των HCO_3^- και μείωση του Cl^- . Αντίθετα οι απώλειες σε Na^+ και K^+ είναι μικρές. Όταν το pH του γαστρικού υγρού είναι ίσο με 1, κάθε L περιέχει 100 mEq HCl, 15 mEq NaCl και 10 mEq KCl. Φυσιολογικά οι νεφροί αποβάλλουν πολύ γρήγορα την περίσσεια του NaHCO_3 . Όταν όμως η απώλεια του Cl^- συνεχίζεται, αυξάνεται η νεφρική επαναρρόφηση HCO_3^- , που τελικά προκαλείται από την υποχλωραιμία και την υπογκαιμία. Αρχικά οι μεταβολές στη σύνθεση του πλάσματος αντανακλώνονται σ' αυτή του σπειραματικού διηθήματος, όπου η συγκέντρωση των HCO_3^- αυξάνεται, ενώ του Cl^- μειώνεται. Οι μεταβολές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή NaHCO_3 και την μειωμένη προσφορά Cl^- στο σωληναριακό υγρό. Η αυξημένη αποβολή Na^+ στα ούρα σε συνδυασμό με την απώλεια NaCl και H_2O από τον στόμαχο, προκαλούν συστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών, με συνέπεια την αύξηση της επαναρρόφησης του Na^+ στα νεφρικά σωληνάκια. Το επαναρροφούμενο Na^+ θα πρέπει να συνοδεύεται από κάποιο ανιόν (κυρίως Cl^-)

ή να ισορροπείται ηλεκτρικά από εκκρινόμενα H^+ ή K^+ . Ο πρώτος όμως μηχανισμός διαταράσσεται λόγω της μειωμένης συγκέντρωσης Cl^- στο σωληναριακό υγρό, ενώ ο δεύτερος ευοδώνεται, με αποτέλεσμα αυξημένη έκκριση H^+ και K^+ από τα σωληναριακά κύτταρα. Οι νεφροί όμως για κάθε H^+ που εκκρίνουν, επαναρροφούν ή συνθέτουν ένα HCO_3^- , το οποίο μεταφέρεται στο πλάσμα. Έτσι διατηρείται η υψηλή συγκέντρωση των HCO_3^- στο πλάσμα και η MA. Συνεπώς η υποχλωραιμία και η συστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών αποτελούν τους βασικούς παράγοντες που διατηρούν την αλκάλωση, η οποία επιμένει μέχρι να αποκατασταθεί το Cl^- , που θα συνοδεύσει το επαναρροφούμενο Na^+ , θα μειώσει την απέκκριση H^+ από τα νεφρικά σωληνάκια και τη σύνθεση των HCO_3^- στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα. Η υποχλωραιμία μειώνει επίσης την ικανότητα αποβολής HCO_3^- από τα εμβόλιμα κύτταρα τύπου β των φλοιωδών αθροιστικών ουροφόρων σωληναρίων. Συμβολή στη διατήρηση της MA έχουν ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός και η υποκαλσιαιμία. Σταθερό εύρημα στη MA από απώλεια γαστρικού υγρού είναι η χαμηλή συγκέντρωση Cl^- στα ούρα.

Η ακολουθία των διαταραχών που παράγουν και διατηρούν τη ΜΑ, που οφείλεται σε εμέτους ή γαστρική παροχέτευση φαίνεται στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2. Παθογένεια της μεταβολικής αλκάλωσης που προκαλείται από εμέτους ή γαστρική παροχέτευση

* Βασικοί παράγοντες ** Αρχικά και μέχρι να εγκατασταθεί υποογκαιμία και υποχλωραιμία

3.1.2. Αλκάλωση από διουρητικά

Τα διουρητικά της αγκύλης και οι θειαζίδες συνοδεύονται από MA, η βαρύτητα της οποίας είναι ανάλογη της αύξησης του ρυθμού διούρησης που προκαλούν. Τα διουρητικά αναστέλλουν την επαναρρόφηση NaCl στην αγκύλη του Henle (φουροσεμίδη) ή στο αρχικό τμήμα των άπω σωληναρίων (θειαζίδες). Η φάση έναρξης της αλκάλωσης οφείλεται πιθανώς σε τρεις παράγοντες: α) στην απώλεια Cl⁻, β) στη διέγερση της ανταλλαγής Na⁺/H⁺ στη θέση δράσης των διουρητικών και γ) στη διέγερση έκκρισης H⁺ (και συνεπώς αύξησης του ρυθμού αναγέννησης HCO₃⁻) πέραν της θέσης δράσης των διουρητικών. Σε οίδηματικές καταστάσεις (νεφρωσικό σύνδρομο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), όπου οι νεφροί αδυνατούν να αποβάλλουν Na⁺, στα άπω και αθροιστικά σωληνάκια, υπάρχει ένας συνδυασμός αυξημένης προσφοράς NaCl, αυξημένης ροής σωληναριακού υγρού και αυξημένης επαναρρόφησης NaCl. Αυτός ο συνδυασμός οδηγεί σε αυξημένη έκκριση K⁺ και H⁺. Η τελευταία συνοδεύεται (mEq προς mEq), είτε από αυξημένη επαναρρόφηση HCO₃⁻ ή ανασύνθεση HCO₃⁻ διαμέσου της έκκρισης οξέος. Σημαντικό ρόλο στην παθογένεια διαδραματίζουν η συνοδός υπογκαιμία, ο δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός και η υποκαλιαιμία που διεγείρουν την απέκκριση H⁺ και την ανασύνθεση HCO₃⁻. Η υποκαλιαιμία προκαλεί επίσης ανακατανομή των H⁺ του εξωκυττάριου χώρου με είσοδο H⁺ στα κύτταρα με ανταλλαγή K⁺.

Η παθογένεια της διατήρησης της MA από διουρητικά δεν διαφέρει ουσιαστικά απ' αυτήν της απώλειας γαστρικού υγρού. Κεντρικό ρόλο κατέχει κι εδώ η υποχλωραιμία, που έχει ως συνέπεια τη μείωση του διηθούμενου Cl⁻ και επομένως μειωμένη προσφορά Cl⁻ στα εγγύς σωληνάκια. Σε οίδηματικές καταστάσεις συνυπάρχει αυξημένη επαναρρόφηση Na⁺ και το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το χαμηλό Cl⁻ αυξάνει την απέκκριση H⁺ και την επαναρρόφηση HCO₃⁻. Σημειώνεται ωστόσο ότι η MA που προκαλείται από τη χορήγηση διουρητικών είναι συνήθως ηπιότερη αυτής που προκαλείται από απώλεια γαστρικού υγρού.

3.1.3. Μεταϋπερκαπνική αλκάλωση

Η χρόνια αναπνευστική οξέωση συνοδεύεται από αντιρροπιστική αύξηση της νεφρικής απέκκρισης H^+ και συνεπώς αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος, έτσι ώστε το pH του εξωκυττάριου υγρού να διατηρείται κοντά στο φυσιολογικό. Επίσης στη χρόνια υπερκαπνία αυξάνεται η αποβολή Cl^- στα ούρα, με συνέπεια υποχλωραιμία και υπογκαιμία. Η αντιμετώπιση της χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης με μηχανικό αερισμό μπορεί να προκαλέσει ταχεία μείωση της $PaCO_2$. Η συγκέντρωση όμως των HCO_3^- του πλάσματος παραμένει υψηλή με αποτέλεσμα τη MA. Λόγω της ταχείας μείωσης της $PaCO_2$ η MA δεν αντιρροπείται, με συνέπεια η οξεία αύξηση του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) να προκαλεί σοβαρές νευρολογικές διαταραχές που μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο. Η διέγερση της επαναρρόφησης HCO_3^- που προκαλείται από την υπερκαπνία επιμένει, παρά το γεγονός ότι η $PaCO_2$ είναι πλέον φυσιολογική. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Είναι γνωστό ότι η νεφρική αντιρρόπηση στην αναπνευστική οξέωση είναι βραδεία και ότι απαιτούνται 3-5 24ωρα για να ολοκληρωθεί και ότι η αντιστροφή του φαινομένου είναι εξίσου βραδεία. Η χρόνια αναπνευστική οξέωση συνοδεύεται επίσης από υποξαιμία (με πιθανή συνοδό νεφρική αγγειοσύσπαση) και απώλεια Cl^- στα ούρα, με αποτέλεσμα υποχλωραιμία και συστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών. Η αυξημένη αποβολή Cl^- μπορεί, μερικώς να οφείλεται σε αυξημένη απέκκριση Cl^- μέσω της αντλίας H^+ -ATPάσης στον άπω νεφρώνα. Συνεπώς η μεταϋπερκαπνική αλκάλωση μπορεί να επιμένει μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία του Cl^- .

3.1.4. Αλκάλωση από διάρροια χλωριούχων

Η διάρροια προκαλεί μεταβολική οξέωση (MO) επειδή το περιεχόμενο του εντέρου είναι αλκαλικό. Μία σπάνια όμως κατάσταση, η συγγενής χλωριοδιάρροια, που μεταβιβάζεται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, συνοδεύεται από διαταραχή της αντλίας $Cl^-HCO_3^-$ στον ειλεό, με αποτέλεσμα τη μείωση της επαναρρόφησης Cl^- και τη μείωση της απέκκρισης HCO_3^- . Τα κόπρανα αυτών των ασθενών εμφανίζουν υψηλή συγκέντρωση Cl^- και χαμηλό pH και τα ούρα πολύ χαμηλή συγκέντρωση Cl^- .

Η συγγενής χλωριοδιάρροια συνοδεύεται από υποχλωραιμία, υποκαλιαιμία και υπογκαιμία, παράγοντες που διατηρούν την αλκάλωση, όπως συμβαίνει με τη χορήγηση διουρητικών. Η διαφορά είναι ότι στη συγγενή χλωριοδιάρροια το Na^+ και το Cl^- των ούρων είναι σταθερά χαμηλά.

3.1.5. Αλκάλωση από εξωγενή χορήγηση αλκάλων

Μεταβολική αλκάλωση μπορεί να προέλθει από χορήγηση HCO_3^- σε ειδικές όμως καταστάσεις και από χορήγηση αλάτων ασθενών οργανικών οξέων. Επίσης χαρακτηρίζει το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος.

3.1.5.1. Αλκάλωση από χορήγηση διπτανθρακικών

Η χρόνια χορήγηση HCO_3^- σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία δεν προκαλεί MA, λόγω της δυνατότητας των νεφρών να αποβάλλουν την περίσσεια των HCO_3^- . Μεταβολική αλκάλωση μπορεί να αναπτυχθεί όταν υπάρχει αδυναμία αποβολής των HCO_3^- , όπως στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) ή όταν αυτά χορηγούνται σε μεγάλες ποσότητες κατά τη διόρθωση της κετοξέωσης ή της γαλακτικής οξέωσης. Η έλλειψη ινσουλίνης προάγει την λιπόλυση και την παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα. Στο ήπαρ τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μετατρέπονται σε β-υδροξυβουτυρικό και ακετοξικό οξύ, που φέρονται στη κυκλοφορία και καταναλώνουν τα HCO_3^- του πλάσματος με αποτέλεσμα την MO (κετοξέωση).

Όταν χορηγείται ινσουλίνη, η λιπόλυση επιβραδύνεται και μειώνεται η παραγωγή κετοξέων, ενώ ταυτόχρονα επιταχύνεται η είσοδός τους στα κύτταρα (κυρίως τα μυϊκά). Μ' αυτή τη διαδικασία μέσα στα κύτταρα παράγονται HCO_3^- που φέρονται στην κυκλοφορία. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και όταν αντιμετωπίζεται η αιτία της γαλακτικής οξέωσης (όταν δηλαδή διακοπεί η παραγωγή γαλακτικού). Σ' αυτές τις καταστάσεις η εξωγενής χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων HCO_3^- για την αντιμετώπιση της οξέωσης, σε συνδυασμό με την ενδογενή παραγωγή HCO_3^- μπορεί να προκαλέσει MA, μερικές φορές πολύ βαριά.

3.1.5.2. Αλκάλωση από χορήγηση αλάτων ασθενών οργανικών οξέων

Τα ανιόντα των αλάτων ασθενών οργανικών οξέων (γαλακτικό, κιτρικό, οξικό) μεταβολίζονται γρήγορα σε HCO_3^- και η χορήγησή τους μπορεί να προκαλέσει MA. Αυτό συμβαίνει σε μαζικές μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων αίματος και σε αιμοκαθαιρομένους ασθενείς, όταν λόγω διαταραχών πήξεως, αντικαθίσταται η ηπαρίνη από άλατα κιτρικού. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η MA μπορεί να επιμένει για αρκετές ημέρες, επειδή τα παραγόμενα HCO_3^- δεν μπορούν να αποβληθούν από τους νεφρούς.

3.1.5.3. Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος

Το κλασικό σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος, που χαρακτηρίζεται από υπερασβεστιαμία, MA και νεφρική ανεπάρκεια και οφείλεται σε λήψη μεγάλων ποσοτήτων ασβεστίου δια του γάλακτος και απορροφήσιμων αλκάλων (αντιόξινα), τείνει να εξαφανιστεί με την εισαγωγή των νέων φαρμάκων στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους. Τα τελευταία όμως χρόνια και λόγω της ευρείας χρήσεως παρασκευασμάτων ασβεστίου στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης και CaCO_3 στην αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού της ΧΝΑ έχει εμφανιστεί ένα νέο σύνδρομο, με διαφορετικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, που αποτελεί την τρίτη από πλευράς συχνότητας αιτία υπερασβεστιαμίας μετά τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και τις κακοήθειες. Το σύνδρομο αυτό συνοδεύεται από υποφωσφαταιμία.

Η κλινική εικόνα του κλασικού συνδρόμου μπορεί να είναι οξεία, με προεξάρχοντα συμπτώματα αυτά της υπερασβεστιαμίας, που συνοδεύεται από βαριά MA, φυσιολογικό ή αυξημένο φωσφόρο στο πλάσμα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA). Στη χρόνια μορφή του συνδρόμου υπάρχει μακρύ ιστορικό λήψης μεγάλων ποσοτήτων γάλακτος και αντιόξινων και συμπτωμάτων νεφρογενούς άποιου διαβήτη, με πολουουρία και πολυδιψία, κνησμό και μυαλγιών λόγω της χρόνιας υπερασβεστιαμίας, ενώ συχνά διαπιστώνονται μεταστατικές ασβεστώσεις, όπως και κερατοειδοπάθεια και νεφρασβέσωση. Η διακοπή του γάλακτος και των αντιόξινων ομαλοποιεί με βραδύ ρυθμό τα επίπεδα του ασβεστίου στο πλάσμα και προκαλεί ύφεση των συνοδών συμπτωμάτων, αν και οι περισσότεροι

ασθενείς παραμένουν σε ΧΝΑ. Η υποξεία ή ενδιάμεση μορφή παρατηρείται σε ασθενείς με πεπτικό έλκος που λαμβάνουν για πολλά χρόνια γάλα και αντιόξινα, αλλά με μεσοδιαστήματα διακοπής.

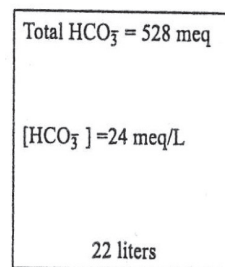
Στη νεώτερη μορφή του συνδρόμου η κύρια πηγή ασβεστίου και αλκάλων για όλους τους ασθενείς είναι το CaCO_3 ενώ το 40% των ασθενών λαμβάνει και γάλα. Στους μισούς από τους ασθενείς αυτούς η εμφάνιση του συνδρόμου είναι οξεία με συμπτωματική υπερασβεστιαμία και στους υπόλοιπους χρόνια. Το 50% από τους τελευταίους είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με τυχαία διαπίστωση της υπερασβεστιαμίας και της νεφρικής ανεπάρκειας. Στο 40% των περιπτώσεων αυτού του συνδρόμου παρατηρείται υποφωσφαταιμία, παρά τη νεφρική ανεπάρκεια, η οποία οφείλεται αφενός στη μη πρόσληψη γάλακτος και αφετέρου στη δέσμευση του φωσφόρου της τροφής από το CaCO_3 . Η παραθορμόνη πλάσματος, σ' όσους ασθενείς έχει προσδιοριστεί βρέθηκε χαμηλή. Στους μισούς ασθενείς η διακοπή της θεραπείας συνοδεύεται από βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, αλλά στους υπόλοιπους παραμένει η ΧΝΑ.

Το ποσοστό του πληθυσμού που λαμβάνει μεγάλες ποσότητες ασβεστίου μαζί με απορροφήσιμα ανθρακικά και αναπτύσσει υπερασβεστιαμία, ΜΑ και νεφρική ανεπάρκεια είναι μικρό. Προστατευτικοί παράγοντες θεωρούνται η φυσιολογική νεφρική λειτουργία και η καταστολή παραγωγής καλσιτριόλης, που μειώνει την κλασματική επαναρρόφηση του διηθούμενου ασβεστίου. Για να επιτευχθούν φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα, απουσία καλσιτριόλης, θα πρέπει η ημερήσια δόση του προσλαμβανόμενου ασβεστίου να είναι μεγαλύτερη από 4 gr. Όταν όμως η δόση είναι μεγαλύτερη των 10 gr το 24ωρο, η απορρόφηση του ασβεστίου αυξάνει πολύ, ενώ η ΜΑ διεγείρει ευθέως τη σωληναριακή μεταφορά του ασβεστίου. Σε ασθενείς με πεπτικό έλκος που έλαβαν γάλα και 12 gr CaCO_3 το 24ωρο παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο βαθμό της υπερασβεστιαμίας, η υπερφωσφαταιμία προηγήθηκε της πτώσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular filtration rate-GFR) και η νεφρική ανεπάρκεια ήταν αποτέλεσμα της υπερασβεστιαμίας και άμεσα αντιστρεπτή με τη διακοπή της θεραπείας. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται σε νεφρική αγγειοσύσπαση που προκαλείται από την υπερασβεστιαμία.

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλωσης φαίνεται ότι αρχίζει με την ανάπτυξη υπερασβεστιαμίας σε ευαίσθητα άτομα, η οποία μειώνει τον GFR. Ο συνδυασμός υπερασβεστιαμίας, μείωσης του GFR και αυξημένης πρόσληψης αλκαλικών οδηγεί σε MA, η οποία διατηρεί την υπερασβεστιαμία μειώνοντας την αποβολή ασβεστίου. Σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της υπερασβεστιαμίας και της MA κατέχει η υπογκαιμία, που συνήθως οφείλεται σε εμέτους, στη χρήση διουρητικών και στη νατριουρητική δράση της υπερασβεστιαμίας. Τελικά αυτό που δεν έχει διευκρινιστεί είναι γιατί η διαταραχή δεν συμβαίνει σ' όλους τους ασθενείς.

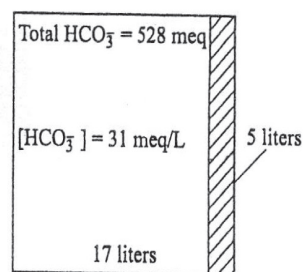
3.1.6. Αλκάλωση από αιμοσυμπύκνωση

Ο υπεύθυνος μηχανισμός για την MA από αιμοσυμπύκνωση είναι η απώλεια NaCl και H_2O χωρίς απώλεια HCO_3^- (Εικόνα 3). Η συχνότερη αιτία είναι τα διουρητικά της αγκύλης, μπορεί όμως να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια εμέτων, ακόμη και επί αχλωρυδρίας, όπου στο γαστρικό υγρό το NaCl αντικαθιστά το HCl και σε ασθενείς με κυστική ίνωση, όπου η συγκέντρωση του Cl^- στον ιδρώτα φθάνει τα 70-100 mEq/L, ενώ η συγκέντρωση των HCO_3^- είναι μικρότερη αυτής του πλάσματος. Απουσία μαζικής απώλειας υγρών, το άμεσο αποτέλεσμα της συστολής του όγκου ελαχιστοποιείται από την απελευθέρωση H^+ από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα, με συνέπεια τη μείωση των HCO_3^- του πλάσματος. Έτσι κατά τη χορήγηση διουρητικών ή κατά τη διάρκεια εμέτων, ο κύριος μηχανισμός της αλκάλωσης είναι η απώλεια H^+ ενώ η συστολή του όγκου υγρών αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα στη διατήρηση της αλκάλωσης με τη μείωση της νεφρικής αποβολής HCO_3^- .

Εξωκυττάριος Ογκος

(a)

Εικόνα 3. Μηχανισμός μεταβολικής αλκάλωσης από αιμοσυμπύκνωση (α). Ο όγκος του εξωκυττάριου υγρού και η συγκέντρωση των διττανθρακικών σε ασθενή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (β). Η χορήγηση διουρητικών θα προκαλέσει ισοτονική απώλεια NaCl. Επειδή η ποσότητα των διττανθρακικών στο εξωκυττάριο υγρό αρχικά δεν μεταβάλλεται, η συγκέντρωσή τους θα αυξηθεί από 24 στα 31 meq/L



(b)

3.1.7. Αλκάλωση από χορήγηση μη απορροφήσιμων ανιόντων

Η παρουσία στον άπω νεφρώνα ανιόντων που δεν μπορούν να απορροφηθούν αυξάνει την ηλεκτρική αρνητικότητα του σωληναριακού υγρού, γεγονός που ευνοεί την έκκριση H^+ και K^+ και την αποβολή τους στα ούρα. Η συνύπαρξη υπογκαιμίας μειώνει την απέκκριση HCO_3^- που εξαρτάται από το Cl^- στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια και επίσης μπορεί να αυξήσει την απέκκριση H^+ . Στην καθημερινή κλινική πράξη ΜΑ μπορεί να συμβεί, παρουσία υπογκαιμίας, κατά τη χορήγηση νατριούχου πενικιλίνης ή καρμπενικιλίνης. Η καλή ενυδάτωση και η χορήγηση K^+ εμποδίζουν την ανάπτυξη της διαταραχής.

4. Βιβλιογραφία

1. Beal DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74(2): 89-96.
2. Berger BE, Cogan MG, Sebastian A. Reduced glomerular filtration rate and enhanced bicarbonate reabsorption maintain metabolic alkalosis in humans. *Kidney Int* 1984; 26: 205-208.
3. Galla JH, Gifford JD, Luke RG, Rome L. Adaptations to chloride depletion alkalosis. *Am J Physiol* 1991; 261: F741-F745.
4. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-375.
5. Khanna A, Kurtzmann NA. Metabolic Alkalosis. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): S86-S96.
6. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Κ. Μαυροματίδης, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006, σελ. 539-562.
7. Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1033-1043.
8. Picos MK, Lavis VR, Orlander PR. Milk-alkali syndrome is a major cause of hypercalcemia among non-end-stage renal disease (non-ESRD) in patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 566-576.
9. Rose BD, Post TN. Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th Edition, McGraw-Hill, New York, 2001, pp 559-564.
10. Valtin H, Gennari J. Metabolic Alkalosis: Clinical examples in acid-base disorders. Eds, Little, Brown and Company, Boston 1987, pp 115-130.

Χλωριοανθεκτικές αλκαλώσεις (παθογένεια)

Βασίλειος Κ. Μαργέλλος

Αναπληρωτής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος

Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

1. Εισαγωγή

Ως μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) χαρακτηρίζεται η αύξηση του pH του αρτηριακού αίματος σε συνδυασμό με πρωτοπαθή αύξηση των HCO_3^- και αντιρροπιστική αύξηση της PaCO_2 . Αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας που διαπιστώνεται σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Η εγκατάστασή της μπορεί να οφείλεται σε απώλεια H^+ από το εξωκυττάριο υγρό, σε πρόσληψη αλκαλικών ουσιών και σε απώλεια υγρού πλούσιου σε χλωριούχα¹. Οι κυριότερες από τις αιτίες της συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Ταξινομούνται, με βάση τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση σε δύο κατηγορίες: α) σ' αυτές που ανταποκρίνονται στη χορήγηση χλωριούχου νατρίου-NaCl (χλωριοευαίσθητες) και β) σ' εκείνες που δεν ανταποκρίνονται (χλωριοανθεκτικές)²⁻⁴.

Χλωριοευαίσθητες	Χλωριοανθεκτικές	
	Με υπέρταση	Χωρίς υπέρταση
- Απώλεια γαστρικού υγρού*	- Υπεραλδοστερονισμός*	- Σύνδρομο Bartter
- Διουρητικά*	- ↑ αλατοκορτικοειδή*	- Υποκαλιαιμία**
- Μεθυπερκαπνική	- ↑ ρενίνη	- Χορήγηση αλκαλικών
- Διάρροια χλωριούχων	- Στένωση νεφρικής αρτηρίας	- Υποπαραθυρεοειδισμός
- Χορήγηση φαρμάκων	- Σύνδρομο Liddle	- Υπερασβεστιαμία

* Τα συνηθέστερα αίτια

** Μόνο όταν είναι βαριά

Πίνακας 1: Αιτίες μεταβολικών αλκαλώσεων

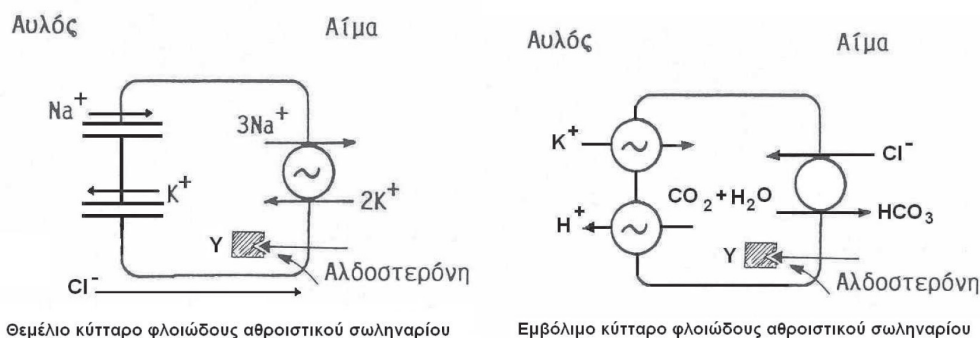
2. Παθογενετικοί μηχανισμοί

Οι χλωριανθεκτικές MA διακρίνονται σ' αυτές που συνοδεύονται από αρτηριακή υπέρταση και σ' εκείνες που χαρακτηρίζονται από φυσιολογική αρτηριακή πίεση (Πίνακας 1). Οι κυριότεροι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία της αλκαλώσεως περιγράφονται παρακάτω.

2.1. Περίσσεια αλατοκορτικοειδών

Το κυριότερο αίτιο είναι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, ο οποίος οφείλεται συνήθως σε αδένωμα (60%) ή αμφοτερόπλευρη υπερπλασία και σπάνια σε καρκίνο των επινεφριδίων. Χαρακτηρίζεται από υπερέκκριση αλδοστερόνης (ALD), ελαττωμένη έκκριση ρενίνης, βαριά υποκαλιαιμία και MA⁵⁻⁷.

Η ALD αυξάνει την έκκριση H^+ στο σωληναριακό αυλό, τόσο με το μηχανισμό επαναρρόφησης του Na^+ όσο και με απευθείας δράση στην αντλία H^+ που λειτουργεί στα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων (Εικόνα 1). Κατά την έκκριση H^+ από τα κύτταρα των σωληναρίων παράγονται HCO_3^- που εισέρχονται στην κυκλοφορία. Με την έκκριση H^+ η ALD συμμετέχει, επομένως, τόσο στην αρχική εγκατάσταση όσο και στη διατήρηση της MA, στην οποία σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η συνυπάρχουσα υποκαλιαιμία.



Εικόνα 1: Η μεταφορά ιόντων στα κύτταρα του αθροιστικού ουροφόρου σωληναρίου: Η Na^+ - K^+ -ΑΤΡάση και οι δίαυλοι Na^+ συμβάλλουν στην επαναρρόφηση του Na^+ (θεμέλιο κύτταρο). Τα H^+ που παράγονται από την υδρόλυση του CO_2 εκκρίνονται διαμέσου της H^+ -ΑΤΡάσης. Πιθανά μαζί τους εκκρίνονται και Cl^- για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας. Τα παραγόμενα HCO_3^- μεταφέρονται στην κυκλοφορία δια του αντιμεταφορέα Cl^- - HCO_3^- . Η K^+ -ΑΤΡάση συμβάλλει στην επαναρρόφηση του K^+ (εμβόλιμο κύτταρο). Η ALD: α) αυξάνει τον αριθμό των ανοικτών διαύλων Na^+ και K^+ και β) διεγείρει τις αντλίες Na^+ - K^+ -ΑΤΡάση και H^+ -ΑΤΡάση

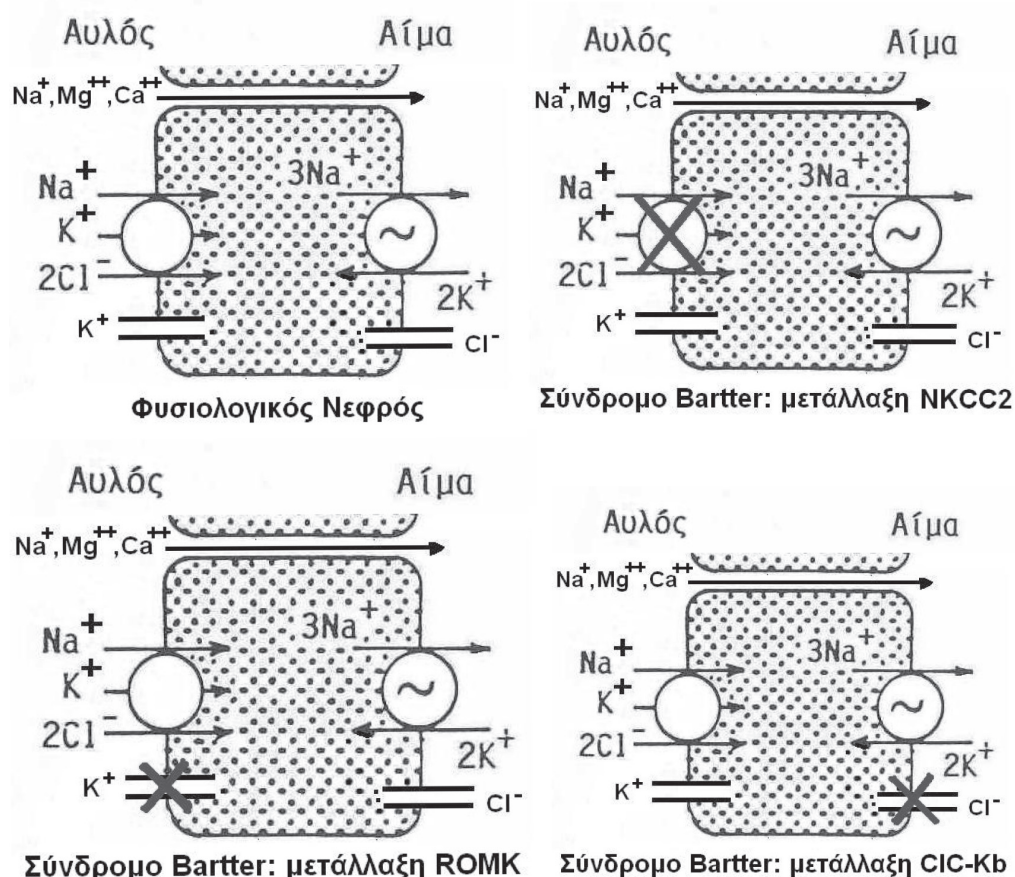
Η περίσσεια των αλατοκορτικοειδών μπορεί να οφείλεται σε δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό. Πρόκειται για καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μειωμένο δραστικό όγκο κυκλοφορίας (ΔΟΚ) και αυξημένη έκκριση ρενίνης. Ο αναπτυσσόμενος υπεραλδοστερονισμός δεν οδηγεί σε μεγάλες απώλειες H^+ και K^+ επειδή, το φορτίο Na^+ και H_2O που φθάνει στα άπω σωληνάρια είναι μειωμένο⁸⁻¹⁰. Για το λόγο αυτό ασθενείς με αντιρροπούμενη καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια έχουν φυσιολογικό pH και K^+ ορού. Όμως μετά από χορήγηση διουρητικών αυξάνεται η προσφορά Na^+ στον άπω νεφρώνα, που μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία ανάπτυξη υποκαλιαιμίας και MA.

2.2. Σύνδρομο Bartter

Με τον όρο σύνδρομο Bartter, περιλαμβάνεται το σύνολο των διαταραχών οι οποίες έχουν ως αφετηρία βλάβες που εντοπίζονται στα ουροφόρα σωληνάρια. Η πρωτοπαθής διαταραχή περιλαμβάνει υπερπλασία της παρασπειραματικής συσκευής, αντίσταση στη δράση της ALD, αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών, κίνησης, καλικρέϊνης και έλλειμμα στη μεταφορά K^+ και NaCl στην αγκύλη του Henle (παχύ ανιόν σκέλος) ή στα άπω σωληνάρια¹¹.

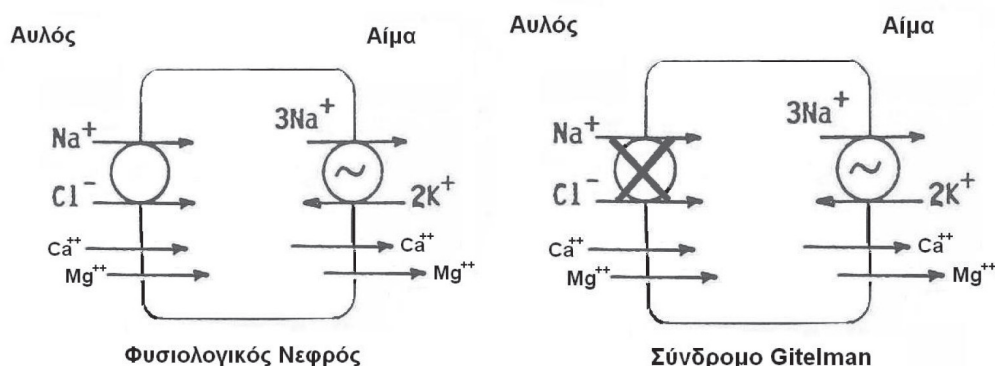
Πρόκειται για κληρονομικό νόσημα που εμφανίζει οικογενή μορφή και μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Έχουν περιγραφεί 3 υποομάδες φαινοτύπων του συνδρόμου: α) σύνδρομο υπερέκκρισης προσταγλανδίνης E_2 (εκδηλώνεται στην ενδομήτριο ζωή), β) κλασικό σύνδρομο Bartter (απαντάται σε παιδιά) και γ) σύνδρομο Gitelman (παρατηρείται σε εφήβους και ενήλικες)¹².

Υποστηρίζεται για το σύνδρομο Bartter ότι η μειωμένη επαναρρόφηση NaCl στην αγκύλη του Henle (Εικόνα 2) έχει ως αποτέλεσμα να φθάνει αυξημένο φορτίο Na^+ στα άπω σωληνάρια που οδηγεί σε αυξημένη αποβολή Na^+ , μείωση του εξωκυτταρίου όγκου (υπογκαιμία) και τελική συνέπεια τη διέγερση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Η διαταραχή αυτή μειώνει την ηλεκτροθετική διαφορά δυναμικού και αναστέλλει την επαναρρόφηση Ca^{++} και Mg^{++} . Η υπερασβεστιουρία αποτελεί συχνό αίτιο νεφρασβέστωσης. Η μείωση του Na^+ στο σωληναριακό κύτταρο και η είσοδος K^+ με τη δράση της $Na^+-K^+-ATPάσης$, προκαλεί υποκαλιαιμία, η οποία δημιουργεί τη MA¹³. Τέλος, η υπογκαιμία διεγείρει την επαναρρόφηση HCO_3^- στα εγγύς σωληνάρια συμβάλλοντας στη διατήρηση της αλκάλωσης.



Εικόνα 2: Ο μηχανισμός της μεταφοράς ιόντων στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle σε φυσιολογικό νεφρό και σε σύνδρομο Bartter. Οι γνωστές μεταλλάξεις NKCC2, ROMK ClC-Kb, στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες-μεταφορείς προκαλούν αδρανοποίηση του μεταφορέα $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, K^+ και Cl^- αντίστοιχα

Στο σύνδρομο Gitelman η κατάργηση της λειτουργίας του συμμεταφορέα Na^+-Cl^- , (Εικόνα 3), μειώνει την επαναρρόφηση NaCl στα άπω σωληνάρια (σε φυσιολογικές συνθήκες επαναρροφάται το 7%) και οδηγεί σε προσφορά αυξημένης ποσότητας Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια, με τελικό αποτέλεσμα νατριούρηση και υπογλαιμία που θα προκαλέσουν MA^{14} .



Εικόνα 3: Ο μηχανισμός μεταφοράς ιόντων στα κύτταρα των άπω εσπειραμένων σωληναρίων σε φυσιολογικό νεφρό και σε σύνδρομο Gitelman. Στο σύνδρομο κατάργηση της λειτουργίας του συµμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ μειώνει την επαναρρόφησή τους και αυξάνει εκείνη του Ca^{++}

2.3. Σύνδρομο Liddle

Χαρακτηρίζεται από υπέρταση, υποκαλιαιμία, MA και μείωση των επιπέδων ρενίνης και ALD στο πλάσμα. Είναι γνωστό και ως ψευδοϋποαλδοστερονισμός λόγω της ομοιότητάς του με τον πρωτοπαθή υποαλδοστερονισμό. Πρόκειται για σπάνια κληρονομική διαταραχή της μεταφοράς Na^+ και K^+ (αυξημένη λειτουργία διαύλων Na^+), εμφανίζει οικογενή μορφή και μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η ανεξέλεγκτη επαναρρόφηση Na^+ στα άπω σωληνάκια, έχει ως συνέπεια την αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών, την αναστολή έκκρισης ρενίνης και ALD και την ανάπτυξη υπέρτασης. Συνοδεύεται από αποβολή K^+ και H^+ , δηλαδή MA^{4,15}.

2.4. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία αποτελεί, ως γνωστό, ισχυρό ερέθισμα για την είσοδο H^+ και Na^+ σ' όλα τα κύτταρα του οργανισμού για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση εξωκυττάριας αλκάλωσης και ενδοκυττάριας οξέωσης. Η προκαλούμενη διαταραχή είναι συνήθως ήπια, δεδομένου ότι, για κάθε μείωση του K^+ ορού κατά $0,4 \text{ mEq/L}$ το pH αυξάνει κατά $0,10$. Στα ουροφόρα σωληνάκια όμως η αυξημένη συγκέντρωση H^+ στα κύτταρα, προάγει στη συνέχεια την έκκρισή τους στο σωληνάριο και οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση Na^+ με τελική συνέπεια την επίταση της αλκάλωσης^{16,17}.

2.5. Εξωγενής χορήγηση αλκαλικών ουσιών

Η εξωγενής χορήγηση αλκαλικών ουσιών, αποτελεί εύλογη αιτία δημιουργίας MA. Σε φυσιολογικές όμως συνθήκες οι νεφροί έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν σημαντικά την αποβολή της «πλεονάζουσας» ποσότητας των HCO_3^- και να ρυθμίσουν τη διαταραχή. Έχει αναφερθεί ότι καθημερινή χορήγηση 1000 mEq HCO_3^- για 2 εβδομάδες, σε εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, επέφερε μικρή αύξηση (5 περίπου mEq/L), της συγκέντρωσης των HCO_3^- στο αίμα. Για να εγκατασταθεί MA απαιτείται παρουσία και άλλων καταστάσεων που συνοδεύονται από μειωμένο ΔΟΚ όπως υπονατριαιμία, υποχλωραιμία, υποκαλιαιμία ή νεφρική ανεπάρκεια (οξεία ή προχωρημένη χρόνια). Η μείωση του ΔΟΚ και του GFR, αυξάνουν την επαναρρόφηση Na^+ και HCO_3^- στα εγγύς σωληνάρια και προάγουν την έκκριση ALD με αποτέλεσμα επαναρρόφηση HCO_3^- και αποβολή H^+ στον άπω νεφρώνα (Εικόνα 1)^{3,4}. Επισημαίνεται ότι σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ελάττωση της απέκκρισης των HCO_3^- μπορεί να συμβεί μόνο σε καταστάσεις που συνοδεύονται από περίσσεια αλατοκορτικοειδών.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα MA από εξωγενή χορήγηση HCO_3^- αποτελεί η αλόγιστη χορήγηση HCO_3^- στην αντιμετώπιση της βαριάς μεταβολικής οξέωσης, κυρίως της γαλακτικής και της κετοξέωσης. Κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης, όταν το αίτιο της δημιουργίας τους έχει απομακρυνθεί, τα συσσωρευθέντα οργανικά οξέα μεταβολίζονται στο ήπαρ σε HCO_3^- . Τα παραγόμενα μαζί με τα χορηγούμενα μπορεί να δημιουργήσουν μεγάλο πλεόνασμα βάσεων και να οδηγήσουν σε MA, ορισμένες φορές σημαντική⁹.

Σπανιότερα η MA μπορεί να προκληθεί μετά από χορήγηση υπερβολικών ποσοτήτων ουσιών, οι οποίες μεταβολίζονται στον οργανισμό σε HCO_3^- όπως είναι τα γαλακτικά, τα οξικά και τα κιτρικά άλατα. Αυτό μπορεί να συμβεί κατά τη γρήγορη μετάγγιση μεγάλων ποσοτήτων αίματος (πάνω από 8 μονάδες), πλάσματος, διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής ή σε ασθενείς με καρδιακή ή/και νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν μαγειρική σόδα^{1,4}. Η περιεκτικότητα των διαλυμάτων αυτών σε «πρόδρομες» βασικές ουσίες φαίνεται στον πίνακα 2.

Διάλυμα	Βασική ουσία	Περιεκτικότητα (mEq)
Αίμα (1 μονάδα)	Κιτρικά	17
Συμπυκνωμένα ερυθρά	Κιτρικά	5
Πλάσμα	Κιτρικά	17
Παρεντερική διατροφή (1L)	Μικτή*	40-50
Σόδα (5 gr)	HCO_3^-	60

* οξικά + κιτρικά

Πίνακας 2: Η περιεκτικότητα των διαλυμάτων σε «πρόδρομες» βασικές ουσίες

Πολύ σπάνια η καθημερινή κατανάλωση 2-3 L γάλακτος μαζί με ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3), κυρίως με τη μορφή αντιόξινων δισκίων (σε μεγάλη ποσότητα, > 3 gr), ενοχοποιείται για MA (σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος). Τα άτομα αυτά αποβάλλουν μεγάλες ποσότητες ασβεστίου και HCO_3^- στα ούρα, με αποτέλεσμα νεφρασβέστωση και προοδευτική εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας. Η μείωση του GFR δεν επιτρέπει την αποβολή όλου του φορτίου του ασβεστίου και είναι πιθανό να εγκατασταθεί υπερασβεστιαμία. Η υπερασβεστιαμία διεγείρει τη δράση της καρβονικής ανυδράσης, με αποτέλεσμα να προάγεται η έκκριση H^+ και η επαναρρόφηση HCO_3^- σ' όλη τη διαδρομή του ουροφόρου σωληναρίου, δηλαδή δημιουργείται MA. Οι έμετοι που πιθανά προκαλούνται (από την υπερασβεστιαμία) συμβάλλουν στη διατήρησή της¹⁸.

2.6. Υποπαραθυρεοειδισμός-Υπερασβεστιαμία

Στην παραθορμόνη αποδίδονται πολλές επιδράσεις. Μεταξύ αυτών, θεωρείται πιθανή η συμμετοχή της στην αναστολή της έκκρισης των οξέων και στην καταστολή της επαναρρόφησης των HCO_3^- . Θεωρητικά, θα έπρεπε, καταστάσεις που συνοδεύονται από έλλειψή της να συνοδεύονται από μικρού βαθμού αλκάλωση. Όμως κάτι τέτοιο δεν έχει ακόμη καλά τεκμηριωθεί.

Η υπερασβεστιαμία αφενός καταστέλλει την έκκριση της παραθορμόνης και αφετέρου επιδρά άμεσα στα σωληνάρια και οδηγεί σε αλκάλωση, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

3. Βιβλιογραφία

1. Garella S, Salem MM. Clinical acid-base disorders. In: Davison AM, Cameron S, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E, Winearls CG. (Eds): Oxford textbook of nephrology, 2nd edition, Oxford, Oxford 1998; pp 311-360.
2. Μπίλλης Α, Μαργέλλος Β. Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Στο: Ράπτης ΣΑ. Εσωτερική παθολογία. Εκδότης: Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα, 1996: σελ. 73-86.
3. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th edition, McGraw-Hill, New York 2001; pp 551-558.
4. DuBose TD Jr. Metabolic alkalosis. In: Brenner and Rector's. *The Kidney*. 6th edition Philadelphia, WB Saunders 2000: 971-997.
5. Kaplan NM. Primary aldosteronism. In: Clinical Hypertension. 7th edition Philadelphia, Williams & Wilkins, 1998: pp 365-379.
6. Stewart PM, Walker BR, Holder G. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3617-3620.
7. Khadouri C, Marsy S, Barlet-Bas C, Doucet A. Short-term effect of aldosterone on NEM-sensitive ATPase in rat collecting tubule. *Am J Physiol* 1989; 257: F177-F181.
8. Αφεντάκης Ν, Κυρίτσης Η. Μεταβολική αλκάλωση. Στο: Κλινική Νεφρολογία. Εκδότες: Ζηρογιάννης ΠΝ, Πιερίδης ΑΜ, Διαμαντόπουλος ΑΑ. *Ιατρικές Εκδόσεις Τεχνόγραμμα*, Αθήνα 2005: σελ. 823-831.
9. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ. *University Studio Press*, Θεσσαλονίκη, 2006: σελ. 537-563.
10. Koeppen BM, Stanton BA. Regulation of acid-base balance. In: Vander AJ, ed. *Renal Physiology*. 2nd edition New York, McGraw-Hill, 1997: pp 135-155.
11. Schwartz ID, Alon US. Bartter syndrome revisited. *J Nephrol* 1996; 105: 81-87.
12. Ζηρογιάννης ΠΝ, Αλεβιζάκη Φ. Μοριακή και γενετική βάση της μεταφοράς ουσιών στα ουροφόρα σωληνάρια. Στο: Κλινική Νεφρολογία. Εκδότες: Ζηρογιάννης ΠΝ,

Πιερίδης ΑΜ, Διαμαντόπουλος ΑΑ. *Ιατρικές Εκδόσεις Τεχνόγραμμα, Αθήνα 2005: σελ. 2360-2391.*

13. Toto RD, Alpern RJ. Metabolic acid-base disorders. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes. 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders, 1996: pp 201-256.*
14. Pollak MR, Delaney VB, Graham RM, et al. Gitelman's syndrome (Bartter's variant) maps to the thiazide-sensitive cotransporter gene locus on chromosome 16q13 in a large kindred. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2244-2248.
15. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-375.
16. Garg LC, Narang N. Effects of aldosterone on NEM-sensitive ATPases in rabbit nephron segments. *Kidney Int* 1988; 34: 13-21.
17. Kaehny WD, Gabow PA. Pathogenesis and management of metabolic acidosis and alkalosis. In: Schrier RW. (eds): *Renal and electrolyte disorders. 3rd edition, Little-Brown company 1986; pp 423-460.*
18. Madias NE, Levey AS. Metabolic alkalosis due to absorption of "nonabsorbable" antacids. *Am J Med* 1983; 74: 155-215.

Μηχανισμοί διατήρησης της μεταβολικής αλκάλωσης

Χρήστος Κατσίνας

Νεφρολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο»

1. Εισαγωγή

Η εγκατάσταση καθώς και η διατήρηση της μεταβολικής αλκάλωσης (ΜΑ) είναι αποτέλεσμα είτε της αύξησης των HCO_3^- του πλάσματος ως αποτέλεσμα απώλειας H^+ από τους νεφρούς ή από τον γαστρεντερικό σωλήνα ή χορήγησης HCO_3^- και μετακίνησης H^+ ενδοκυτταρίως, είτε μείωσης της νεφρικής αποβολής των HCO_3^- που μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη επαναρρόφηση και μειωμένη απέκκρισή τους.

Οι νεφροί σε κανονικές συνθήκες έχουν την ικανότητα να απεκκρίνουν μεγάλες ποσότητες HCO_3^- , έτσι ώστε να διατηρούν σταθερό το φορτίο τους. Είναι τα σημαντικότερα όργανα στην ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και η συμμετοχή τους αυτή έχει σχέση με:

α) Την επαναρρόφηση των HCO_3^- , αφού όλη η διηθούμενη ποσότητά τους που φθάνει περίπου τα 4300 mEq/24ωρο, επαναρροφάται κατά 80-90% στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια σε ανταλλαγή με Na^+ , διαμέσου της αντλίας Na^+-H^+ και το υπόλοιπο 10-20% στη αγκύλη του Henle και στα άπω σωληνάρια διαμέσου της αντλίας $\text{H}^+-\text{ATPάσης}$.

β) Το σχηματισμό νέων μορίων HCO_3^-

γ) Την απέκκριση των παραγόμενων H^+

Εφόσον όμως η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ένας ή περισσότεροι παράγοντες μπορεί να είναι υπεύθυνοι για τη διατήρηση στο πλάσμα υψηλών επιπέδων HCO_3^- και για την διατήρηση της ΜΑ. Αυτοί όλοι μαζί ή από μόνοι τους ξεχωριστά μπορούν να είναι υπεύθυνοι για την διατήρηση της ΜΑ και είναι οι παρακάτω:

α) Μείωση του κυκλοφορούντος όγκου

β) Έλλειμμα του Cl^-

γ) Υποκαλιαιμία

2. Παράγοντες που διαιωνίζουν τη MA

2.1. Μείωση κυκλοφορούντος όγκου

Κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της MA έχει ο δραστικός όγκος κυκλοφορίας (ΔΟΚ). Έτσι, ακόμη και αν συντρέχουν και οι δύο αιτίες, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα HCO_3^- και η απώλεια οξέων, αν ο ΔΟΚ είναι φυσιολογικός ή αυξημένος η MA είναι περιορισμένη. Επίσης είναι ευνόητο ότι η MA υποχωρεί όταν οι αιτίες που την προκαλούν παύουν να υφίστανται και η νεφρική λειτουργία όπως και ο ΔΟΚ είναι φυσιολογικοί.

Μεταβολές στο ΔΟΚ που είναι αποτέλεσμα αιμοδυναμικών μεταβολών, όπως συμβαίνει στην καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ενδονεφρικές μεταβολές όπως διαταραχές στις αντιστάσεις των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριολίων και στο κλάσμα διηθήσεως, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του διηθούμενου φορτίου HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια παρά την αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα (1). Μελέτες έδειξαν ότι η επαναρρόφηση των HCO_3^- είναι στενά συνδεδεμένη με τις μεταβολές του ΔΟΚ (2,3). Έτσι η μείωσή του διεγείρει την επαναρρόφηση των HCO_3^- σε σχέση με τα Cl^- σε επίπεδο εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, παράλληλα με την παρατηρούμενη αύξηση της επαναρρόφησης του H_2O .

Ακόμη, η μείωση του όγκου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της παροχής Cl^- στο επίπεδο των αθροιστικών σωληναρίων. Καθώς η ενδοαυλική παρουσία του Cl^- είναι απαραίτητη για την ανταλλαγή με τα HCO_3^- , το ποσοστό των HCO_3^- που εκκρίνεται είναι μειωμένο. Αντίθετα, η αύξηση του ΔΟΚ μειώνει την επαναρρόφηση του H_2O στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, με αποτέλεσμα τη μεταφορά μεγάλων ποσοτήτων HCO_3^- και Cl^- στον άπω νεφρώνα, ο οποίος διαθέτει μεγαλύτερη ικανότητα επαναρρόφησης Cl^- παρά HCO_3^- . Ως αποτέλεσμα αυτού τα Cl^- κατακρατούνται, ενώ τα HCO_3^- απομακρύνονται και η MA διορθώνεται.

Οι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων διατηρείται η MA περιλαμβάνουν και τις δράσεις ορισμένων μεσολαβητών. Αυτοί διακρίνονται στους κλασικά πλέον αναγνωρισμένους

όπως η ρενίνη, η αγγειοτενσίνη, η αλδοστερόνη (ALD) και σ' αυτούς οι οποίοι έχουν πρόσφατα αναγνωριστεί, όπως η ενδοθελίνη και το νιτρικό οξείδιο.

Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA) έχει από μακρού αναγνωριστεί. Μειωμένος ΔΟΚ, μειωμένη παροχή NaCl στην πυκνή κηλίδα όπως και ερεθίσματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) δρουν προάγοντας την παραγωγή ρενίνης. Συνέπεια αυτού είναι η αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσίνης-I (από το αγγειοτενσινογόνο), της οποίας η μετατροπή σε αγγειοτενσίνη-II (AG-II) γίνεται διαμέσου του μετατρεπτικού ενζύμου. Η AG-II αυξάνει την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) (δρώντας αγγειοσυσπαστικά) και αυξάνει τις μετασπειραματικές αντιστάσεις, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κλάσματος διηθήσεως και του GRF. Με τη σειρά του αυτό οδηγεί στην αύξηση της επαναρρόφησης HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και παράλληλα στην παραγωγή ALD από τα επινεφρίδια. Η τελευταία δρα στον άπω νεφρώνα όπου αυξάνει την αγωγιμότητα του ελεύθερου (apical) τμήματος της κυτταρικής μεμβράνης και τη δράση της $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ στην βασοπλευρική μεμβράνη των θεμελίων κυττάρων που επανααρροφούν Na^+ καθώς και την $\text{H}^+\text{-ATPάση}$ στα κύτταρα τύπου Α. Έτσι διαμέσου της δράσης της AG-II στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια αυξάνεται η επαναρρόφηση των HCO_3^- και δια της δράσεως της ALD στα άπω σωληνάκια αυξάνεται η απέκκριση H^+ και K^+ .

2.2. Μείωση χλωρίου (υποχλωραιμία)

Η διόρθωση των αιτιών που προκαλούν την MA δεν συνοδεύεται απαραίτητα από την αποκατάστασή της. Έτσι για την διατήρηση της MA πρέπει οι νεφροί να κατακρατούν HCO_3^- , γεγονός που μπορεί να γίνει είτε διαμέσου μείωσης των διηθούμενων HCO_3^- που συμβαίνει σε μείωση του GFR, είτε από την αυξημένη επαναρρόφηση των HCO_3^- ή και από τους δύο αυτούς μηχανισμούς.

Όμως η MA από έλλειμμα Cl^- συνοδεύεται συνήθως από έλλειμμα Na^+ , K^+ και H_2O , δηλαδή από ένα σύνολο καταστάσεων, οι οποίες συμμετέχουν στη διατήρηση της MA,

γι' αυτό και δεν υπάρχει ενιαία άποψη για το τι απ' όλα είναι υπεύθυνο για την διατήρησή της.

Η ενδαγγειακή μείωση του όγκου που συνοδεύει τη MA αυξάνει την επαναρρόφηση H_2O στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια και καθώς τα HCO_3^- επαναρροφώνται στο σημείο αυτό περισσότερο από ότι τα Cl^- , η αλκάλωση διατηρείται. Με την αύξηση όμως του ενδαγγειακού όγκου, η επαναρρόφηση του H_2O στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια μειώνεται, με αποτέλεσμα να μεταφέρονται περισσότερα HCO_3^- και Cl^- στον άπω νεφρώνα, που διαθέτει την ικανότητα επαναρρόφησης του Cl^- και λιγότερο των HCO_3^- . Ως αποτέλεσμα αυτού τα Cl^- κατακρατούνται, τα HCO_3^- αποβάλλονται και η αλκάλωση διορθώνεται (4).

Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου η MA από έλλειμμα Cl^- διορθώθηκε πλήρως μετά από χορήγηση χλωριούχων αλάτων όχι όμως Na^+ , παρά την ύπαρξη του μειωμένου ΔΟΚ, του χαμηλού GFR, του αρνητικού ισοζυγίου Na^+ , του μειωμένου βάρους σώματος, της συνεχούς απώλειας K^+ με τα ούρα, των αυξημένων επιπέδων ALD στο πλάσμα και της συνεχούς φόρτισης με HCO_3^- , δηλαδή παραμέτρων που από κοινού ευνοούν τη διατήρηση της αλκάλωσης.

Η έκπτωση του ενδαγγειακού όγκου, χωρίς αποκατάσταση των Cl^- δεν διόρθωσε τη MA, όμως παρά τον μειωμένο ενδαγγειακό όγκο η χορήγηση Cl^- οδηγούσε γρήγορα σε διούρηση των HCO_3^- και σταδιακά διόρθωνε την αλκάλωση (5). Έτσι σύμφωνα με τον Schwartz και συν. η χορήγηση Cl^- είναι απαραίτητη και ικανή για την διόρθωση της MA από έλλειμμα Cl^- . Η μείωση του όγκου είναι μία συνοδός, όχι όμως η κυρίαρχη αιτία για τη διόρθωση της MA (6). Από την άλλη πλευρά σε ανθρώπους μετά από χορήγηση αλάτων Na^+ (φωσφορικού Na^+), ενώ επιτεύχθηκε η έκπτωση του όγκου η αλκάλωση επιδεινώθηκε.

Έχει προταθεί η υπόθεση, ενδονεφρικοί μηχανισμοί υπεύθυνοι για το έλλειμμα του Cl^- να συντελούν στη διατήρηση της αλκάλωσης άσχετα από την κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Επί απουσίας διαταραχής του όγκου, το έλλειμμα του Cl^- φαίνεται ότι μειώνει τον GFR διαμέσου σωληναριο-σπειραματικού παλίνδρομου (feedback)

μηχανισμού (7), από μεταβολή στο ερέθισμα που φθάνει στην πυκνή κηλίδα, δηλαδή τη σωληναριακή συγκέντρωση Cl^- (ωσμωτικότητα).

Το έλλειμμα του Cl^- επίσης αυξάνει την έκκριση της ρενίνης από την πυκνή κηλίδα, που έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση ALD, η οποία μπορεί να είναι δυσανάλογη του μεγέθους της συνοδού υποκαλιαιμίας και έτσι να αυξάνει ακόμη περισσότερο την απώλεια K^+ .

Παρόλο που η φυσιολογική λειτουργία των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων είναι απαραίτητη για την επαναρρόφηση των διηθούμενων HCO_3^- , τα αθροιστικά σωληνάκια φαίνεται ότι παίζουν το σημαντικότερο ρόλο για την διαταραγμένη μεταφορά ηλεκτρολυτών καθώς και H^+ στη διατήρηση της MA. Τα αθροιστικά λοιπόν σωληνάκια είναι ετερογενή ανατομικά και λειτουργικά κατά το μήκος τους. Τα κυριότερα κύτταρα που ερεθίζονται από την αλκάλωση που οφείλεται σε έλλειμμα Cl^- είναι τα τύπου B του φλοιώδους τμήματος. Στη φάση διατήρησης η έκκριση HCO_3^- δεν συμβαίνει, καθώς τα διαθέσιμα Cl^- είναι ανεπαρκή για την ανταλλαγή με τα HCO_3^- (8). Όταν όμως τα Cl^- αποκαθίστανται με κάποιο τρόπο και η συγκέντρωση στον αυλό ή ενδοκυττάρια αυξάνεται, τα HCO_3^- εκκρίνονται και η MA διορθώνεται.

Οι Kassirer και Schwartz έδειξαν ότι σε πειραματόζωα έλλειμμα Cl^- που έγινε μετά από αναρρόφηση γαστρικού υγρού, μπορούσε να διορθωθεί πλήρως με την αποκατάσταση των Cl^- μετά από χορήγηση NaCl ή KCl , απορρίπτοντας έτσι το επιχείρημα ότι το Na^+ ή το K^+ από μόνα τους μπορεί να ήταν υπεύθυνα για την διατήρηση της MA. Βασιζόμενοι σ' αυτό έφθασαν στο συμπέρασμα ότι η διόρθωση του Cl^- είναι ζωτικής σημασίας για τη διόρθωση της MA, αλλά επίσης άφησαν και μία υπόθεση ότι μπορεί να βοηθά και η αποκατάσταση του όγκου (9).

2.3. Υποκαλιαιμία

Γενικά στους ανθρώπους η υποκαλιαιμία από μόνη της δεν προκαλεί σοβαρή MA εκτός κι αν συνδέεται με σημαντική μείωση του κυκλοφορούντος όγκου. Σε ελάχιστους μόνο ασθενείς φάνηκε ότι η υποκαλιαιμία ήταν ο μόνος υπεύθυνος παράγοντας για τη MA, οι ασθενείς όμως αυτοί παρουσίαζαν σοβαρή υποκαλιαιμία ($K^+ < 2$ mEq/L).

Η μείωση του K^+ επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία με πολλούς τρόπους έτσι ώστε να διατηρείται η MA:

Η υποκαλιαιμία λοιπόν:

α) προκαλεί πτώση του GFR, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του διηθούμενου φορτίου HCO_3^-

β) οδηγεί σε αύξηση της αποβολής H^+ από τα εγγύς και τα άπω σωληνάρια

γ) οδηγεί σε αύξηση του ένζυμου σύνθεσης της NH_4^+ , διεγείροντας την αμμωνιογένεση στα εγγύς σωληνάρια.

Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν στη διατήρηση της MA. Όμως η υποκαλιαιμία καταστέλλει και την έκκριση της ALD, δράση η οποία με τη σειρά της καταστέλλει την οξινοποίηση. Ουσιαστικά δηλαδή το αποτέλεσμα είναι το άθροισμα όλων αυτών των παραγόντων (10).

3. Βιβλιογραφία

1. Laski ME, Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. *Semin Nephrol* 2006; 26: 404-418.
2. Kurtzman NA. Regulation of renal bicarbonate reabsorption by extracellular volume. *J Clin Invest* 1970; 49: 586-595.
3. Purkerson ML, Lubowitz H, White RW, et al. On the influence of extracellular fluid volume expansion on bicarbonate reabsorption in the rat. *J Clin Invest* 1969; 48: 1754-1760.

4. Seldin DW, Rector FC Jr. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1972; 1: 306-321.
5. Cohen JJ. Correction of metabolic alkalosis by the kidney after isometric expansion of extracellular fluid. *J Clin Invest* 1968; 47: 1181-1192.
6. Schwartz WB, van Ypersele de Strihou C, Kassirer JP. Role of anions in metabolic alkalosis and potassium deficiency. *N Engl J Med* 1968; 279: 630-639.
7. Galla JH, Bonduris DN, Sanders PW, Luke RG. Volume-independent reductions in glomerular filtration rate in acute chloride-depletion alkalosis in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 2002-2008.
8. Verlander JW, Madsen KM, Galla JH, Luke RG, Tisher CC. Response of intercalated cells to chloride depletion metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1992; 262: F309-F319.
9. Kassirer JP, Schwartz WB. Correction of metabolic alkalosis in man without repair of potassium deficiency. *Am J Med* 1966; 40: 19-26.
10. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1462-1469.

Αντιρρόπηση μεταβολικής αλκάλωσης

Ειρήνη Καλογιαννίδου

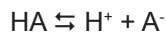
Ειδικευόμενη Νεφρολογίας

Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

Είναι γνωστό ότι η διατήρηση του pH γύρω στα φυσιολογικά επίπεδα είναι ζωτικής σημασίας και για το λόγο αυτό τα συστήματα που ρυθμίζουν την οξεοβασική ισορροπία (ΟΒΙ) είναι αλληλοεξαρτώμενα. Έτσι δυσλειτουργία του ενός συστήματος έχει ως αποτέλεσμα αντιρροπιστικές διεργασίες στα άλλα. Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί εξουδετέρωσης οξέων ή βάσεων στον οργανισμό είναι τρεις, τα ρυθμιστικά συστήματα, το αναπνευστικό σύστημα και οι νεφροί. Έχουν διαφορετικό χρόνο έναρξης δράσης και παραμένουν αποτελεσματικά για διαφορετικές περιόδους.

1. Ρυθμιστικά συστήματα

Τα ρυθμιστικά συστήματα αρχίζουν τη δράση τους μέσα σε δευτερόλεπτα, προσπαθώντας να περιορίσουν άμεσα τις μεταβολές του pH. Είναι διαλύματα που αποτελούνται από δύο ή περισσότερες χημικές ενώσεις. Συνήθως είναι ασθενή οξέα με τα άλατά τους με μία ισχυρή βάση σε ιονισμένη μορφή ή ασθενής βάση με το άλας της μ' ένα ισχυρό οξύ (1). Έστω η αντίδραση:



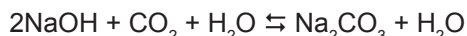
Όταν προστίθεται οξύ (H^+) η αντίδραση κατευθύνεται προς τ' αριστερά, με αποτέλεσμα να αδρανοποιείται το ισχυρό οξύ και όταν προστίθεται βάση η αντίδραση κατευθύνεται προς τα δεξιά.

Αν θελήσουμε να ποσοτικοποιήσουμε τη δράση του ρυθμιστικού συστήματος πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν ότι εξαρτάται από δύο παράγοντες. Ο πρώτος είναι η συγκέντρωση των δύο συστατικών του, αφού η ρυθμιστική ικανότητα είναι ανάλογη της συγκέντρωσης και ο δεύτερος είναι ο λόγος της συγκέντρωσης της βάσης προς το ασθενές οξύ, αφού

ίσες συγκεντρώσεις έχουν ως αποτέλεσμα μέγιστη ρυθμιστική ικανότητα.

Τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού είναι ασθενή οξέα με pK που βρίσκεται κοντά στο φυσιολογικό pH (1). Τα ισχυρά οξέα λ.χ. HCl αδυνατούν να λειτουργήσουν ως ρυθμιστικά, διότι στο pH των υγρών του οργανισμού βρίσκονται σε πλήρη διάσταση, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να συνδεθούν με H^+ .

Πρέπει εδώ να τονιστεί ότι όταν το σύστημα ρύθμισης της OBI είναι ανοιχτό, τα προϊόντα που παράγονται απομακρύνονται. Αν είναι κλειστό τότε στην περίπτωση προσθήκης βάσης υπάρχει αύξηση των HCO_3^- και μείωση του CO_2 :



Στο κλειστό επίσης σύστημα η ποσότητα των ρυθμιστικών διαλυμάτων παραμένει σταθερή όταν προστίθεται ισχυρό οξύ ή βάση.

Τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού είναι τα παρακάτω:

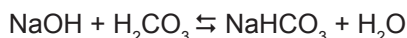
- 1) $NaHCO_3/H_2CO_3$ (κύριο εξωκυττάριου χώρου)
- 2) $HHbO_2/KHbO_2$ και HHb/KHb (στα ερυθροκύτταρα-κύριο στον ενδοκυττάριο χώρο)
- 3) Πρωτεΐνες και άλατά τους με αλκάλεια (στα κύτταρα των ιστών και στο πλάσμα)
- 4) Μονόξινα και δισόξινα φωσφορικά άλατα $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$, Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 (στα ερυθροκύτταρα και στα ουροφόρα σωληνάκια)
- 5) Των οστών ($CaCO_3$ και υδροξυαπατίτης)

Στο αίμα τα ρυθμιστικά συστήματα διακρίνονται: α) σε σύστημα διττανθρακικών και β) σε σύστημα μη διττανθρακικών (Hb , πρωτεϊνών, φωσφορικών), που δρουν ενδοκυττάρια.

1.1. Ρυθμιστικό σύστημα ανθρακικού οξέος ($NaHCO_3/H_2CO_3$)

Το $NaHCO_3/H_2CO_3$ είναι το σημαντικότερο ρυθμιστικό σύστημα για τρεις λόγους: α) υπάρχει σε μεγάλες συγκεντρώσεις στον οργανισμό, β) έχει $pK=6,1$ που είναι πολύ κοντά στο φυσιολογικό pH του οργανισμού και γ) τα συστατικά του μπορούν να ρυθμιστούν από τους πνεύμονες (CO_2) και τους νεφρούς (HCO_3^-) (2).

Έστω λοιπόν ότι προστίθεται μία βάση (NaOH) στο αίμα:



Η βάση μετατρέπεται σε NaHCO_3 που είναι ασθενώς αλκαλικό και προσλαμβάνει ελάχιστα τα H^+ .

1.2. Ρυθμιστικό σύστημα αιμοσφαιρίνης (Hb)

Τα ρυθμιστικά διαλύματα της Hb είναι δύο, η οξυαιμοσφαιρίνη με το άλας της με K^+ ($\text{HHbO}_2/\text{KHbO}_2$) και η αναχθείσα Hb με το άλας της με K^+ (HHb/KHb). Όταν η οξυαιμοσφαιρίνη μετατρέπεται στην αναχθείσα της μορφή, όταν δηλαδή αποδώσει στους ιστούς το O_2 , καθίσταται ασθενέστερο οξύ και συνδέεται ευκολότερα με τα H^+ , οδηγώντας σε αλκάλωση. Αντίθετα όταν βρίσκεται στην οξυγονοθείσα μορφή αποδίδει H^+ , οδηγώντας σε οξέωση. Η αναχθείσα Hb είναι λιγότερο ισχυρό οξύ από την οξυγονοθείσα, με αποτέλεσμα να δεσμεύει περισσότερα H^+ . Η Hb που βρίσκεται στο αίμα έχει 2πλάσια συγκέντρωση από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και 3πλάσια ρυθμιστική ικανότητα (συνολικά δηλαδή 6πλάσια ρυθμιστική ικανότητα συγκριτικά με τις πρωτεΐνες).

Η Hb είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό ρυθμιστικό σύστημα για την εξουδετέρωση του H_2CO_3 για δύο λόγους. Πρώτον, διότι η πρόσληψη των H^+ είναι ευκολότερη μετά την αποξυγόνωσή της και δεύτερον διότι συνδέεται άμεσα με το CO_2 σχηματίζοντας καρβαμυλαιμοσφαιρίνη, ενώ ταυτόχρονα απελευθερώνεται ένα H^+ που εξουδετερώνεται από την αναχθείσα Hb. Το ρυθμιστικό σύστημα της Hb είναι το δεύτερο σημαντικότερο μετά το σύστημα του H_2CO_3 .

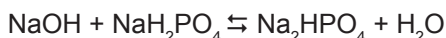
1.3. Ρυθμιστικό σύστημα πρωτεϊνών

Οι πρωτεΐνες αποτελούνται από αμινοξέα, των οποίων η εξουδετερωτική ικανότητα οφείλεται στο φορτίο των παράπλευρων αλύσεων τους και στις τελικές καρβοξυλικές (όξινες) και αμινικές (βασικές) τους ομάδες. Έτσι λειτουργούν ως αμφολύτες αφού συμπεριφέρονται άλλοτε ως οξέα και αντιδρούν με βάσεις και άλλοτε ως βάσεις

και αντιδρούν με οξέα. Επίσης, ως αμφολύτες που είναι μπορεί να υπάρχουν υπό διπολική μορφή (να έχουν δηλαδή ταυτόχρονα θετικό και αρνητικό φορτίο) και αυτό συμβαίνει σ' ένα συγκεκριμένο pH για κάθε πρωτεΐνη, που λέγεται ισοηλεκτρικό σημείο. Όταν το διπολικό ιόν βρίσκεται σε περιβάλλον με pH πάνω από το ισοηλεκτρικό της σημείο συμπεριφέρεται ως οξύ αποδίδοντας H^+ , ενώ όταν το pH βρίσκεται κάτω από το ισοηλεκτρικό σημείο συμπεριφέρεται ως βάση. Οι πρωτεΐνες είναι σημαντικά ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα, αφού στο αίμα βρίσκονται σε μικρές ποσότητες.

1.4. Ρυθμιστικό σύστημα φωσφορικών (Na_2HPO_4/NaH_2PO_4)

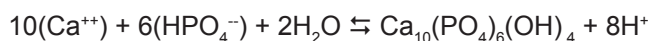
Το σύστημα των φωσφορικών αποτελείται από το δισόξινο φωσφορικό νάτριο (NaH_2PO_4) που δρα ως ασθενές οξύ και παρέχει H^+ και το μονόξινο φωσφορικό νάτριο (Na_2HPO_4) που δρα ως ασθενής βάση και προσλαμβάνει H^+ . Έστω ότι προστίθεται μία ισχυρή βάση:



Το σύστημα των φωσφορικών στον εξωκυττάριο χώρο, τόσο λόγω της χαμηλής του πυκνότητας, όσο και λόγω της μικρής καθημερινής του παραγωγής το καθιστούν ρυθμιστικό σύστημα ήσσονος σημασίας. Αντίθετα στον ενδοκυττάριο χώρο οι οργανικές και ανόργανες φωσφορικές ενώσεις αποτελούν σημαντικά ρυθμιστικά συστήματα. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι το σύστημα των φωσφορικών ($H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$) βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση στο διήθημα των νεφρικών σωληναρίων και είναι μάλιστα υπεύθυνο για την αποβολή στα ούρα σημαντικής ποσότητας από την περίσσεια των H^+ που παράγονται καθημερινά ($H_2PO_4^-$), δηλαδή της γνωστής τιτλοποιήσιμης οξύτητας.

1.5. Ρυθμιστικά συστήματα οστών

Στα οστά ο υδροξυαπατίτης [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] και το ανθρακικό ασβέστιο ($CaCO_3$) λειτουργούν ως ρυθμιστικά διαλύματα, κυρίως σε περιπτώσεις χρόνιας φόρτισης με οξέα ή αλκάλια. Η φορά της αντίδρασης σχηματισμού του υδροξυαπατίτη μεταβάλλεται ανάλογα με το pH του οργανισμού:

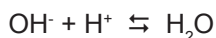
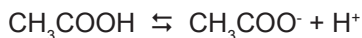
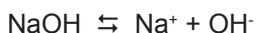


Έτσι σε αλκάλωση έχει κατεύθυνση από τ' αριστερά προς τα δεξιά, ώστε να αποδίδει H^+ .

Το 25% των HCO_3^- εξουδετερώνεται από τα H^+ που προέρχονται από τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα κατά την ανταλλαγή Na^+ (εξωκυττάριο)- H^+ . Το 2% των HCO_3^- εισέρχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ανταλλαγή με Cl^- . Η αυξημένη παραγωγή των ενδογενών οργανικών οξέων εξουδετερώνει το 5% των παραγόμενων HCO_3^- . Η αύξηση του pH αυξάνει την παραγωγή γαλακτικού και κιτρικού οξέος μειώνοντας έτσι τα HCO_3^- και διεγείρει τη γλυκόλυση, εμποδίζοντας τον κύκλο του κιτρικού οξέος (3,4).

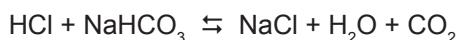
Σημείωση: Τα H^+ που προέρχονται από μεταβολική διεργασία εξουδετερώνονται κατά 50% από το σύστημα HCO_3^- και 50% από τα συστήματα της Hb. Τα H^+ που προέρχονται από το αναπνευστικό εξουδετερώνονται 100% από το σύστημα των πρωτεϊνών. Σε περίπτωση αύξησης των HCO_3^- στον εξωκυττάριο χώρο, τα ενδοκυττάρια ρυθμιστικά συστήματα διαμέσου των αντλιών Na^+ - H^+ και K^+ - H^+ (ανταλλαγείς ιόντων), βγάζουν H^+ από τα κύτταρα, τα οποία αντιδρούν με τα HCO_3^- και αποδίδουν CO_2 και H_2O , με αποτέλεσμα να τα εξουδετερώνουν.

Παράδειγμα δράσης ρυθμιστικού συστήματος σε προσθήκη αλκάλους: Έστω διάλυμα με οξικό οξύ και οξικό νάτριο, στο οποίο προστίθεται η βάση NaOH :



Το H^+ από τη διάσταση του οξέος εξουδετερώνει το OH^- και η επιπλέον προσθήκη βάσης οδηγεί σε περαιτέρω διάσταση του οξικού, ώστε η οξύτητα του συστήματος να παραμένει σχετικά σταθερή.

Αν το σύστημα ήταν κλειστό, τότε στην περίπτωση προσθήκης οξέος, εκτός από την μείωση των HCO_3^- προκύπτει και αύξηση του CO_2 :



2. Αναπνευστικό σύστημα

Αρχίζει η δράση του μέσα σε 1-3 λεπτά και ολοκληρώνεται σε 12-24 ώρες.

Η αλκαλαιμία καταστέλλει την αναπνοή (υποαερισμός), διαμέσου επίδρασης της στους χημειούποδοχείς του εγκεφαλικού στελέχους και ίσως διαμέσου επίδρασης στους περιφερικούς χημειούποδοχείς (καρωτιδικό σωματίο, αορτικό τόξο και μυελός), με αποτέλεσμα την αύξηση της PaCO_2 .

$$\text{HENDERSON-HASSELBALCH}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{PaCO}_2}$$

Υπολογισμός της αναπνευστικής αντιρρόπησης: Σε μεταβολική αλκάλωση για κάθε αύξηση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L αναμένεται αύξηση της PaCO_2 κατά 0,6-0,7 mmHg [δηλαδή $\text{PaCO}_2 = 0,7 \times (\text{HCO}_3^-) + 20 \text{ mmHg} (\pm 5)$] ή $\text{PaCO}_2 = 0,9 \times (\text{HCO}_3^- + 9) \pm 2$ (3). Αν η αντιρρόπηση δεν είναι η αναμενόμενη τότε υπάρχει μικτή οξεοβασική (OB) διαταραχή με αναπνευστική αλκάλωση (5).

Η αναπνευστική αντιρρόπηση έχει δύο φάσεις: α) αρχικά διεγείρεται η αναπνοή αφού κατά την εξουδετέρωση των HCO_3^- από τα ρυθμιστικά συστήματα παράγεται CO_2 , το οποίο οδηγεί σε αύξηση της PaCO_2 και β) κατά τη δεύτερη φάση η αλκαλαιμία επιδρά στο κέντρο της αναπνοής και την καταστέλλει.

Επιπλοκές: Στην πρώτη φάση μπορεί να εμφανιστεί έντονη υπερκαπνία, λόγω αδυναμίας απομάκρυνσης του CO_2 , σε άτομα που εμφανίζουν καταστολή της αναπνοής, κεντρικής ή περιφερικής αιτιολογίας (αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, νευρομυική νόσος, λήψη ναρκωτικών). Στη δεύτερη φάση μπορεί να εμφανιστεί υποξυγοναιμία, εξ αιτίας καταστολής του αναπνευστικού κέντρου, σε άτομα με καρδιοαναπνευστικές νόσους. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι η αλκάλωση μετατοπίζει την καμπύλη σύνδεσης οξυγόνου-Hb προς τ' αριστερά. Αυτό σημαίνει ότι η σύνδεση οξυγόνου-Hb γίνεται ισχυρότερη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η παροχή O_2 στους ιστούς, που επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο από τον αντιρροπιστικό υποαερισμό (3,6).

Ο παρακάτω τύπος παρέχει τη σχέση που υπάρχει μεταξύ PaO_2 και PaCO_2 :

$$\text{PaO}_2 = \text{Ρεισπνεόμενου}\text{O}_2 - 1,25 \times \text{PaCO}_2 - 10$$

(Ρεισπνεόμενου O_2 είναι η μερική πίεση του O_2 στον εισπνεόμενο αέρα=150 mmHg και το 10 είναι η φυσιολογική κλίση του O_2 μεταξύ κυψελίδων και αρτηριδίων του πνεύμονα)

Η υποξαιμία συνήθως δεν είναι ικανή να διαταράξει την αντιρρόπηση, εκτός κι αν συνυπάρχει αναπνευστική νόσος. Έτσι η διέγερση της αναπνοής λόγω υποξαιμίας αρχίζει όταν $\text{PaO}_2 < 50\text{-}55 \text{ mmHg}$, με αποτέλεσμα η PaCO_2 να φθάνει και το 60 mmHg σε βαριά μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) (2). Σε περίπτωση που είναι μεγαλύτερη έχουμε μικτή ΟΒ διαταραχή (και αναπνευστική οξέωση).

Σημειώνεται ότι η PaO_2 δεν μπορεί να μειωθεί περίπου κάτω από 55 mmHg , άρα και η PaCO_2 δεν μπορεί να είναι με βάση τον τύπο περίπου πάνω από 52 mmHg . Ωστόσο έχουν αναφερθεί τιμές $\text{PaCO}_2 > 86 \text{ mmHg}$ σε σοβαρές περιπτώσεις ΜΑ. Φαίνεται δηλαδή ότι η αντιρρόπηση είναι αυτοπεριοριζόμενη, αφού τόσο η υποξυγοναιμία, όσο και η υπερκαπνία διεγείρουν την αναπνοή (7). Έτσι σε περίπτωση υποξυγοναιμίας με υπερκαπνία δεν θα πρέπει να τίθεται η διάγνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας χωρίς να γίνεται συσχέτιση με ΜΑ και φυσικά δεν χρειάζεται διασωλήνωση, αλλά χορήγηση O_2 .

Σε ποιο βαθμό όμως η αναπνευστική αντιρρόπηση προστατεύει τελικά το εξωκυττάριο pH; Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η αύξηση της PaCO_2 σε ΜΑ αυξάνει την έκκριση H^+ , με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- (8). Αυτές οι μεταβολές πιθανά οφείλονται στη μείωση του pH των σκληνιωματικών κυττάρων από την αύξηση του CO_2 (είναι γνωστό ότι η ενδοκυττάρια οξέωση διεγείρει την έκκριση H^+ και άρα την αύξηση των HCO_3^-). Το αποτέλεσμα είναι ότι μετά από μερικές ημέρες το pH είναι ίδιο μ' αυτό που θα υπήρχε χωρίς την αναπνευστική αντιρρόπηση, λόγω των αυξήσεων του εξωκυττάρια CO_2 και των HCO_3^- (1). Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου δεν διαπιστώνεται η αναμενόμενη αντιρρόπηση, όπως σε:

- α) πρόκληση ταχύπνοιας λόγω πόνου κατά την αιμοληψία
- β) ασθενείς με ΜΑ λόγω λήψεως διουρητικών, μπορεί να εμφανιστεί υποκλινική πνευμονική συμφόρηση, ικανή να διεγείρει ενδοπνευμονικούς υποδοχείς και να προκαλέσει ταχύπνοια, δίνοντας ταυτόχρονα και μία αίσθηση δύσπνοιας
- γ) συνύπαρξη υποξαιμίας ($\text{PaO}_2 < 50\text{-}55 \text{ mmHg}$), οπότε διεγείρονται οι περιφερικοί χημειούποδοχοί και προκαλούν υπεραερισμό (3).

3. Νεφροί

Η δράση τους αρχίζει μετά από ώρες έως και ημέρες και είναι ο ισχυρότερος ρυθμιστής της OBI. Αρχίζει σε μία ώρα από την εγκατάσταση της MA και ολοκληρώνεται σε 12-36 ώρες.

Κατά την έναρξη της MA όταν η συγκέντρωση των HCO_3^- ξεπεράσει τον ουδό επαναρρόφησης υπάρχει διπτανθρακουρία με ταυτόχρονη απώλεια Na^+ στα ούρα. Με την πρόοδο του χρόνου όμως εγκαθίσταται μία νέα κατάσταση (αύξηση του ουδού επαναρρόφησης), όπου διακόπτεται η απώλεια των HCO_3^- και εμφανίζεται απώλεια οξέων στα ούρα (παράδοση οξουρία-διατήρηση αλκάλωσης) (5).

Έχει διαπιστωθεί ότι αν χορηγηθούν σ' ένα φυσιολογικό άτομο 1000 mEq NaHCO_3 σ' ένα 24ωρο επί δύο εβδομάδες, μπορεί να αποβληθεί σχεδόν όλη την ποσότητα των HCO_3^- με μικρή μόνο αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα. Για να προκληθεί MA με μικρότερες ποσότητες HCO_3^- , απαραίτητη προϋπόθεση είναι να συνυπάρχει και διαταραχή στη νεφρική απέκκριση των HCO_3^- . Η έκκριση HCO_3^- από τους νεφρούς γίνεται κυρίως με δύο τρόπους: α) με μικρότερη επαναρρόφηση HCO_3^- , λόγω του ότι η χορήγηση NaHCO_3 οδηγεί σε έκπτυξη του όγκου, μειώνοντας έτσι την επαναρρόφηση Na^+ και HCO_3^- στα εγγύς σωληνάρια, β) με έκκριση HCO_3^- από τα κύτταρα β-τύπου των αθροιστικών σωληναρίων που ανταλλάσσουν HCO_3^- με Cl^- . Για να διατηρήσουν λοιπόν οι νεφροί τη MA πρέπει να υπερνικήσουν τους δύο αυτούς μηχανισμούς (9).

Η επαναρρόφηση των HCO_3^- εξ άλλου γίνεται διαμέσου έκκρισης H^+ από τα σωληναριακά κύτταρα στον αυλό. Στα εγγύς σωληνάρια επαναρροφάται το 90% των διηθούμενων HCO_3^- διαμέσου του ανταλλαγέα Na^+-H^+ . Τα υπόλοιπα επαναρροφώνται στην αγκύλη του Henle με τη βοήθεια του ανταλλαγέα Na^+-H^+ και στα αθροιστικά σωληνάρια με την αντλία H^+-ATPase .

Η αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- σε MA οφείλεται στην υπογκαιμία, υποχλωραιμία, υποκαλιαιμία και στον υπεραλδοστερονισμό (2), με αποτέλεσμα οι νεφροί να μη συμβάλλουν αντιρροπιστικά, αλλά αντίθετα να διαιωνίζουν την αλκάλωση.

3.1. Υπογκαιμία

Σε μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και άρα σε μειωμένη νεφρική αιμάτωση, αυξάνει η επαναρρόφηση HCO_3^- (επαναρρόφηση Na^+ και διεγερση ALD σε ανταλλαγή με H^+) (11).

Μία ευρέως αποδεκτή υπόθεση για την διατήρηση και διόρθωση της χλωριοευαίσθητης MA που βασίζεται στον όγκο είναι η εξής: Η υπογκαιμία προκαλεί επαναρρόφηση H_2O στα εγγύς σωληνάρια, που συνοδεύεται και από επαναρρόφηση HCO_3^- , διατηρώντας έτσι την αλκάλωση. Όταν αποκατασταθεί ο όγκος, περιορίζεται η επαναρρόφηση υγρών στα εγγύς σωληνάρια, με αποτέλεσμα περισσότερα HCO_3^- και Cl^- να φθάνουν στον άπω νεφρώνα και εκεί να αυξάνει η επαναρρόφηση των Cl^- και η έκκριση των HCO_3^- , με αποτέλεσμα διόρθωση της αλκάλωσης. Όπως αποδείχτηκε βέβαια μετά από επανεκτίμηση της παραπάνω υπόθεσης η αλκάλωση διορθώνεται μόνο με χορήγηση Cl^- , ανεξάρτητα από την κατάσταση του όγκου.

Τελικά, η υπογκαιμία σχετίζεται, αλλά δεν αποτελεί αιτία ή σημαντικό παράγοντα για την διατήρηση της αλκάλωσης (5), προκαλεί όμως αλκάλωση όταν χάνονται περισσότερα H^+ ή Cl^- σε σχέση με τα HCO_3^- .

3.2. Υποχλωραιμία

Η υποχλωραιμία λόγω απωλειών από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ) ή λόγω διουρητικών προκαλεί επαναρρόφηση HCO_3^- διότι:

α) διεγείρει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA). Στην πυκνή κηλίδα υπάρχουν κύτταρα που έχουν ένα συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, ο οποίος ρυθμίζεται από το Cl^- . Σε υποχλωραιμία μειώνεται η μεταφορά Cl^- στην πυκνή κηλίδα, με αποτέλεσμα την μείωση της επαναρρόφησης NaCl . Έτσι διεγείρεται η παρασπειραματική συσκευή για παραγωγή ρενίνης (2,5).

β) διαταράσσει τη λειτουργία του ανταλλαγέα $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$. Σε MA η απώλεια HCO_3^- προέρχεται από μειωμένη επαναρρόφηση, αλλά όπως φαίνεται και από έκκρισή τους από τα β-εμβόλιμα κύτταρα στη φλοιώδη μοίρα των αθροιστικών σωληναρίων. Για

να συμβεί αυτό πρέπει να ανταλλαγεί HCO_3^- με Cl^- (η ενέργεια για τη μεταφορά αυτή προέρχεται από την κλίση που υπάρχει για το Cl^- , αφού η συγκέντρωσή του ενδοκυττάρια είναι ελαττωμένη). Σε υποχλωραιμία λοιπόν δεν μπορεί να γίνει έκκριση HCO_3^- (2,5)

γ) η υποχλωραιμία μειώνει τον GFR διαμέσου της σωληναριοσπειραματικής ισορροπίας, ακόμη και επί απουσίας υπογκαιμίας (5)

δ) η αντλία H^+ -ATPάση στα εμβόλιμα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων φαίνεται να σχετίζεται με παθητική παράλληλη έκκριση Cl^- , για διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας. Η μείωση της συγκέντρωσης Cl^- ενδοσωληναριακά διευκολύνει την διαδικασία αυτή, διαμέσου αύξησης της κλίσης διασωληναριακά, για έκκριση Cl^- (2).

3.3. Υποκαλιαιμία

Η υποκαλιαιμία:

α) προκαλεί ενδοκυττάρια οξέωση (ανταλλαγή K^+ - H^+) (5), η οποία τείνει να αυξήσει την απέκκριση H^+ (2). Έτσι από τη δράση της ALD και των άλλων αλατοκορτικοειδών αυξάνει η επαναρρόφηση Na^+ σε ανταλλαγή με K^+ και κυρίως H^+ . Η επίταση της απέκκρισης οξέων από τους νεφρούς αυξάνει τη σύνθεση και επαναρρόφηση HCO_3^- (1).

β) διαμέσου διέγερσης της H^+ - K^+ -ATPάσης, έχει ως αποτέλεσμα την επαναρρόφηση K^+ και την αποβολή H^+ (κερδίζονται HCO_3^-). Τόσο η υποκαλιαιμία όσο και η ALD που διεγείρουν την αντλία αυτή και την H^+ -ATPάση, προκαλούν απέκκριση H^+ (2,9).

γ) διεγείρει την αμμωνιογένεση στα εγγύς σωληνάκια διαμέσου επιτάξεως του μεταβολισμού της γλουταμίνης. Κατά την διαδικασία αυτή παράγεται α-κετογλουταρικό, που κατά τον μεταβολισμό του αποδίδει HCO_3^- που επιστρέφουν στην κυκλοφορία (10).

δ) προκαλεί διαταραχή της επαναρρόφησης Cl^- στον άπω νεφρώνα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ηλεκτρική αρνητικότητα στον αυλό, ώστε να διεγείρεται η έκκριση H^+ (2,10).

Επίσης, τόσο η υποχλωραιμία (δείκτης μείωσης εξωκυττάριας όγκου υγρών), όσο και η υποκαλιαιμία (λόγω απώλειας από το ΓΕΣ ή τους νεφρούς διαμέσου διέγερσης

του συστήματος PAA), προκαλούν μείωση του GFR, οπότε και το φορτίο HCO_3^- που διηθείται είναι μικρότερο σε σχέση μ' αυτό που θα υπήρχε σε αλκαλαιμία με φυσιολογικό GFR (1,9).

Η ελαττωμένη διέγερση των μεταφορέων Cl^- έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του K^+ , γι' αυτό και η έντονη υποκαλιαιμία σχετίζεται με νεφρική απώλεια Cl^- (5).

3.4. Υπερκαπνία

Η υποκαπνία λόγω αγγειοδιαστολής και μείωσης του GFR προκαλεί καταστολή της νεφρικής επαναρρόφησης HCO_3^- , ενώ αντίθετα η υπερκαπνία (λόγω αντιρρόπησης) αυξάνει την επαναρρόφηση HCO_3^- .

Παράδειγμα μη νεφρικής αντιρρόπησης: Σε κατάσταση υπογκαιμίας αυξάνεται η κατακράτηση Na^+ , η οποία όμως εξαρτάται από την αναγκαιότητα έκκρισης HCO_3^- (εκκρίνονται μαζί με Na^+). Η επαναρροφητική ικανότητα των νεφρών για τα HCO_3^- μπορεί να αυξηθεί σε υπογκαιμία, αλλά αυτή η προσαρμογή χρειάζεται 3-4 24ωρα.

Σε εμέτους τις πρώτες ημέρες υπάρχει αυξημένη ποσότητα HCO_3^- που διηθείται και αυξημένα επίπεδα ALD (υπεραλδοστερονισμός), αλλά δυσκολία στην κατακράτηση HCO_3^- . Έτσι μία ποσότητα HCO_3^- φεύγει από τα εγγύς σωληνάρια ως NaHCO_3 και μέρος του Na^+ ανταλλάσσεται με K^+ στα αθροιστικά σωληνάρια, διαμέσου δράσης της ALD. Αποτέλεσμα είναι η αυξημένη έκκριση Na^+ , K^+ , HCO_3^- στα ούρα, ώστε αυτά να είναι αλκαλικά. Όταν αυξηθεί όμως η επαναρροφητική ικανότητα των HCO_3^- τότε ελαττώνεται η έκκριση Na^+ , K^+ , HCO_3^- , Cl^- στα ούρα, με αποτέλεσμα τα ούρα να είναι όξινα και να επιδεινώνεται η αλκάλωση (2).

4. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Κ. Μαυροματίδης, *University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006*, σελ. 539-562.
2. Rose BD, Post TW. Metabolic alkalosis. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, *McGraw-Hill, New York, Chapter 18, 5th Edition, 2001*; pp 551-577.
3. Javaheri S, Shore NS, Rose B, Kazemi H. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. *Chest* 1982; 81(3): 296-301.
4. Galla JH, Bonduris DN, Luke RG: Effects of chloride and extracellular fluid volume on bicarbonate reabsorption along the nephron in metabolic alkalosis in the rat. *J Clin Invest* 1987; 80: 41-50.
5. Galla JH. Metabolic Alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-375.
6. Huang LH, Priestley MA, Cantwell PG, et al. Metabolic alkalosis. *eMedicine* 2007 (www.emedicine.com/PED/topic69.htm).
7. Principe L, Brenna S. The acid base balance. Theoretical and practical aspects. Eds. Principe L, Brenna S. *Instrumentation Laboratory, Milan, Italy*.
8. Androge HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 8: 107-111.
9. Yaseen S, Thomas C, Mandal AK, et al. Metabolic alkalosis. *eMedicine* 2007 (www.emedicine.com/med/topic1459.htm)
10. Yaseen S. Excerpt from metabolic alkalosis. www.eemdicine.com/med/byname/metabolic-Alkalosis.htm
11. Galla JH, Bonduris DN, Sanders PW, Luke RG: Volume-independent reductions in glomerular filtration rate in acute chloride-depletion alkalosis in the rat. *J Clin Invest* 1984; 74: 2002-2008.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ II

Μεταβολική αλκάλωση - II

Προεδρείο: **Δ. Τσακίρης, Ι. Τζανάκης**

1. Μεταβολική αλκάλωση (κλινική εικόνα)

Ν. Αφεντάκης

2. Εργαστηριακά ευρήματα μεταβολικής αλκάλωσης

Η. Θώδης

3. Διάγνωση-Διαφορική διάγνωση μεταβολικής αλκάλωσης

Χ. Δημητριάδης

4. Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης

Γ. Λιάμης

Σχόλια - Παραδείγματα

Κ. Χ. Σιαμόπουλος, Π. Αληβάνης

Μεταβολική αλκάλωση (κλινική εικόνα)

Νικόλαος Αφεντάκης

Αναπληρωτής Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Ελένη Φράγκου

Ειδικευόμενη Νεφρολογίας
Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) είναι συχνή και αποτελεί το 50% των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Η θνητότητα στη βαριά ΜΑ είναι σημαντική. Όταν το $pH > 7,55$ η θνητότητα ανέρχεται στο 45%, ενώ σε $pH > 7,65$ φθάνει το 80%. Συνεπώς, σε $pH > 7,55$ ο ασθενής έχει ανάγκη άμεσης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Τα συμπτώματα που συσχετίζονται άμεσα με την αλκάλωση δεν είναι συχνά. Παισθησίες, σπασμοί καρπών και ποδιών και κεφαλαλγία μπορεί σπάνια να εμφανιστούν σε καταστάσεις οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης, αλλά ακόμα σπανιότερα σε ΜΑ (1,2). Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, μπορεί σπάνια τα συμπτώματά τους να αποδίδονται άμεσα στη ΜΑ, αλλά αυτά οφείλονται στην υποκείμενη διαταραχή που την προκάλεσε και στις καταστάσεις που τη συντηρούν (Πίνακας 1).

Συμπτώματα που άμεσα οφείλονται στην αλκάλωση	Συμπτώματα υποκείμενης διαταραχής
Παισθησίες	Εκδηλώσεις υπογκαιμίας
Κεφαλαλγία	Εκδηλώσεις υποκαλιαμίας
Σπασμοί	Εκδηλώσεις υποξαιμίας
	Έμετοι, διάρροια κ.ά.

Πίνακας 1: Κλινική εικόνα μεταβολικής αλκάλωσης

Τα συμπτώματα που οφείλονται στην υπογκαιμία σχετίζονται με τη μείωση της ιστικής αιμάτωσης. Αρχικά, παρατηρούνται εύκολη κόπωση, κράμπες μυών, δίψα και ζάλη στην όρθια θέση, ενώ σε σοβαρού βαθμού υπογκαιμία εμφανίζεται κοιλιακό ή θωρακικό άλγος, λήθαργος και σύγχυση ως αποτέλεσμα της ισχαιμίας των μεσεντερίων αγγείων, των στεφανιαίων αγγείων ή των αγγείων του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα αυτά είναι αναστρέψιμα με την αποκατάσταση της ιστικής αιμάτωσης (3).

Κατά την κλινική εξέταση, παρατηρούνται ξηρότητα δέρματος και βλεννογόνων, χαμηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ), χαμηλή κεντρική φλεβική πίεση, μείωση της έντασης του κερκιδικού σφυγμού και μείωση της έντασης των ήχων Korotkoff κατά τη μέτρηση της ΑΠ (4,5).

1. Εκδηλώσεις υποξαιμίας

Η υποξαιμία στη MA οφείλεται στη βραδύπνοια που προκαλείται κατά τη διαδικασία αντιρρόπησης της και έχει ως αποτέλεσμα τον υποαερισμό, τις μικροατελεκτασίες των πνευμόνων και την αύξηση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης.

Η υποξαιμία αποτελεί επικίνδυνη εκδήλωση της MA και είναι πιθανά υπεύθυνη για τα μη ειδικά κλινικά ευρήματά της, όπως τη σύγχυση, την απώλεια συνείδησης και το κώμα. Για να υπάρξουν, ωστόσο, σημαντικές νευρολογικές διαταραχές στη MA πρέπει το $pH > 7,55$.

2. Εκδηλώσεις υποκαλαιμίας

Η υποκαλαιμία συσχετίζεται με διάφορες κλινικές εκδηλώσεις, οι οποίες είναι ανάλογες του βαθμού και της ταχύτητας εγκατάστασής της.

Ο ασθενής αναφέρει μυϊκή αδυναμία, η οποία χαρακτηριστικά ξεκινά από τα κάτω άκρα και επεκτείνεται στο λαιμό και στα άνω άκρα και μπορεί να προκαλέσει ακόμη και αναπνευστική ανεπάρκεια (6). Επιπρόσθετα, παρατηρούνται κράμπες μυών, παραισθησίες, τετανία και ευαισθησία των μυών (7). Σε συμμετοχή του γαστρεντερικού συστήματος παρατηρούνται ανορεξία, ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα και παραλυτικός ειλεός.

Η σοβαρότερη εκδήλωση της υποκαλιαιμίας είναι οι καρδιακές αρρυθμίες. Σ' αυτές περιλαμβάνονται οι έκτακτες κολπικές και κοιλιακές συστολές, η φλεβοκομβική βραδυκαρδία, η παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή (8-11).

Θα έπρεπε ακόμα να αναφερθεί ότι η υποκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει ραβδομύλυση (12), διαταραχή στη συμπύκνωση των ούρων, με αποτέλεσμα πολυουρία και πολυδιψία (13), ενώ διεγείρει την επαναρρόφηση HCO_3^- και συντηρεί την MA (14-17).

Τα αίτια της MA είναι πολλά (18). Περιληπτικά, αναφέρονται τα εξής:

1. Απώλεια H^+

1.1. Γαστρεντερική απώλεια H^+

1.2. Νεφρική απώλεια H^+

1.3. Μετακίνηση H^+ εντός των κυττάρων

2. Περίσσεια HCO_3^-

Όταν η MA οφείλεται σε απώλεια H^+ από το γαστρεντερικό, ο ασθενής συνήθως φέρει ρινογαστρικό σωλήνα, ο οποίος αφαιρεί γαστρικό υγρό ή κάνει εμέτους (19,20). Οι ασθενείς με αχλωρυδρία μπορεί, επίσης, να εμφανίσουν MA μετά από αφαίρεση γαστρικών υγρών και η κλινική εικόνα που παρουσιάζουν είναι αυτή της υπογκαιμίας. Ασθενείς με συγγενή χλωριοδιάρροια εμφανίζουν MA λόγω της συνεχούς απώλειας Cl^- στα κόπρανα και η κλινική τους εικόνα χαρακτηρίζεται από διαρροϊκό σύνδρομο και εκδηλώσεις υπογκαιμίας (20,21). Το ίδιο παρατηρείται και σε ασθενείς με λαχνωτό αδένωμα του εντέρου (20). Σε περιπτώσεις βουλιμίας και προκλητών εμέτων μπορεί να εμφανιστεί τραύμα στο δάκτυλο του άνω άκρου, που δημιουργείται κατά την πρόκληση του εμέτου, διάβρωση οδόντων από τη χρόνια έκθεση σε όξινο γαστρικό υγρό και υπερτροφία σιελογόνων αδένων (22).

Η περίσσεια αλατοκορτικοειδών προκαλεί MA λόγω απώλειας H^+ από τους νεφρούς. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, ο οποίος χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, υπέρταση και ήπια υπερνατριαιμία (23-25). Η MA που προκαλείται από τη λήψη διουρητικών συνοδεύεται από εκδηλώσεις υπογκαιμίας

και υποκαλιαιμίας (26,27), ενώ το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλεος χαρακτηρίζεται από τα κλινικά σημεία τόσο της υπερασβεστιαϊμίας όσο και της MA (28).

Μετακίνηση H^+ ενδοκυττάρια παρατηρείται σε κάθε κατάσταση που προκαλεί υποκαλιαιμία (έμετοι, διουρητικά, περίσσεια αλατοκορτικοειδών), ενώ η περίσσεια HCO_3^- δημιουργείται κυρίως ιατρογενώς, μετά από ταχεία χορήγηση μεγάλων δόσεων HCO_3^- για τη διόρθωση διαβητικής ή γαλακτικής οξέωσης (29) και μετά από μετάγγιση πολλών μονάδων αίματος ή πλάσματος (η κάθε φιάλη περιέχει ως αντιπηκτικό κιτρικά, που μεταβολίζονται στο ήπαρ σε HCO_3^-) (30). Η κλινική εικόνα στις περιπτώσεις αυτές είναι εκείνη του υποκείμενου νοσήματος που προκάλεσε τη MA.

Συμπερασματικά, η MA είναι συχνή και αποτελεί το 50% των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας. Η θνητότητα στη βαριά MA είναι σημαντική και γι' αυτό η διάγνωση είναι απαραίτητη, ώστε να αρχίσει άμεσα η θεραπεία. Τα αίτια που προκαλούν MA είναι πολλά και η διάγνωσή της γίνεται με εξέταση των αερίων αίματος. Τα συμπτώματα που σχετίζονται άμεσα με την αλκάλωση είναι σπάνια και συνήθως ο ασθενής εμφανίζεται με εκδηλώσεις και σημεία που οφείλονται στην υποκείμενη διαταραχή που την προκάλεσε και στις καταστάσεις που τη συντηρούν.

3. Βιβλιογραφία

1. Mitchell RA, Carman CT, Severinghaus JW, et al. Stability of cerebrospinal fluid pH in chronic acid-base disturbances in blood. *J Appl Physiol* 1965; 20: 443-452.
2. Rotheram EB Jr, Safar P, Robin ED. CNS disorder during mechanical ventilation in chronic pulmonary disease. *JAMA* 1964; 189: 993-996.
3. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5th Edition, McGraw Hill, 2001, Chapter 14, 421-426.
4. Weil MH, von Planta M, Rackow EC. Acute circulatory failure (shock). In: Braunwald E (eds): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd Edition, Philadelphia, Saunders, 1988.
5. Cohn JN. Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199: 118-122.

6. Epstein FH. Signs and symptoms of electrolyte disorders. In: Maxwell MH, Kleeman CR (eds): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, 3rd Edition* New York, McGraw-Hill, 1980.
7. Bilbrey GL, Carter NW, White MG, et al. Potassium deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1973; 4: 423-430.
8. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med* 1986; 80(suppl 4A): 13-22.
9. Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 1967; 73: 814-834.
10. Hollifield JW, Slaton PE. Thiazide diuretics, hypokalemia and cardiac arrhythmias. *Acta Med Scand* 1981; 209(Suppl 647): 67-73.
11. Nordrehaug JE, von der Lippe G. Hypokalemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; 50: 525-529.
12. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72: 521-535.
13. Rubini M. Water excretion in potassium-deficient man. *J Clin Invest* 1961; 40: 2215-2224.
14. Capasso G, Kinne R, Malnic G, Giebisch G. Renal bicarbonate reabsorption in the rat: I. Effects of hypokalemia and carbonic anhydrase. *J Clin Invest* 1986; 78: 1558-1567.
15. Capasso G, Jaeger P, Giebisch G, et al. Renal bicarbonate reabsorption in the rat: II. Distal tubule load dependence and effect of hypokalemia. *J Clin Invest* 1987; 80: 409-414.
16. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis. Factors which decrease HCO_3^- excretion. *Kidney Int* 1984; 25: 357-361.
17. Fuller GR, MacLeod MB, Pitts RF. Influence of administration of potassium salts on the renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Am J Physiol* 1955; 182: 111-118.
18. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1462-1469.
19. Kassirer JP, Schwartz WB. The response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid: Factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. *Am J Med*

1966; 40: 10-18.

20. Perez GO, Oster JR, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1033-1043.

21. Gorden P, Levitin H. Congenital alkalosis with diarrhea: A sequel to Darrow's original prescription. *Ann Intern Med* 1973; 78: 876-882.

22. Mitchell JE, Seim HC, Colon E, Pomeroy C. Medical complications and medical management of bulimia. *Ann Intern Med* 1987; 107: 71-77.

23. Hultner HN, Sigala JF, Sebastian A. K⁺ deprivation potentiates the renal alkalosis-producing effect of mineralocorticoid. *Am J Physiol* 1978; 235: F298-F309.

24. Kurtzman NA, White MG, Rogers PW. Pathophysiology of metabolic alkalosis. *Arch Intern Med* 1973; 131: 901-903.

25. Kassirer JP, London AM, Goldman DM, Schwartz WB. On the pathogenesis of metabolic alkalosis in hyperaldosteronism. *Am J Med* 1970; 49: 306-315.

26. Garella S, Chang BS, Kahn SI. Dilution acidosis and contraction alkalosis: Review of a concept. *Kidney Int* 1975; 8: 279-283.

27. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: Distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int* 1985; 28: 477-489.

28. Kapsner P, Langsdorf L, Marcus R, et al. Milk-alkali syndrome in patients treated with calcium carbonate after cardiac transplantation. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1965-1968.

29. Seldin DW, Rarail R. The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidoses. *J Clin Invest* 1950; 29: 552-565.

30. Litwin M, Smith L, Moor FD. Metabolic alkalosis following massive transfusion. *Surgery* 1959; 45: 805-813.

Εργαστηριακά ευρήματα μεταβολικής αλκάλωσης

Ηλίας Δ. Θώδης

*Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας
Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης*

Κώστας Μαυροματίδης

*Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»*

Βασίλειος Α. Βαργεμέζης

*Καθηγητής Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής
Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης*

1. Εισαγωγή

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) εκδηλώνεται με αυξημένο αρτηριακό pH, αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- στον ορό και αύξηση της PaCO_2 , ως αποτέλεσμα του αντιρροπιστικού κυψελιδικού υποαερισμού. Συνοδεύεται συχνά από υποχλωραιμία και υποκαλιαιμία. Ο ασθενής με υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- και χαμηλή Cl^- έχει είτε ΜΑ, είτε χρόνια αναπνευστική οξέωση.

Η PaCO_2 αυξάνεται κατά 6 mmHg για κάθε 10 mEq/L αύξησης της συγκέντρωσης των HCO_3^- άνω του φυσιολογικού. Με διαφορετική διατύπωση, στο εύρος τιμών των HCO_3^- από 10 έως 40 mEq/L, η προβλεπόμενη PaCO_2 είναι περίπου ίση με τη συγκέντρωση των $\text{HCO}_3^- + 15$. Το αρτηριακό pH επιβεβαιώνει τη διάγνωση, καθώς είναι αυξημένο στη ΜΑ και μειωμένο ή φυσιολογικό στην αναπνευστική οξέωση. Η ΜΑ εμφανίζεται συχνά συνοδεύοντας άλλες διαταραχές, όπως η αναπνευστική οξέωση ή αλκάλωση και η μεταβολική οξέωση.

Η ΜΑ δημιουργείται από την αύξηση των HCO_3^- ή την απώλεια μη πτητικών οξέων (συνήθως HCl με εμετούς) από το εξωκυττάριο υγρό. Επειδή είναι ασύνηθες να προστίθενται αλκάλια στον οργανισμό, η διαταραχή περιλαμβάνει ένα γενεσιουργό στάδιο, κατά το οποίο η απώλεια οξέος συνήθως προκαλεί αλκάλωση και ένα στάδιο

συντήρησης, στο οποίο οι νεφροί αποτυγχάνουν να αντιρροπήσουν απεκκρίνοντας HCO_3^- , λόγω μείωσης του όγκου, χαμηλού GFR ή ένδειας Cl^- ή K^+ .

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι νεφροί παρουσιάζουν εντυπωσιακή ικανότητα απέκκρισης HCO_3^- . Η διατήρηση της MA υποδηλώνει αδυναμία των νεφρών να ελαττώσουν τα HCO_3^- με τον συνήθη τρόπο. Για να προστεθούν HCO_3^- στο εξωκυττάριο υγρό πρέπει αυτά να χορηγηθούν εξωγενώς ή να συντεθούν ενδογενώς, εν μέρει ή πλήρως από τους νεφρούς. Οι νεφροί θα κατακρατήσουν, αντί να απεκκρίνουν, την περίσσεια των αλκάλων και θα συντηρήσουν την αλκάλωση όταν: α) υπάρχει έλλειμμα όγκου, ένδεια Cl^- και K^+ σε συνδυασμό με μειωμένο GFR, αυξάνοντας την απέκκριση H^+ στα άπω σωληνάρια και β) υπάρχει υποκαλιαιμία, λόγω αυτόνομου υπεραλδοστερονισμού

Η αύξηση του pH του πλάσματος προκαλεί αντιρροπιακό υποαερισμό, με συνέπεια την αύξηση της PaCO_2 . Η μεγάλη αύξηση της PaCO_2 υποδηλώνει έντονο υποαερισμό, που μπορεί να οδηγήσει σε ιστική υποξία. Η μη αύξηση της PaCO_2 στο πλάσμα σε ασθενείς με MA υποδηλώνει μικτή διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (OBI), όπου πρωτοπαθές ερέθισμα για υπεραερισμό (αναπνευστική αλκάλωση) επιπροστίθεται σε υποκείμενη MA.

Η MA είναι συχνή και αποτελεί το 50% των διαταραχών της OBI. Το γεγονός αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, αν ληφθεί υπόψη η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης εμέτων, χρησιμοποίησης ρινογαστρικών σωλήνων ή λήψης διουρητικών. Τα αίτια της MA φαίνονται στον πίνακα 1. Είναι προφανές ότι οι κύριες αιτίες που οδηγούν στη δημιουργία συνθηκών εμφάνισης MA είναι: α) η εξωγενής χορήγηση φορτίων HCO_3^- , β) η μείωση του δραστικού όγκου κυκλοφορίας ($\downarrow\downarrow\Delta\text{OK}$) με συνοδό υπόταση, υποκαλιαιμία και δευτεροπαθή υπερρενιναιμικό υπεραλδοστερονισμό και γ) η αύξηση του ΔOK ($\uparrow\uparrow\Delta\text{OK}$), με συνοδό υπέρταση ή/και περίσσεια αλατοκορτικοειδών.

1. Εξωγενές φορτίο HCO_3^-

- 1.1. Απότομη χορήγηση αλκάλους
- 1.2. Σύνδρομο γάλακτος-αλκάλους (milk-alkali syndrome)

2. Μείωση του ΔOK , υπόταση, ένδεια K^+ και δευτεροπαθής υπερρενιναιμικός υπεραλδοστερονισμός

- 2.1. Γαστρεντερικής αιτιολογίας

- Εμετοί
- Εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου
- Συγγενής χλωριοδιάρροια
- Λαχνωτό αδένωμα
- Συνδυασμένη χορήγηση σουλφονικού νατρίου πολυστυρενίου (Kayexalate) και υδροξειδίου του αργιλίου

2.2. Νεφρικής αιτιολογίας

- Διουρητικά
- Οιδηματικές καταστάσεις
- Μετα-υπερκαπνικές καταστάσεις
- Υπερασβεστιαμία/υποπαραθυρεοειδισμός
- Ανάνηψη από γαλακτική οξέωση ή κετοξέωση
- Μη επαναρροφήσιμα ανιόντα (πενικιλίνη, καρβενικιλίνη κ.ά)
- Ένδεια Mg^{++}
- Ένδεια K^+
- Σύνδρομο Bartter (μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας στο TALH)
- Σύνδρομο Gitelman (μετάλλαξη απώλειας λειτουργίας στο συμμεταφορέα Na^+-Cl^- στο άπω αθροιστικό σωληνάριο)

3. Αύξηση του ΔΟΚ υπέρταση, ένδεια K^+ και περίσσεια αλατοκορτικοειδών

3.1. Υψηλή ρενίνη

- Στένωση νεφρικής αρτηρίας
- Επιταχυνόμενη υπέρταση
- Όγκος που εκκρίνει ρενίνη
- Θεραπεία με οιστρογόνα

3.2. Χαμηλή ρενίνη

- Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός
 - α. Αδένωμα
 - β. Υπερπλασία
 - γ. Καρκίνος
- Ανεπάρκεια επινεφριδικών ενζύμων
 - α. Ανεπάρκεια 11 β-υδροξυλάσης
 - β. Ανεπάρκεια 17α-υδροξυλάσης
- Σύνδρομο ή νόσος Cushing
- Άλλα
 - α. Γλυκώριζα
 - β. Καρβеноξολόνη
 - γ. Μάσηση καπνού
 - δ. Δισκία Lydia Pincham

Πίνακας 1: Αίτια μεταβολικής αλκάλωσης

Τα ευρήματα που θα οδηγήσουν στη διάγνωση της MA και την διακρίβωση του αίτιου δημιουργίας της είναι κλινικά και εργαστηριακά. Για τον καθορισμό του αίτιου της MA (Πίνακας 1) είναι απαραίτητο να εκτιμάται η κατάσταση του ΔΟΚ, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με τον ασθενή κατακεκλιμένο και όρθιο, η συγκέντρωση του K^+ του ορού και

το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (PAA). Για παράδειγμα, η παρουσία χρόνιας υπέρτασης και χρόνιας υποκαλιαιμίας σε αλκαλαιμικό ασθενή υποδηλώνει είτε περίσσεια αλατοκορτικοειδών ή ότι ο υπερτασικός ασθενής λαμβάνει διουρητικά. Η χαμηλή δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ) και οι φυσιολογικές τιμές Na^+ και Cl^- σε ασθενή που δεν λαμβάνει διουρητικά υποδηλώνουν πρωτοπαθές σύνδρομο περίσσειας αλατοκορτικοειδών. Ο συνδυασμός υποκαλιαιμίας και αλκάλωσης σε υποτασικό, μη οίδηματικό ασθενή, μπορεί να οφείλεται σε σύνδρομο Bartter ή Gitelman, ένδεια Mg^{++} , εμετούς, εξωγενή χορήγηση αλκάλων ή λήψη διουρητικού. Ο προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών των ούρων (ειδικά του Cl^-) και ο έλεγχος των ούρων για διουρητικά μπορεί να βοηθήσουν. Εάν τα ούρα είναι αλκαλικά με αυξημένο Na^+ και K^+ αλλά μειωμένο Cl^- , η διάγνωση συνήθως είναι είτε έμετοι (εμφανείς ή κρυφοί) ή λήψη αλκάλων. Εάν τα ούρα είναι σχετικά όξινα και εμφανίζουν χαμηλές συγκεντρώσεις Na^+ , K^+ και Cl^- οι κυριότερες πιθανότητες είναι έμετοι, μεταϋπερκαπνική κατάσταση και χορήγηση διουρητικών. Εάν όμως δεν είναι μειωμένες οι συγκεντρώσεις Na^+ , K^+ και Cl^- στα ούρα, πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ένδειας Mg^{++} , συνδρόμου Bartter ή Gitelman ή χρήσης διουρητικών. Το σύνδρομο Bartter διακρίνεται από το σύνδρομο Gitelman λόγω της υπασβεστιουρίας και της υπομαγνησιαιμίας που παρατηρούνται στο τελευταίο.

Παρακάτω θα αναφερθούν τα εργαστηριακά ευρήματα της MA, τα οποία προφανώς αντανakλούν την ποικίλη αιτιολογία της διαταραχής αυτής.

Είναι πολύ σημαντικό όταν αντιμετωπίζονται ασθενείς με MA να εκτιμάται και η νεφρική λειτουργία. Αν υπάρχει σημαντικού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ($\text{GFR} < 25 \text{ ml/min}$) η ειδική αιτία της οξεοβασικής αυτής διαταραχής είναι δυνατό να διαπιστωθεί από το ιστορικό του ασθενή. Αν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική και δε χορηγήθηκαν μεγάλες ποσότητες HCO_3^- πρέπει να γίνεται εκτίμηση της κατάστασης του εξωκυττάριου όγκου υγρών.

Τα επίπεδα του Cl^- των ούρων αποτελούν χρήσιμο δείκτη για το διαχωρισμό της MA που οφείλεται σε υπογκαιμία (χλωριοευαίσθητη), απ' αυτήν που οφείλεται σε πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (χλωριοανθεκτική). Οι περιπτώσεις που ανταποκρίνονται στη χορήγηση NaCl χαρακτηρίζονται από μείωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και από χαμηλή συγκέντρωση Cl^- στα ούρα ($< 20 \text{ mEq/L}$). Ωστόσο υπάρχουν ασθενείς, οι οποίοι

ενώ ανήκουν στην κατηγορία αυτή, χαρακτηρίζονται από αυξημένες συγκεντρώσεις Cl^- στα ούρα και παράλληλα μειωμένο εξωκυττάριο όγκο υγρών, όπως αυτοί που λάμβαναν και συνεχίζουν να παίρνουν διουρητικά. Αντίθετα οι ασθενείς με MA που δεν βελτιώνονται με NaCl , αποβάλλουν σε τυχαίο δείγμα ούρων πάνω από 20 mEq/L Cl^- . Σε ασθενείς με υπογκαιμία λόγω συνδρόμου Bartter, διαπιστώνεται αυξημένη συγκέντρωση Cl^- στα ούρα (>20 mEq/L), η δε διάγνωσή του επιβεβαιώνεται από την ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης, υποκαλιαιμίας και MA. Οι κύριες αιτίες χαμηλών (<20 mEq/L) ή υψηλών (>20 mEq/L), επιπέδων Cl^- στα ούρα φαίνονται στον πίνακα 2.

<20 mEq/L	>20 mEq/L
- Έμετοι - Ρινογαστρική αναρρόφηση - Λήψη διουρητικών (όψιμα) - Μεταϕπερκαπνική - Δίαιτα χαμηλή σε Cl^- - Επανασίτιση μετά από νηστεία	- Υπερβολικά επίπεδα αλατοκορτικοειδών - Λήψη διουρητικών (πρώιμα) - Φόρτιση με διπτανθρακικά - Σοβαρή υποκαλιαιμία (<2 mEq/L) - Σύνδρομο Bartter

Πίνακας 2: Επίπεδα Cl^- σε ασθενείς με MA

Εργαστηριακά στη MA διαπιστώνεται στο αίμα αύξηση του pH, φυσιολογική ή αυξημένη PaCO_2 και αυξημένα HCO_3^- . Η MA διεγείρει την γλυκόλυση και την καθαρή παραγωγή γαλακτικού οξέος, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ελαφρά το χάσμα των ανιόντων (κατά 2-3 mEq/L ή κατά 0,5 mEq/L για κάθε αύξηση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L).

Οι περισσότερες περιπτώσεις MA συνοδεύονται από ελάττωση του όγκου των υγρών του εξωκυτταρίου χώρου. Στις περιπτώσεις αυτές διαπιστώνεται κατακράτηση Na^+ , Cl^- και HCO_3^- και αυξημένη αποβολή K^+ . Στα ούρα η συγκέντρωση του Na^+ και του Cl^- είναι <10 mEq/L, του K^+ πάνω από 15-20 mEq/L (παρά την υποκαλιαιμία που υπάρχει) και το pH τους είναι κάτω από 7. Τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού στη MA είναι μειωμένα, λόγω της αυξημένης κυτταρικής του πρόσληψης και σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις κυμαίνονται γύρω στα 2-3 mg/dl.

Παρακάτω θα δοθούν αναλυτικά τα εργαστηριακά της MA με παράθεση αντίστοιχων αιτίων που οδηγούν στην κατάσταση αυτή:

1.1. Μεταβολική αλκάλωση οφειλόμενη σε προστιθέμενα φορτία HCO_3^-

Η χρόνια χορήγηση αλκάλων σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σπανίως ή ποτέ δεν μπορεί να προκαλέσει αλκάλωση. Ωστόσο, σε ασθενείς με συνυπάρχουσες αιμοδυναμικές διαταραχές είναι δυνατό να αναπτυχθεί αλκάλωση, επειδή δεν είναι πιθανό να ξεπεραστεί η κανονική ικανότητα απέκκρισης HCO_3^- ή να υπάρξει αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- . Στους ασθενείς αυτούς περιλαμβάνονται και όσοι λαμβάνουν από το στόμα ή ενδοφλεβίως HCO_3^- , ποσότητες οξικών (διαλύματα παρεντερικής σίτισης), ποσότητες κιτρικών (μεταγγίσεις) ή αντιόξινα μαζί με κατιοντοανταλλακτικές ρητίνες (υδροξείδιο του αργιλίου και σουλφονικό νατρίου/πολυστυρένιο).

Το σύνδρομο γάλακτος-αλκάλειος χαρακτηρίζεται από MA, υπερασβεσταιμία, νεφρική ανεπάρκεια (λόγω της υπερασβεσταιμίας) και διαπιστώνεται σε άτομα που λαμβάνουν ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3) μαζί με 2-3 L γάλακτος/24ωρο.

Η υπερασβεσταιμία μπορεί να προκαλέσει εμετούς, οι οποίοι οδηγούν σε MA, μείωση της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH) και παράλληλα διέγερση της εγγύς επαναρρόφησης των HCO_3^- .

1.2. Μεταβολική αλκάλωση συνοδευόμενη από μείωση του ΔOK ($\downarrow\downarrow\Delta\text{OK}$), ένδεια K^+ και δευτεροπαθή υπερρενιναιμικό υπεραλδοστερονισμό

1.2.1. Γαστρεντερικής αιτιολογίας

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι χλωριοευαίσθητες MA που απαντούν στη χορήγηση NaCl και απαντούν πολύ συχνά (70-85% των MA).

Το γαστρικό υγρό περιέχει ανά L 20 mEq Na^+ , 10 mEq K^+ , 120 mEq Cl^- και 90 mEq H^+ , γι' αυτό και οι έμετοι ή οι αναρροφήσεις του γαστρικού περιεχομένου αποτελούν συχνές αιτίες MA. Αυτό συμβαίνει επειδή για κάθε H^+ που εκκρίνεται στο γαστρικό υγρό σχηματίζεται και κατόπιν εισέρχεται στην κυκλοφορία ένα HCO_3^- .

Η γαστρεντερική απώλεια H^+ λόγω εμέτων ή αναρρόφησης γαστρικού περιεχομένου οδηγεί σε κατακράτηση HCO_3^- . Η απώλεια υγρών και NaCl με εμετούς ή ρινογαστρική

αναρρόφηση οδηγεί σε μείωση του ΔΟΚ και αύξηση της έκκρισης ρενίνης και αλδοστερόνης (ALD). Η μείωση του όγκου προκαλεί μείωση του GFR και ενισχύει την ικανότητα των νεφρικών σωληναρίων για επαναρρόφηση HCO_3^- . Κατά τους εμέτους προστίθενται συνεχώς HCO_3^- στο πλάσμα σε ανταλλαγή με Cl^- και η συγκέντρωση των HCO_3^- υπερβαίνει την επαναρροφητική ικανότητα των εγγύς σωληναρίων. Η περίσσεια του NaHCO_3 φθάνει στα άπω σωληνάρια, όπου η απέκκριση είναι αυξημένη εξ αιτίας δράσης της ALD και επειδή τα HCO_3^- στο σημείο αυτό είναι ελάχιστα επαναρροφήσιμα. Λόγω της μείωσης του ΔΟΚ και της υποχλωραιμίας, τα Cl^- επαναρροφώνται από τους νεφρούς. Η διόρθωση του μειωμένου ΔΟΚ με NaCl και η διόρθωση της ένδειας του K^+ οδηγούν στη διόρθωση της οξεοβασικής διαταραχής.

Η εργαστηριακή εικόνα συνιστάται από $\uparrow\uparrow\text{pH}$, $\uparrow\uparrow\text{HCO}_3^-$, $\downarrow\text{Cl}^-$, $\downarrow\text{K}^+$ στον ορό του ασθενή. Το χάσμα ανιόντων (XA) είναι μέτρια αυξημένο κατά την γαστρική αλκάλωση, γεγονός που οφείλεται: α) στην αύξηση της συγκέντρωσης των γαλακτικών (δευτεροπαθώς), λόγω του ότι η αλκάλωση αυξάνει την γλυκόλυση και β) στις πρωτεΐνες του πλάσματος, οι οποίες λόγω της αλκάλωσης αποδίδουν H^+ .

Η MA από διάρροια χλωριούχων (σπάνια νόσος, κληρονομούμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, οφειλόμενη σε διαταραχή της αντλίας $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ στο εντερικό τοίχωμα της περιοχής του ειλεού), χαρακτηρίζεται από υποχλωραιμία, υψηλή συγκέντρωση Cl^- στα κόπρανα ($>140 \text{ mEq/L}$) και απουσία Cl^- στα ούρα.

Πολύ υψηλές τιμές pH στο αρτηριακό αίμα (έως και 7,90), όπως και υψηλές τιμές HCO_3^- (έως και 60-70 mEq/L), διαπιστώνονται σε υπερβολική χορήγηση HCO_3^- για την διόρθωση γαλακτικής οξέωσης και κετοξέωσης και κατά τη διάρκεια καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης.

1.2.2. Νεφρικής αιτιολογίας

Περιλαμβάνει ποικίλης αιτιολογίας παθολογικές καταστάσεις (χλωριοευαίσθητες και χλωριοανθεκτικές) MA.

Τα φάρμακα που προκαλούν χλωριούρηση, όπως οι θειαζίδες και τα διουρητικά της αγκύλης (φουροσεμίδα, μπουμετανίδη, τορσεμίδα και αιθακρυνικό οξύ) μειώνουν

γρήγορα τον ΔΟΚ χωρίς να μεταβάλλουν την ολική περιεκτικότητα του οργανισμού σε HCO_3^- . Η συγκέντρωση HCO_3^- στον ορό αυξάνεται. Η χρόνια χορήγηση διουρητικών έχει την τάση να δημιουργεί αλκάλωση, αυξάνοντας την απόδοση άλατος στα άπρω σωληνάκια, έτσι ώστε να διεγείρεται η έκκριση K^+ και H^+ . Η αλκάλωση διατηρείται από την εμμονή της μείωσης του ΔΟΚ, τον δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, το έλλειμμα K^+ και την άμεση δράση του διουρητικού (όσο συνεχίζεται η χορήγησή του). Η διόρθωση της αλκάλωσης επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ισότονου NaCl ορού για να διορθωθεί το έλλειμμα του ΔΟΚ.

Έχει διαπιστωθεί σημαντική αύξηση των HCO_3^- στο 3-50% των ασθενών που χρησιμοποιούν διουρητικά. Ωστόσο ο θειαζίδες όταν χορηγούνται σε υπερτασικούς ασθενείς αδυνατούν να αυξήσουν τα επίπεδα των HCO_3^- περισσότερο από 2-7 mEq/L. Η χρήση όμως ισχυρότερων διουρητικών, όπως είναι η φουροσεμίδη, το αιθακρινικό οξύ και η μετολαζόνη, ειδικά σε ασθενείς με έντονα οιδήματα, μπορεί να αυξήσει τα HCO_3^- κατά 15-20 mEq/L. Στις περιπτώσεις αυτές λόγω της αναπνευστικής αντιρρόπησης τελικά ακόμη κι όταν τα HCO_3^- αυξηθούν και φθάσουν στα 35 mEq/L, το pH είναι <7,50.

Οι απώλειες Na^+ , K^+ και H_2O που προκαλούνται από τη δράση των διουρητικών, παύουν να υφίστανται μέσα σε ώρες από τη διακοπή τους. Σε ασθενείς υπό διουρητική θεραπεία, το Na^+ των ούρων είναι κατώτερο απ' αυτό του ορού. Κλασικά τα ούρα ασθενούς που λαμβάνει διουρητικά περιέχουν περίπου 40 mEq/L Na^+ , 30 mEq/L K^+ , 55 mEq/L Cl^- και είναι υπο- ή ισο-ωσμωτικά, ενώ μετά την διακοπή του διουρητικού περιέχουν περίπου 5 mEq/L Na^+ , 15 mEq/L K^+ , 5 mEq/L Cl^- και είναι υπέρτονα.

Η αλκάλωση από διουρητικά συνοδεύεται πάντοτε από υπομαγνησισμία, η οποία επιτείνει την ερεθισμότητα του μυοκαρδίου.

Όσον αφορά στις μεταϋπερκαπνικές καταστάσεις τα HCO_3^- αυξάνουν στην χρόνια υπερκαπνία κατά 4 mEq/L για κάθε αύξηση της PaCO_2 κατά 10 πάνω από τα 40 mmHg. Ακόμη, στη χρόνια υπερκαπνία αυξάνει με άγνωστο μηχανισμό η έκκριση του Cl^- στα ούρα, με αποτέλεσμα την υποχλωραιμία και την υπογκαιμία, εξ αιτίας των οποίων διεγείρεται επίσης η επαναρρόφηση των HCO_3^- . Αν όμως με κάποιο τρόπο η PaCO_2 επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα, οι νεφροί αδυνατούν να απομακρύνουν όλη την ποσότητα των HCO_3^- του αίματος που κατακρατήθηκε αντιρροπιστικά, με αποτέλεσμα η

αναπνευστική οξέωση να αντικαθίσταται από MA.

Η MA μετά χορήγηση μη απορροφήσιμων ανιόντων αφορά στη χορήγηση πενικιλλίνης. Ένα gr καρβενικιλλίνης περιέχει 4,7 mEq Na^+ , ενώ τα 30 gr περιέχουν 141 mEq, όταν δε το μόριό της διηθείται, επιδρά ως μη απορροφήσιμο ανιόν. Συνεπώς στα άπω σωληνάρια μπορεί να συμβεί μερική επαναρρόφηση του Na^+ σε ανταλλαγή με K^+ ή H^+ , με αποτέλεσμα την υποκαλιαιμία και την MA.

Σε ασθενείς με κακή διατροφή (δίαιτα χωρίς λαχανικά) ή/και διαρροϊκά σύνδρομα η απαντώμενη MA, μπορεί να συνδέεται ή/και να οφείλεται σε υπομαγνησραιμία. Παθοφυσιολογικά η εργαστηριακή εναλλαγή «φαύλου κύκλου», χαρακτηρίζει τις καταστάσεις MA που οφείλονται σε υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία.

Η υποκαλιαιμία της MA ίσως οφείλεται στην πρωταρχική αίτια που προκάλεσε την οξεοβασική διαταραχή (λ.χ. αυξημένη επαναρρόφηση NaHCO_3 από τους νεφρούς, απώλεια γαστρικών υγρών) ή μπορεί να είναι αποτέλεσμα της νεφρικής προσπάθειας για αντιρρόπηση της αλκαλαιμίας. Είναι βέβαια γενικά γνωστό ότι η υποκαλιαιμία αυτή καθ' εαυτή προκαλεί αλκάλωση και η αλκάλωση υποκαλιαιμία.

Η υποκαλιαιμική MA είναι συνήθως επιπλοκή της διουρητικής θεραπείας, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται για οιδηματικές καταστάσεις (κίρρωση ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια και νεφρωσικό σύνδρομο) και είναι σπάνια σε μη οιδηματικούς ασθενείς. Η μετακίνηση των K^+ από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο για την κάλυψη που ελλείμματος οδηγεί τελικά σε υποκαλιαιμία.

Η μετακίνηση αυτή των K^+ μειώνει τα επίπεδά του στον ορό κατά 0,6 mEq/L για κάθε αύξηση του pH κατά 0,10 μονάδες και έχει ως συνέπεια την ελάττωση των H^+ στον εξωκυττάριο χώρο και στον ορό (αλκάλωση). Ο κύριος μηχανισμός στον οποίο αποδίδεται η MA της υποκαλιαιμίας είναι η έντονη επαναρρόφηση του Na^+ στα άπω σωληνάρια, σε ανταλλαγή κυρίως με H^+ , τα οποία υπάρχουν σε περίσσεια στον ενδοκυττάριο χώρο, με αποτέλεσμα να επιτείνεται τελικά η αλκάλωση. Βέβαια η υποκαλιαιμία ανεξάρτητα και άμεσα ελαττώνει την έκκριση της ALD από τα επινεφρίδια.

Το 90% των περιπτώσεων MA διαπιστώνεται σε ασθενείς με μείωση των επιπέδων του Cl^- του ορού. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε χρήση διουρητικών, σε απώλεια υπερβολικών ποσοτήτων του ιόντος αυτού δια των γαστρικών υγρών ή σε μειωμένη

πρόσληψη Cl^- δια της τροφής.

Όταν τα Cl^- που αποτελούν τα βασικά ανιόντα του πρόουρου, δεν είναι διαθέσιμα σε επαρκείς ποσότητες, τα Na^+ που επαναρροφώνται ανταλλάσσονται κυρίως με H^+ ή K^+ , με αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή των ιόντων αυτών και την συνακόλουθο αυξημένη παραγωγή και επαναρρόφηση HCO_3^- (στην περίπτωση ανταλλαγής με H^+).

Στην κλινικά έκδηλη MA που οφείλεται σε μείωση των επιπέδων των Cl^- του ορού, υπάρχει παράλληλη ελάττωση του εξωκυττάριου όγκου υγρών. Η υποχλωραιμία μειώνει τον GFR και οδηγεί στη διατήρηση της MA.

Οι **χλωριοανθεκτικές μεταβολικές αλκαλώσεις** διακρίνονται σ' αυτές που συνοδεύονται από αρτηριακή υπέρταση και σ' αυτές που χαρακτηρίζονται από φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Τα εργαστηριακά ευρήματα της MA στις περιπτώσεις αυτές είναι απόρροια των πρωτοπαθών αιτίων που οδηγούν σε MA με αυξημένη ΑΠ και αυξημένη παραγωγή αλατοκορτικοειδών (νόσος Conn, σύνδρομο Cushing, στένωση νεφρικής αρτηρίας), ή σε MA με φυσιολογική ΑΠ (σύνδρομο Bartter, υποπαραθυρεοειδισμός). Η υπερπαραγωγή ALD από αδένωμα ή υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων και η χορήγηση για μεγάλο χρονικό διάστημα κορτικοειδών, σχετίζονται στον άπω νεφρώνα και με αυξημένη επαναρρόφηση NaCl , που οδηγεί σε αύξηση του εξωκυττάριου όγκου υγρών και υπέρταση. Η κατάσταση αυτή προκύπτει επειδή τα αλατοκορτικοειδή αυξάνουν την επαναρρόφηση του Na^+ και την έκκριση K^+ και H^+ (η ALD διεγείρει απ' ευθείας τη δράση της H^+ -ΑΤΡάσης στα αθροιστικά σωληνάρια) στα άπω σωληναριακά κύτταρα.

Η υποκαλιαιμία που συνοδεύει τον υπεραλδοστερονισμό μπορεί να επιτείνει την αλκάλωση ελαττώνοντας τον GFR και προάγοντας τις επιδράσεις των αλατοκορτικοειδών στο περιφερικό τμήμα του νεφρώνα ή και με τους δύο αυτούς μηχανισμούς. Επίσης η υποκαλιαιμία αυξάνει τη νεφρική σωληναριακή έκκριση NH_4^+ , που συμβάλλει στην αυξημένη έκκριση των H^+ στα σωληνάρια. Η πολύ σοβαρή υποκαλιαιμία ($<2 \text{ mEq/L}$) μπορεί να επιτείνει την απώλεια Cl^- και να αυξήσει την επαναρρόφηση των HCO_3^- στα σωληνάρια.

Όσον αφορά στο **σύνδρομο Bartter** συνοδεύεται από οξεοβασικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως MA, υποκαλιαιμία και υπερρενιναιμία και αυξημένη απώλεια NaCl δια

των ούρων (δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός). Η επαναρρόφηση του K^+ φαίνεται να μειώνεται και η επινεφριδεκτομή μάλλον δεν διορθώνει την σοβαρή υποκαλιαιμία. Η MA πιθανότατα προκαλείται από την σοβαρή υποκαλιαιμία και από την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων Na^+ στα άπω σωληνάκια. Η αυξημένη εγγύς επαναρρόφηση των HCO_3^- , που οφείλεται στη μείωση του ΔΟΚ, ευθύνεται για την διατήρηση της MA.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν πολυουρία, πάρεση, μυϊκές κράμπες, νευρομυϊκή ευερεθιστότητα, ορθοστατική υπόταση, όπως και εκδηλώσεις υποκαλιαιμίας και αλκάλωσης. Η ALD που προκαλεί υπομαγνησισαιμία επιτείνει τη νευρομυϊκή ευερεθιστότητα.

Τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών των ούρων αποτελούν το κλειδί για τη διάγνωση του συνδρόμου. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν Cl^- ούρων >50 mEq/L. Η συνύπαρξη υποκαλιαιμίας (συχνά $K^+ < 2,5$ mEq/L) και αυξημένης καλιουρίας ενισχύουν τη διάγνωση. Η υποχλωραιμία, η υποκαλιαιμία, η υπερδιττανθρακαιμία και η υπερουριχαιμία αποτελούν τις συχνότερες εργαστηριακές διαταραχές του συνδρόμου.

Το **σύνδρομο Liddle** αποτελεί σπάνια διαταραχή άγνωστης αιτίας, που οφείλεται σε πρωτοπαθές ελάττωμα του άπω νεφρώνα. Παρά το ότι έχει τυπική κλινική εικόνα πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμού με χαμηλά επίπεδα ΔΡΠ, ο πραγματικός ρυθμός έκκρισης της ALD είναι έντονα κατασταλμένος. Χαρακτηρίζεται από έντονη επαναρρόφηση Na^+ σ' αυτά τα τμήματα των σωληναρίων, που συνοδεύεται από έντονη απώλεια K^+ και οξέων (MA, υποκαλιαιμία). Η κατακράτηση του Na^+ προκαλεί αύξηση του ενδαγγειακού όγκου (υπέρταση), με αποτέλεσμα να καταστέλλεται η έκκριση ρενίνης και ALD. Τελικά το σύνδρομο Liddle είναι μία ακραία μορφή υπερογκαιμικής υπέρτασης χαμηλής ΔΡΠ.

Εργαστηριακή εικόνα MA ανιχνεύεται και μετά χορήγηση ή/και λήψη υπερβολικών ποσοτήτων ουσιών που μεταβολίζονται στον οργανισμό σε HCO_3^- όπως είναι τα οξικά, τα κιτρικά και τα γαλακτικά, όπως και η γρήγορη μετάγγιση μεγάλων ποσοτήτων αίματος (πάνω από 8-10 φιάλες), στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ως συντηρητικό κιτρικό Na^+ (τα κιτρικά διαμέσου του κύκλου του Krebs μεταβολίζονται σε CO_2 , το οποίο όταν ενυδατωθεί παρέχει HCO_3^- και H^+). Μία μονάδα αίματος περιέχει 17 mEq κιτρικών, ενώ μία μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών 5 mEq. Οι περιεκτικότητες αυτές σε συνδυασμό με οξεία

νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) σε περίπτωση μαζικής μετάγγισης μπορεί να προκαλέσουν έντονη αλκαλαιμία. Παρόμοιο πρόβλημα μπορεί να διαπιστωθεί και μετά τη χορήγηση πρωτεϊνικών κλασμάτων ανθρώπινου πλάσματος, όταν αυτά χρησιμοποιούνται για αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Τα διαλύματα αυτά περιέχουν οξικά (ως πηγή HCO_3^-) και κιτρικά (ως συντηρητικά), σε ποσότητα 40-50 mEq/L. Τέλος τα οξικά άλατα τα οποία υπάρχουν κυρίως στα διαλύματα παρεντερικής διατροφής μεταβολίζονται επίσης στο ήπαρ σε HCO_3^- , με αποτέλεσμα να προκαλούν αλκαλαιμία.

2. Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα ενδέχεται να εμφανίσει φλεβοκομβική ταχυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος Q-T και κύμα U.

Τελειώνοντας κρίνεται σκόπιμη η επανάληψη τεσσάρων σημαντικών σημείων που αφορούν στη ΜΑ. Μεταβολική αλκάλωση υπάρχει όταν τα HCO_3^- και το pH του αίματος είναι αυξημένα. Μερικοί ασθενείς αποκρύπτουν την κατάχρηση διουρητικών ή την ύπαρξη εμετών. Η κατ' επανάληψη εκτίμηση του Na^+ , του Cl^- και του pH των ούρων αποκαλύπτει τις καταστάσεις αυτές.

Η υποψία υπομαγνησισαιμίας πρέπει να τίθεται σε κάθε νόσο του γαστρεντερικού σε υποσιτισμό ή σε λήψη φαρμάκων όπως είναι η καρβοπλατινόλη και οι αμινογλυκοσίδες.

Υποκαλιαιμία με χαμηλό εξωκυττάριο όγκο υγρών και Cl^- ουρών >20 mEq υπάρχει σε κατάχρηση διουρητικών (πρόσφατη χρήση) και σε σύνδρομο Bartter.

3. Βιβλιογραφία

1. DuBose TD Jr. Acid-base disorders. In: Brenner BM (eds), Brenner and Rector's. *The Kidney, 7th Edition, Philadelphia, Saunders, 2004, pp 921-996.*
2. Halperin RJ. Renal tubular acidosis. In: Schrier WR, et al (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th Edition, New York, McGraw-Hill, 2001.*
3. Fall PJ. A stepwise approach to acid-base disorders: Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad Med 2000; 107: 249-250, 253-254, 257-258.*
4. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol 2000; 11: 369-375.*
5. Madias NE, Cohen JJ. Respiratory alkalosis and acidosis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds). *The Kidney: Physiology and pathophysiology, 2nd Edition New York, Raven, 1992; pp 2733-2758.*
6. Wesson DE, et al. Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds). *The Kidney: Physiology and pathophysiology, 3rd Edition Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000; pp 2055-2072.*
7. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006; σελ. 539-562.*

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση μεταβολικής αλκάλωσης

Χρυσόστομος Δημητριάδης

*Νεφρολόγος, Επιμελητής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»*

Ως μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) ορίζεται η παρουσία αυξημένου pH παράλληλα με την παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης HCO_3^- στον εξωκυττάριο χώρο. Και βέβαια δεν θα πρέπει να λησμονείται ότι η καταμετρούμενη συγκέντρωση HCO_3^- εξαρτάται από την ποσότητά τους αλλά και από τον όγκο κατανομής τους. Έτσι, η αύξηση των HCO_3^- στο πλάσμα μπορεί να οφείλεται, είτε στην προσθήκη HCO_3^- στον εξωκυττάριο χώρο ή στην ελάττωση του όγκου του εξωκυτταρίου χώρου.

Οι κυριότερες αιτίες ΜΑ είναι οι έμετοι και η χρήση διουρητικών. Μία συνολική θεώρηση των αιτιών ΜΑ παρουσιάζεται στον πίνακα 1, σε μία ταξινόμηση ανάλογα με την κατάσταση του εξωαγγειακού όγκου και την ποσότητα του Cl^- των ούρων, που μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωσή της.

Η διαφορική διάγνωση της ΜΑ θα πρέπει να ξεκινά από τη λήψη του ιστορικού για την κατάρτιση της ικανότερης υπόθεσης εργασίας που θα εξηγήσει την εμφάνιση και την συντήρηση της μεταβολικής αυτής διαταραχής.

Πληροφορίες που θα ήταν σκόπιμο να αναζητηθούν στο ιστορικό του ασθενούς αφορούν στην υποτροπιάζουσα φύση των συμπτωμάτων, τις διαιτητικές συνήθειες, τη χρήση φαρμάκων (λ.χ. διουρητικά ή υπακτικά) και πληροφορίες που αφορούν στη λειτουργία του πεπτικού συστήματος (διαρροϊκές κενώσεις, έμετοι). Σημαντικές πληροφορίες αποτελούν επίσης το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, χρόνιου αναπνευστικού νοσήματος ή επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας. Τέλος, η ψυχολογική εικόνα του ασθενούς, συχνά σε συνδυασμό με την εξωτερική εμφάνιση, μπορεί να μας προιδεάσει για ενδεχόμενες διαταραχές της προσωπικότητας που σχετίζονται με την συγκάλυψη της λήψης φαρμάκων, που ενδεχομένως αποτελούν την αιτία για την

εγκατάσταση και συντήρηση της MA.

Η διαπίστωση της παρουσίας MA θα πρέπει να οδηγήσει στη διερεύνηση καταστάσεων που μπορούν να είναι υπεύθυνες τόσο για την εγκατάσταση, όσο και—το σημαντικότερο—την συντήρησή της.

1. Αίτια σχετιζόμενα με συστολή του πραγματικού ή του δραστικού όγκου κυκλοφορίας (ΔΟΚ)	
i. Με ελαττωμένο Cl⁻ ούρων	
	- Απώλεια γαστρικών εκκρίσεων (λ.χ. έμετοι, ρινογαστρικός σωλήνας) - Προηγηθείσα χρήση διουρητικών (όψιμα) - Απέκκριση μη επαναρροφήσιμων ανιόντων μαζί με ένδεια Na⁺ - Μετά από υπερκαπνία σύνδρομο - Αυξημένη απώλεια NaCl από το γαστρεντερικό (ειδικές περιπτώσεις, όπως λ.χ. λαχνώδες αδένωμα)
ii. Με αυξημένο Cl⁻ ούρων (παρά τη συστολή του ενδαγγειακού όγκου)	
	- Σύνδρομο Bartter - Ενεργός χρήση διουρητικών (πρώιμα)
2. Αίτια σχετιζόμενα με αυξημένο ή φυσιολογικό ΔΟΚ	
i. Με σημαντική ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας (GFR) και χορήγηση HCO₃⁻	
	Λήψη αλκάλειος από το στόμα ή συνδυασμού ιοντοανταλλακτικής ρητίνης και μη επαναρροφήσιμου αλκάλειος
ii. Με αυξημένη αλατοκορτικοειδική δραστηριότητα	
	- Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός - Δευτεροπαθής υπεραλδοστερονισμός (λ.χ. στένωση της νεφρικής αρτηρίας, κακοήθης υπέρταση, μειωμένος ΔΟΚ και φόρτιση με αλκάλεια) - Ενδογενή ή εξωγενή αλατοκορτικοειδή (licuorice, 11β-OH-SDH)
3. Αίτια δυσχερώς κατατασσόμενα ανάλογα με τον ενδαγγειακό όγκο	
	- Υπομαγνησισαιμία - Υπερέκκριση αλκάλειος στο σύνδρομο Zollinger-Ellison

Πίνακας 1: Αίτια MA, ταξινόμηση ανάλογα με τον ΔΟΚ

Έτσι, ένα από τα αρχικά ερωτήματα προς απάντηση (διαγνωστικός αλγόριθμος στην εικόνα 1) είναι εάν υπάρχει σημαντική νεφρική δυσλειτουργία, με ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Σε περίπτωση σημαντικής ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας, η χορήγηση αλκάλεος ενδοφλεβίως ή από το στόμα, αλλά και ο συνδυασμός του με την χορήγηση ιοντοανταλλακτικών ρητινών που συχνά χορηγούνται για την αντιμετώπιση υπερκαλιαιμίας στους ασθενείς αυτούς μπορεί να αποτελέσουν την αιτία της διαταραχής.

Στην τελευταία περίπτωση, η ιοντοανταλλακτική ρητίνη δεσμεύει το κατιόν που προκύπτει από τη διάσταση ουσιών που έχουν χορηγηθεί ως αντιόξινα ή δεσμευτικά του φωσφόρου (λ.χ. υδροξείδιο του αργιλίου ή του Mg^{++} ή $CaCO_3$) και το ανιόν είναι διαθέσιμο για απορρόφηση από τον εντερικό βλεννογόνο, οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων των HCO_3^- του πλάσματος.

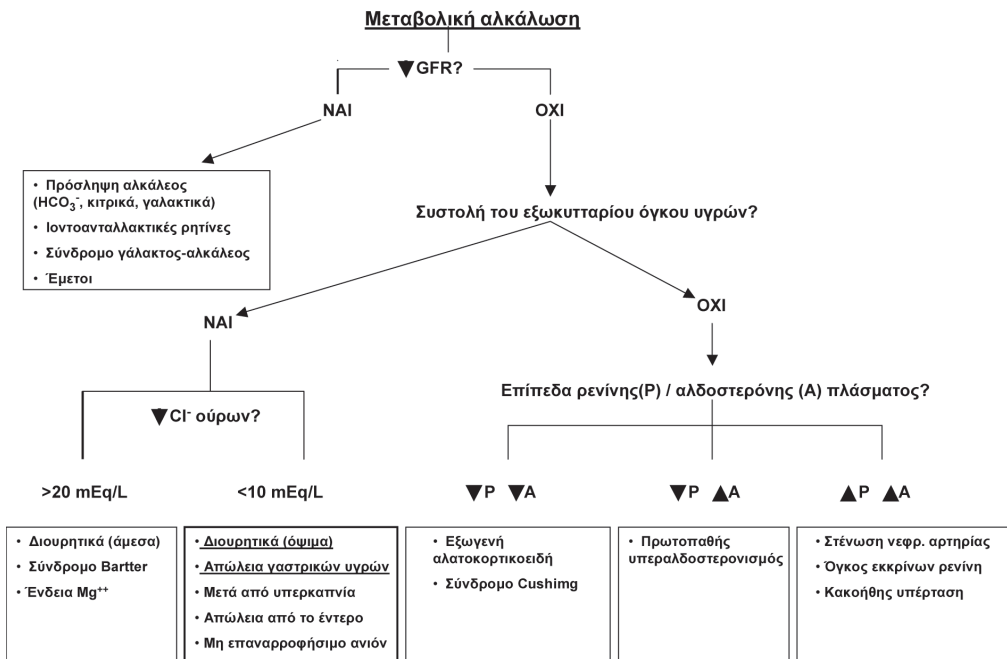
Οι έμετοι μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ΜΑ στα πλαίσια νεφρικής δυσλειτουργίας, που αποτρέπει την αποβολή της περίσσειας HCO_3^- που προκύπτει από την απώλεια H^+ και Cl^- .

Η χορήγηση αλκάλων σ' έναν ασθενή που δεν μπορεί να τα αποβάλλει, λόγω νεφρικής ανεπάρκειας, μπορεί να συμβεί ακόμα και στα πλαίσια των μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση, αιμοδιήθηση), όπου τα χορηγούμενα αλκάλια είναι HCO_3^- ή γαλακτικά, αλλά και κατά την εφαρμογή πλασμαφαίρεσης, όπου ο ασθενής μπορεί να λάβει μεγάλες ποσότητες κιτρικών που χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικά του πλάσματος.

Εάν η νεφρική λειτουργία είναι ικανοποιητική, τότε η αιτιολογία της αλκάλωσης θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω με βάση την κατάσταση του εξωκυττάριου όγκου H_2O .

1. Μεταβολική αλκάλωση με συστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών

Σε περίπτωση διαπίστωσης σημείων αφυδάτωσης και ελαττωμένου ΔΟΚ, θα πρέπει να ελέγχεται το επίπεδο του Cl^- των ούρων.



Εικόνα 1: Διαφορική διάγνωση της MA. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κυριότερα αίτια είναι υπογραμμισμένα και αντιστοιχούν στο 90% των περιπτώσεων MA στην κλινική πράξη

Το επίπεδο του Cl⁻ των ούρων είναι ο ασφαλέστερος δείκτης εκτίμησης της αφυδάτωσης και της συστολής του εξωκυττάριου χώρου, καθώς στην περίπτωση της MA είναι δυνατό η συγκέντρωση του Na⁺ των ούρων να μην παρουσιάζει ελάττωση ανάλογα με τον βαθμό της αφυδάτωσης, επειδή μπορεί να υπάρχει υποχρεωτική αποβολή Na⁺ μαζί με την περίσσεια των αποβαλλόμενων HCO₃⁻ (μη επαναρροφήσιμων).

1.1. Με χαμηλά επίπεδα Cl⁻, τόσο στον ορό, όσο και στα ούρα

Σε περίπτωση λοιπόν που τα επίπεδα του Cl⁻ των ούρων είναι κάτω από 10 mEq/L, η αιτία εμφάνισης και διατήρησης της MA είναι η αφυδάτωση με ταυτόχρονη απώλεια Cl⁻, με συνηθέστερες αιτίες τη χρήση (στο πρόσφατο παρελθόν, αλλά όχι άμεσα) διουρητικών ή την απώλεια γαστρικών υγρών με έμετους ή διαμέσου ρινογαστρικού σωλήνα.

Άλλα σπανιότερα αίτια απώλειας Cl⁻ μπορεί να αποτελούν απώλειες από το γαστρεντερικό με διάρροιες με υψηλή συγκέντρωση Cl⁻, όπως σε περίπτωση λαχνώδους

αδενώματος του παχέος εντέρου ή μιας σπάνιας συγγενούς διαταραχής που ονομάζεται συγγενής χλωριοδιάρροια. Ανάμεσα στα σπάνια αίτια σημαντικής απώλειας Cl^- (δυσανάλογα με την απώλεια HCO_3^-) είναι η εφίδρωση σε ασθενείς με κυστική ίνωση, όπου επίσης μπορεί να παρατηρηθεί υποχλωραιμική MA.

Αξίζει να σημειωθεί και η περίπτωση MA μετά από υπερκαπνία. Αυτή αφορά σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και χρόνια αναπνευστική οξέωση που αντιρροπείται από τους νεφρούς με αύξηση των HCO_3^- στο αίμα. Τα επίπεδα των HCO_3^- μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλά στην περίπτωση αυτή. Ενδεχόμενη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (σε περίπτωση επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας) μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία ελάττωση της PaCO_2 και σε σημαντική MA, καθώς η νεφρική αντιρρόπηση γίνεται πλέον η πρωτοπαθής διαταραχή.

Οι ασθενείς με χρόνια υπερκαπνία έχουν σημαντικές απώλειες Cl^- με τα ούρα λόγω της αυξημένης παραγωγής HCO_3^- (που προϋποθέτει την αυξημένη αποβολή NH_4Cl). Ως εκ τούτου, η MA που εμφανίζουν είναι υποχλωραιμική και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την επαρκή ενυδάτωσή τους σε περίπτωση που η υποστήριξη της αναπνοής οδηγήσει σε ταχεία υποχώρηση της υπερκαπνίας. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει συστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών, η επακόλουθη διέγερση της επαναρρόφησης Na^+ που συνδυάζεται με αποβολή H^+ θα οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της MA. Η ανάταξη της απαιτεί την έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου με τη χορήγηση NaCl .

1.2. Με χαμηλά επίπεδα Cl^- στον ορό αλλά αποβολή $\text{Cl}^- > 20 \text{ mEq/L}$ στα ούρα

Εάν τα επίπεδα του Cl^- των ούρων είναι πάνω από 20 mEq/L , ενώ υπάρχουν ευρήματα συστολής του εξωκυττάριου όγκου και αφυδάτωσης (ορθοστατική υπόταση, ελάττωση της σπαργής του δέρματος, απουσία διάτασης των σφαγιτίδων, ξηρότητα των βλεννογόνων) δηλαδή νεφρικές απώλειες Cl^- σ' έναν αφυδατωμένο ασθενή, τότε η αιτία αφορά στην ικανότητα των σωληναρίων να επαναρροφούν το Cl^- και αυτό παρατηρείται σε ασθενή υπό την ενεργό επίδραση διουρητικών, ασθενή με υπομαγνησαιμία ή στο σύνδρομο Bartter. Όλες αυτές οι περιπτώσεις χαρακτηρίζονται από νεφρική βλάβη με απώλεια άλατος (salt losing).

Το σύνδρομο Bartter χαρακτηρίζεται από την παρουσία συστολής του εξωκυττάριου χώρου, με την παρουσία ορθοστατικής υπότασης, υποκαλιαιμίας, MA και νεφρικής απώλειας Cl^- . Η διαφορική διάγνωση μεταξύ του συνδρόμου Bartter και της νεφρικής απώλειας Cl^- συνεπεία της ενεργού δράσης διουρητικών (άμεσα, πρόσφατη λήψη) μπορεί να γίνει από επανειλημμένες διαδοχικές μετρήσεις των ηλεκτρολυτών των ούρων. Στον ασθενή με αποκρυφθείσα λήψη διουρητικών η συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών στα ούρα μεταβάλλεται σημαντικά, ανάλογα με τον χρόνο που μεσολάβησε από την λήψη του φαρμάκου και την μεταβολή των επιπέδων του στο αίμα. Αντίθετα σε ασθενή με το σύνδρομο Bartter, διαπιστώνεται σταθερά υψηλή απέκκριση Cl^- στα ούρα σ' όλα τα δείγματα.

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης του Na^+ , του Cl^- και του K^+ αλλά και του pH των ούρων μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση της MA με ελαττωμένο ΔΟΚ (Πίνακας 2).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ		Τιμές στα ούρα			
		Na^+	Cl^-	K^+	pH
↓ ΕΚΟ	Έμετοι (άμεσα)	↑	↓	↑	>7
	Έμετοι (όψιμα)	↓	↓	↑	<6
	Διουρητικά (άμεσα)	↑	↑	↑	<6
	Διουρητικά (όψιμα)	↓	↓	↑	<6
	Μη επαναρροφήσιμο ανιόν	↓	↑	↑	<6
	Σ. Bartter	↑	↑	↑	5-7
	Μετά υπερκαπνία	↓	↓	↑	<6
	Κυστική ίνωση	↓	↓	↑	<6
↑ ΕΚΟ	Εξωγενή αλατοκορτικοειδή	↑	↑	↑	<6
	Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός				
	Υπερρενιναιμικός υπεραλδοστερονισμός				

Πίνακας 2: Επίπεδα ηλεκτρολυτών και pH ούρων στη διαφορική διάγνωση της MA με ελαττωμένο ή αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών (ΕΚΟ). Σημειώνεται ότι στα αίτια MA με αυξημένη (>20 mEq/L) συγκέντρωση τόσο του Na^+ , όσο και του Cl^- των ούρων ανήκουν αυτά με αυξημένο ή φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο και μόνο δύο περιπτώσεις με ελαττωμένο ΕΚΟ, η πρόσφατη χρήση διουρητικών και το σύνδρομο Bartter (σκίαση)

Η παρουσία μη καταμετρούμενων ανιόντων ($[Na^+] + [K^+] > [Cl^-]$) σε αλκαλικά ούρα, αντιστοιχεί σε HCO_3^- που προκύπτουν από την αποβολή H^+ στην έναρξη των εμέτων και αποβάλλονται στα ούρα με Na^+ , πριν την εγκατάσταση της αφυδάτωσης. Μετά από την εγκατάσταση της τελευταίας, τα ούρα γίνονται όξινα, λόγω της αύξησης της μέγιστης επαναρρόφησης των HCO_3^- από τα σωληνάρια και η ΜΑ συντηρείται και επιδεινώνεται.

Η παρουσία μη καταμετρούμενων ανιόντων σε όξινα ούρα με σχετικά υψηλή ποσότητα Na^+ , αντιστοιχεί σε μη επαναρροφήσιμο ανιόν (λ.χ. καρβενικιλίνη). Σ' αυτή την περίπτωση αναπτύσσεται ΜΑ σ' έναν ασθενή που βρίσκεται ήδη σε αρνητικό ισοζύγιο υγρών, το οποίο λειτουργεί ως ερέθισμα για σωληναριακή επαναρρόφηση Na^+ . Μία ποσότητα από το διηθούμενο Na^+ , ωστόσο δεν μπορεί να επαναρροφηθεί στα εγγύς σωληνάρια, λόγω της παρουσίας του μη επαναρροφήσιμου ανιόντος. Αυτή η ποσότητα Na^+ θα φθάσει στα φλοιϊκά τμήματα των αθροιστικών σωληναρίων, όπου με την δράση της αλδοστερόνης (ALD) θα επαναρροφηθεί με ταυτόχρονη αποβολή K^+ . Η υποκαλιαιμία θα οδηγήσει στην αυξημένη παραγωγή και απέκκριση NH_4^+ και στην αύξηση των HCO_3^- του πλάσματος (ως αποτέλεσμα της νεφρικής παραγωγής HCO_3^- παράλληλα με την συστολή του εξωκυττάριου όγκου).

2. Μεταβολική αλκάλωση σε ασθενείς με φυσιολογικό ή αυξημένο εξωκυττάριο όγκο υγρών

Στην περίπτωση ΜΑ με αυξημένο ή φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο υγρών, η αιτία φαίνεται πως είναι η παρουσία αυξημένης αλατοκορτικοειδικής δραστηριότητας. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υπέρταση. Το εάν αυτή συσχετίζεται με την παρουσία αυξημένων επιπέδων ρενίνης ή/και ALD, είτε με χαμηλά επίπεδα και των δύο, μπορεί να μας κατευθύνει στη διαφορική διάγνωση, όσον αφορά στην αιτία.

Έτσι, εάν τόσο η ρενίνη, όσο και η ALD του πλάσματος είναι σε χαμηλά επίπεδα, η αιτία της ΜΑ με εικόνα αύξησης του εξωκυττάριου όγκου μπορεί να είναι η εξωγενής χορήγηση ουσιών με αλατοκορτικοειδική δράση ή το σύνδρομο Cushing.

Στην περίπτωση που υπάρχουν χαμηλά επίπεδα ρενίνης σε συνδυασμό με

αυξημένα επίπεδα ALD, η αιτία είναι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, ενώ εάν είναι αυξημένες τόσο η ρενίνη όσο και η ALD του ορού, η αιτία θα πρέπει να αναζητηθεί μεταξύ των καταστάσεων με αυξημένη παραγωγή ρενίνης (υπερρενιναιμικός υπεραλδοστερονισμός), όπως η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η κακοήθης υπέρταση και η ύπαρξη νεοπλασματος που εκκρίνει ρενίνη.

Τέλος, ηλεκτρολυτικές διαταραχές στις οποίες αξίζει να γίνει μνεία ως πιθανών αιτιών MA είναι η ένδεια Mg^{++} , η βαριά υποκαλιαιμία και η υπερασβεστιαμία. Η υπομαγνησαιμία συνήθως εμφανίζεται στα πλαίσια συνδρόμου δυσασπορρόφησης, με διαρροϊκές κενώσεις ή με τη χορήγηση φαρμάκων που οδηγούν σε νεφρική απώλεια Mg^{++} δρώντας στην αγκύλη του Henle, όπως η καρβοπλατινόλη, τα διουρητικά της αγκύλης και οι αμινογλυκοσίδες. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου σχετίζεται με την εμφάνιση MA είναι πιθανόν η υποκαλιαιμία.

Η υποκαλιαιμία είναι σχεδόν απαραίτητος σύντροφος της MA με πιθανή εξαίρεση τις περιπτώσεις όπου υπάρχει σημαντικά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ή αιφνίδια μετακίνηση του K^+ από τον ενδοκυττάριο χώρο (λ.χ. ιστική νέκρωση ή έλλειψη ινσουλίνης).

Μία ακόμα αιτία MA με φυσιολογικό εξωκυττάριο όγκο, αποτελεί η χορήγηση αλκάλων. Αυτά μπορεί να είναι ένα οργανικό ανιόν όπως τα κιτρικά που περιέχονται στο συντηρημένο αίμα και τα παράγωγά του (απαιτείται ωστόσο η οξεία χορήγηση πάνω από οκτώ φιάλες αίματος για να εμφανιστεί αξιόλογη αύξηση του pH) ή κιτρικά που χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικό στην αιμοκάθαρση σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση. Τέλος, MA μπορεί να παρουσιαστεί μετά από τη χορήγηση HCO_3^- για την αντιμετώπιση μιας ανατάξιμης μεταβολικής οξέωσης, όπως η γαλακτική οξέωση ή η κετοξέωση. Η ανάταξη των τελευταίων θα οδηγήσει στο μεταβολισμό των αντίστοιχων οξέων και την παραγωγή HCO_3^- .

Σ' όλες αυτές τις περιπτώσεις, η παρουσία ικανοποιητικής νεφρικής λειτουργίας θα οδηγήσει σε γρήγορη διόρθωση της MA, με αποβολή της περίσσειας των HCO_3^- , εφόσον ο ασθενής είναι επαρκώς ενυδατωμένος.

3. Διαφορική διάγνωση από τις άλλες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας

Αύξηση της συγκέντρωσης HCO_3^- , υπερκαπνία και υποξία μπορούν να διαπιστωθούν τόσο στη ΜΑ όσο και στην αναπνευστική οξέωση, γι' αυτό και απαιτείται ο προσδιορισμός του pH του αρτηριακού αίματος που μας δίνει την διαφορική διάγνωση σε ανεπίπλεκτες διαταραχές.

Η ΜΑ, που δεν είναι επιπλεγμένη θα συνοδεύεται από αναπνευστική αντιρρόπηση, με αύξηση της PaCO_2 κατά 6-7 mmHg για κάθε αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- κατά 10 mEq/L. Αν η τιμή της PaCO_2 είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη, τίθεται η υποψία συνυπάρχουσας αναπνευστικής οξέωσης. Βοήθεια στη διαφορική διάγνωση μπορεί να προσφέρει η συνεκτίμηση και της κυψελιδοτριχοειδικής διαφοράς O_2 , που εάν είναι φυσιολογική αποτελεί ένδειξη απουσίας αξιόλογης αναπνευστικής νόσου και κατά προέκταση, αναπνευστικής οξέωσης. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η μερική διόρθωση της ΜΑ σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς η αλκάλωση μετατοπίζει την καμπύλη αποδέσμευσης του O_2 από την αιμοσφαιρίνη προς τ' αριστερά, επιδεινώνοντας την υποξία των ασθενών αυτών, ακόμα και χωρίς την παρουσία αλκαλαιμίας.

Εάν, αντίθετα, παρατηρείται ΜΑ και η τιμή της PaCO_2 είναι μικρότερη από 35 mmHg, αυτό υποδηλώνει τη συνύπαρξη αναπνευστικής αλκάλωσης, με επακόλουθο κίνδυνο πολύ βαριάς μικτής αλκάλωσης.

Τέλος, είναι δυνατή η συνύπαρξη μεταβολικής οξέωσης και αλκάλωσης, σε ασθενείς με οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων, με pH σχεδόν φυσιολογικό και δυσανάλογα χαμηλά επίπεδα τόσο Cl^- , όσο και HCO_3^- . Αυτή παρατηρείται σε γαλακτική οξέωση ή κετοξέωση με εμέτους, αφυδάτωση και χορήγηση υπερβολικής ποσότητας HCO_3^- .

4. Βιβλιογραφία

1. Halperin ML, Goldstein MB. Metabolic Alkalosis. In: Fluid, electrolyte and acid-base physiology. A problem based approach. Eds: Halperin ML, Goldstein MB, 2nd Edition. WB Saunders Company, Philadelphia 1994; pp 145-181.
2. Laski ME, Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. *Semin Nephrol* 2006; 26: 404-421.
3. Μαυροματίδης Κ. Μεταβολική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *University Studio Press, Θεσσαλονίκη* 2006; σελ. 539-562.
4. Rose BD, Post TW. Metabolic alkalosis. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders (Eds). Rose BD, Post TW, *McGraw-Hill Companies Inc, New York* 2001; pp 551-577.

Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης

Γεώργιος Λιάμης

Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

1. Εισαγωγή

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) αποτελεί μία διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ), η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση του αρτηριακού pH, που οφείλεται σε αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος, ενώ παράλληλα παρατηρείται αντιρροπιστική αύξηση της PaCO_2 .

Η ΜΑ οφείλεται, είτε σε προσθήκη HCO_3^- ή άλλου οργανικού ανιόντος (λ.χ. κιτρικών) που μεταβολίζονται σε HCO_3^- , είτε συχνότερα σε απώλεια H^+ από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ) και τους νεφρούς. Επιπρόσθετα, σε περιπτώσεις συστολής του εξωκυττάριου όγκου, που οφείλεται σε απώλειες που δεν περιέχουν HCO_3^- , η συγκέντρωση των HCO_3^- είναι αυξημένη (contraction alkalosis). Τα συχνότερα αίτια ΜΑ στην κλινική πράξη είναι η χορήγηση διουρητικών, οι απώλειες από τον ΓΕΣ, η αυξημένη δραστηριότητα αλατοκορτικοειδών και η υποκαλιαιμία, που έχει ως αποτέλεσμα την έξοδο K^+ από τα κύτταρα και την είσοδο H^+ σ' αυτά. Σε φυσιολογικά άτομα η οξεία φόρτιση με HCO_3^- δεν προκαλεί ΜΑ, καθόσον η περίσσεια HCO_3^- απεκκρίνεται γρήγορα στα ούρα. Γι' αυτό το λόγο, η διατήρηση (maintenance) της ΜΑ (δηλαδή της αυξημένης συγκέντρωσης HCO_3^-), ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, σχετίζεται με μειωμένη αποβολή HCO_3^- από τους νεφρούς. Η αδυναμία αυτή των νεφρών να αποβάλλουν HCO_3^- οφείλεται την υπογκαιμία, υποκαλιαιμία και υποχλωραιμία ή συχνότερα σε συνδυασμούς αυτών των διαταραχών.

Ο προσδιορισμός του Cl^- των ούρων είναι ιδιαίτερα χρήσιμος, τόσο για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με ΜΑ, όσο και για την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Έτσι, ασθενείς με Cl^- ούρων $<15 \text{ mEq/L}$ έχουν ΜΑ που οφείλεται σε εμέτους, ρινογαστρική αναρρόφηση ή χορήγηση διουρητικών, είναι υπογκαιμικοί και η ΜΑ

διορθώνεται γρήγορα με τη χορήγηση διαλύματος NaCl (αλκάλωση που ανταποκρίνεται στα χλωριούχα). Αντίθετα, ασθενείς με αυξημένο Cl^- ούρων ($>20 \text{ mEq/L}$) εμφανίζουν έκπτωση του εξωκυττάριου όγκου εξ αιτίας συνήθως περίσσειας αλατοκορτικοειδών και η MA δε διορθώνεται με τη χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού NaCl ορού (ανθεκτική στα χλωριούχα αλκάλωση). Στη συνέχεια θα περιγραφεί με περισσότερες λεπτομέρειες η θεραπεία της MA.

2. Θεραπεία μεταβολικής αλκάλωσης

Η ήπια MA είναι γενικά καλά ανεκτή. Αντίθετα, η σοβαρή ή η συμπτωματική MA ($\text{pH}>7,6$) απαιτεί επείγουσα θεραπεία. Η MA μπορεί να διορθωθεί εύκολα με την αποβολή, διαμέσου των ούρων, της περίσσειας των HCO_3^- . Η διαδικασία αυτή, ωστόσο, δεν μπορεί να λάβει χώρα αυτόματα, επειδή σε ασθενείς με σχετικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η συστολή του όγκου και η ένδεια Cl^- ή/και K^+ οδηγεί σε αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- . Συνεπώς, πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η διόρθωση των παραγόντων που συμβάλλουν στη διατήρηση της MA (υπογκαιμία, υποκαλαιμία και υποχλωραιμία) καθώς και της υποκείμενης διαταραχής που οδήγησε στην εμφάνισή της. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με συνεχή ρινογαστρική αναρρόφηση ή εμέτους, η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (λ.χ. ομεπραζόλη) μειώνει τη γαστρική έκκριση H^+ . Στην περίπτωση αυτή τα αντιεμετικά φάρμακα επίσης μπορεί να αποβούν χρήσιμα.

2.1. Χλωριοευαίσθητες μεταβολικές αλκαλώσεις

Όπως ήδη αναφέρθηκε μεταξύ των συχνότερων αιτίων MA είναι οι έμετοι, η αναρρόφηση διαμέσου ρινογαστρικού σωλήνα, καθώς και η χορήγηση διουρητικών. Στις περιπτώσεις αυτές (καθώς και στην μεταϋπερκαπνική ή στην οφειλόμενη σε πτωχή πρόσληψη Cl^- MA), η αυξημένη επαναρρόφηση HCO_3^- που διατηρεί τη MA μπορεί να αναστραφεί με τη χορήγηση NaCl και H_2O (από το στόμα ή ενδοφλέβια), υπό τη μορφή ισότονου ή ημιισότονου διαλύματος. Η αγωγή αυτή οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης

των HCO_3^- στο πλάσμα με τρεις τρόπους: α) διόρθωση της συστολής β) αφαίρεση του ερεθίσματος για τη νεφρική κατακράτηση Na^+ , γεγονός που επιτρέπει την αποβολή στα ούρα NaHCO_3 και γ) αυξημένη άπω απελευθέρωση Cl^- , διαδικασία που προάγει την έκκριση HCO_3^- στα φλοιώδη αθροιστικά σωληνάκια.

Η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής βασίζεται στη μέτρηση του pH των ούρων. Πριν από τη θεραπευτική παρέμβαση το pH των ούρων είναι συχνά $<5,5$ εξαιτίας της αυξημένης έκκρισης H^+ . Όταν η αποκατάσταση της συστολής του εξωκυττάριου όγκου και της ένδειας Cl^- είναι επαρκής, ώστε να επιτρέπεται η αποβολή της περίσσειας HCO_3^- , το pH των ούρων μπορεί να υπερβεί το 7,0 ή σε σπάνιες περιπτώσεις το 8,0. Ωστόσο, η συγκέντρωση του Cl^- των ούρων μπορεί να παραμείνει $<25 \text{ mEq/L}$ μέχρι να διορθωθεί το έλλειμμα Cl^- . Η αποτελεσματικότητα της αναπλήρωσης των υγρών στη διόρθωση της MA εξαρτάται από τη χορήγηση του Na^+ με το μόνο επανααρροφήσιμο ανιόν, το Cl^- . Καθώς το Na^+ εισέρχεται στο σπειραματικό διήθημα επανααρροφάται με Cl^- , οδηγώντας σε έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου. Η έκβαση, ωστόσο, είναι διαφορετική αν το Na^+ χορηγηθεί μ' ένα μη διαπερατό ανιόν (λ.χ. SO_4^{2-}). Σ' αυτή την περίπτωση η επανααρρόφηση του Na^+ στον άπω νεφρώνα πρέπει να συνοδεύεται από έκκριση H^+ (ή K^+) για τη διατήρηση της ηλεκτρικής ισορροπίας. Η έκκριση H^+ αναγεννά περισσότερα HCO_3^- στο πλάσμα, οδηγώντας σε επιδείνωση της αλκάλωσης. Αν και η επαρκής αναπλήρωση NaCl ομαλοποιεί συνήθως τη συγκέντρωση των HCO_3^- στο πλάσμα δεν μπορεί, ωστόσο, να αποκαταστήσει το έλλειμμα του K^+ που τυχόν συνυπάρχει. Όπως συμβαίνει με το Na^+ , η χορήγηση του K^+ με οποιοδήποτε άλλο ανιόν εκτός του Cl^- οδηγεί σε αυξημένη έκκριση H^+ εμποδίζοντας τη διόρθωση της αλκάλωσης. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό από κλινικής άποψης, λαμβάνοντας υπόψη ότι μερικά εμπορικά σκευάσματα K^+ περιέχουν HCO_3^- , οξικά ή κιτρικά ανιόντα. Μόνο η χορήγηση KCl είναι αποτελεσματική.

Η ποσότητα του NaCl που είναι απαραίτητη για την αποκατάσταση του εξωκυττάριου όγκου, προσδιορίζεται από την κλινική εκτίμηση του ασθενή και την κεντρική φλεβική πίεση. Ειδικότερα ασθενείς με υπόταση, κρύα άκρα και ταχυκαρδία (εικόνα υπογκαιμικού shock) χρειάζονται 1-2 L ισότονου διαλύματος NaCl /ώρα ή χορήγηση NaCl μέχρις ότου βελτιωθεί ο ενδαγγειακός όγκος υγρών. Ωστόσο, θεωρείται ότι επιτεύχθηκε

ικανοποιητική αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, όταν το Cl^- των ούρων ξεπεράσει τα 40 mEq/L. Με εξαίρεση τους ασθενείς που εμφανίζουν υπόταση ή shock, χορηγείται ισότονο ή ημιισότονο διάλυμα NaCl , με στόχο τη βαθμιαία επίτευξη της νορμογκαιμίας, μειώνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας ή και την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος. Ένας πρακτικός οδηγός του ρυθμού αναπλήρωσης των υγρών στηρίζεται στη χορήγηση 50-100 ml/ώρα επιπρόσθετα του αθροίσματος της αποβαλλόμενης ποσότητας ούρων, των άδηλων απωλειών (περίπου 30-50 ml/ώρα) και των άλλων απωλειών αν υπάρχουν (λ.χ. διάρροιες, παροχετεύσεις).

2.2. Χλωριοανθεκτικές μεταβολικές αλκαλώσεις

2.2.1. Οιδηματικές καταστάσεις

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική κίρρωση με ασκίτη ή νεφρωσικό σύνδρομο εμφανίζουν συχνά ΜΑ εξαιτίας της διουρητικής θεραπείας. Ενώ οι διαταραχές αυτές σχετίζονται συνήθως με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, δεν ενδείκνυται η χορήγηση φυσιολογικού NaCl ορού, επειδή μπορεί να επιδεινώσει το οίδημα και να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η διακοπή των διουρητικών (αν είναι εφικτό), η χορήγηση ακεταζολαμίδης ή HCl και η εξωνεφρική κάθαρση, μπορεί να εφαρμοστούν για τη θεραπεία της ΜΑ σε οιδηματικούς ασθενείς.

Η ακεταζολαμίδα αναστέλλει τη δραστηριότητα της καρβονικής ανυδράσης (ΚΑ) και αυξάνει τη νεφρική αποβολή NaHCO_3 , με αποτέλεσμα να μειώνει το οίδημα και την αλκάλωση. Η δοσολογία της στην αντιμετώπιση της ΜΑ είναι 250-375 mg μία ή δύο φορές την ημέρα από το στόμα ή ενδοφλέβια, ενώ η αποτελεσματικότητά της εκτιμάται με τη μέτρηση του pH των ούρων, το οποίο υπερβαίνει το 7,0 εάν αυξηθεί σημαντικά η αποβολή των HCO_3^- . Η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του K^+ είναι επιτακτική επειδή η ακεταζολαμίδα αυξάνει τη νεφρική αποβολή K^+ .

Η ακεταζολαμίδα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και χρόνια υπερκαπνία. Η θεραπεία της ΜΑ σ' αυτές τις περιπτώσεις κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική επειδή η αύξηση του pH καταστέλλει παραπέρα το αναπνευστικό

κέντρο. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα δυνητικά προβλήματα με τη χορήγηση της ακεταζολαμίδης, καθόσον το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μία παροδική επιπλέον αύξηση της PaCO_2 και σημαντική οξέωση, εάν έχει λάβει χώρα αξιοσημείωτη μείωση στη συγκέντρωση των HCO_3^- του πλάσματος. Η επιδείνωση της υπερκαπνίας (που είναι γενικά κλινικά μη σημαντική), οφείλεται στη μερική αναστολή της ΚΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Το ένζυμο καταλύει την αντίδραση $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$, η οποία είναι σημαντική για τη μεταφορά του CO_2 με τα ερυθρά αιμοσφαίρια και συνεπώς για την αποβολή του CO_2 διαμέσου των πνευμόνων.

2.2.2. Περίσσεια αλατοκορτικοειδών

Σε διαταραχές που χαρακτηρίζονται από περίσσεια αλατοκορτικοειδών και φυσιολογικό (ή με ήπια έκπτυξη) εξωκυττάριο όγκο υγρών, η ΜΑ δε μπορεί να αποκατασταθεί με χορήγηση NaCl (χλωριοανθεκτικές). Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο συνδυασμός υποκαλιαιμίας και υπερέκκρισης αλδοστερόνης (ΑΛΔ) είναι υπεύθυνος για τη διαιώνιση της αλκάλωσης. Συνεπώς, η θεραπεία της ΜΑ στηρίζεται στη διόρθωση της υποκαλιαιμίας ή/και υπομαγνησιαιμίας, καθώς και στην αποκατάσταση φυσιολογικής δραστηριότητας των αλατοκορτικοειδών. Το τελευταίο μπορεί να επιτευχθεί με τη χειρουργική αφαίρεση της πηγής προέλευσης των αλατοκορτικοειδών (λ.χ. αφαίρεση αδενώματος επινεφριδίων), τη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (λ.χ. αμιλορίδης) ή σπειρονολακτόνης (ανταγωνιστής ΑΛΔ).

2.2.3. Σοβαρή υποκαλιαιμία

Ασθενείς με ΜΑ και υπογκαιμία μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη χορήγηση NaCl , όταν συνυπάρχει σημαντική ένδεια K^+ . Σ' αυτές τις περιπτώσεις το έλλειμμα K^+ υπερβαίνει συνήθως τα 800-1000 mEq, η συγκέντρωση του K^+ του ορού είναι μικρότερη από 2 mEq/L, ενώ το Cl^- των ούρων είναι πάνω από 15 mEq/L, παρά την ύπαρξη συστολής του όγκου. Φαίνεται ότι η σημαντική υποκαλιαιμία προκαλεί μειωμένη άπω επαναρρόφηση Cl^- , γεγονός που εξηγεί την έλλειψη απάντησης στη χορήγηση

φυσιολογικού NaCl ορού. Πράγματι, εάν η επαναρρόφηση Cl^- είναι διαταραγμένη και η διαθεσιμότητα K^+ για ανταλλαγή με Na^+ είναι μειωμένη (εξ αιτίας της ένδειας K^+), τότε η επαναρρόφηση Na^+ ακολουθείται από έκκριση H^+ και επαναρρόφηση HCO_3^- . Η μορφή αυτή της MA απαντά στη χορήγηση KCl. Επιπρόσθετα, οι επιδράσεις της σοβαρής υποκαλιαιμίας είναι ταχέως αναστρέψιμες. Η αναπλήρωση του 50% περίπου του ελλείμματος K^+ ομαλοποιεί την επαναρρόφηση Cl^- και την απάντηση στη χορήγηση NaCl που θα διορθώσει πλέον την αλκάλωση.

2.2.4. Νεφρική ανεπάρκεια

Σπάνια ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν MA συνήθως εξαιτίας σημαντικής απώλειας γαστρικών υγρών, διαμέσου ρινογαστρικού σωλήνα αναρρόφησης. Στις περιπτώσεις αυτές, αν η αλκάλωση είναι σοβαρή, χρησιμοποιείται HCl ή γίνεται εξωνεφρική κάθαρση.

2.2.5. Εξωγενής χορήγηση HCO_3^-

Θεραπευτικά συστήνεται η άμεση διακοπή των HCO_3^- , οπότε πλέον οι νεφροί αναλαμβάνουν να απομακρύνουν την περίσσεια των HCO_3^- . Σε ορισμένες βέβαια περιπτώσεις χρειάζεται έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου για να διευκολυνθεί η αποβολή τους.

2.3. Οξινοποιητικοί παράγοντες

Η αποκατάσταση της εγκατεστημένης MA με NaCl ή KCl είναι σχετικά βραδεία και χρειάζεται αρκετές ημέρες για να ολοκληρωθεί. Σε σοβαρές βέβαια περιπτώσεις επιβάλλεται η χορήγηση οξέων, που στοχεύουν στη μείωση του φορτίου των HCO_3^- . Έτσι, σε συμπτωματικούς ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούνται οξινοποιητικοί παράγοντες, με στόχο τη μείωση στο αίμα, τόσο των επιπέδων των HCO_3^- (μείωση κατά 10 mEq/24ωρο), όσο και του pH σε επίπεδα ασφαλή για τη ζωή. Η υδροχλωρική αργινίνη

μεταβολίζεται στο ήπαρ σε HCl και ουρία, γεγονός που σημαίνει ότι κατά τη χορήγηση της επιδεινώνεται η αζωθαιμία και υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας. Η τελευταία οφείλεται στην έξοδο K^+ από τα κύτταρα, καθώς η κατιονική αργινίνη εισέρχεται σ' αυτά. Το χλωριούχο αμμώνιο (NH_4Cl) μεταβολίζεται στο ήπαρ σε HCl και αμμωνία (NH_4^+). Η σοβαρή ηπατική νόσος, αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση του (κίνδυνος υπεραμμωνιαιμίας). Ωστόσο, εγκεφαλοπάθεια που αποδίδεται στην NH_4^+ μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική και νεφρική λειτουργία. Τέλος, η οξινοποίηση του αίματος μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση HCl. Η έγχυση πρέπει να γίνεται σε κεντρική φλέβα (υποκλειδία ή μηριαία), επειδή το HCl προκαλεί έντονο ερεθισμό στις περιφερικές φλέβες. Όταν εκτιμηθεί η περίσσεια των HCO_3^- που πρέπει να εξουδετερωθεί, προσδιορίζεται και η ποσότητα HCl που πρέπει να χορηγηθεί (είναι ίση με τα πλεονάζοντα HCO_3^-). Στη MA ο χώρος κατανομής των HCO_3^- είναι περίπου το 50% της άλιπης μυϊκής μάζας, οπότε αν θεωρηθεί ότι φυσιολογικά τα επίπεδά τους είναι περίπου 24 mEq/L, ο τύπος που δίνει την περίσσεια των HCO_3^- είναι ο εξής:

$$\text{Πλεόνασμα } HCO_3^- = 0,5 \times \text{Kg}\Sigma B \times (HCO_3^- \text{ ασθενούς} - 24)$$

Έτσι σ' έναν ασθενή με σωματικό βάρος 60 Kg και συγκέντρωση HCO_3^- στο πλάσμα 40 mEq/L το πλεόνασμα HCO_3^- υπολογίζεται:

$$\text{Πλεόνασμα } HCO_3^- = 0,5 \times 60 \times (40 - 24) = 480 \text{ mEq}$$

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η εξίσωση αυτή υποεκτιμά τις ανάγκες του χορηγούμενου οξέος σε ασθενείς που βρίσκονται σε ασταθή κατάσταση. Για παράδειγμα, οι συνεχιζόμενες απώλειες διαμέσου του ρινογαστρικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Το HCl χορηγείται συνήθως με τη μορφή ισότονου διαλύματος (150 mEq H^+ και 150 mEq Cl^- σε 1 L αποσταγμένου H_2O). Η υπολογιζόμενη ποσότητα HCl χορηγείται κατά το ήμισυ εντός 2-3 ωρών και ολοκληρώνεται σε διάστημα 8-24 ωρών, με βάση τις μεταβολές των παραμέτρων τις OBI. Θα πρέπει να τονιστεί ότι είναι δυνατή η ασφαλής χορήγηση διαλύματος HCl έως και 15-20 mEq/ώρα.

3. Βιβλιογραφία

1. Bartholow C, Whittier FC, Rutecki GW. Hypokalemia and metabolic alkalosis: algorithms for combined clinical problem solving. *Compr Ther* 2000; 26(2): 114-120.
2. Cogan MG, Liu FY, Berger BE, Sebastian A, Rector FC Jr. Metabolic alkalosis. *Med Clin North Am* 1983; 67(4): 903-914.
3. Fine A. Application of principles of physiology and biochemistry to the bedside. Metabolic alkalosis and hypokalemia. *Clin Invest Med* 1990; 13(1): 47-52.
4. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(2): 369-375.
5. Halperin ML, Scheich A. Should we continue to recommend that a deficit of KCl be treated with NaCl? A fresh look at chloride-depletion metabolic alkalosis. *Nephron* 1994; 67(3): 263-269.
6. Jacobson HR, Seldin DW. On the generation, maintenance and correction of metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1983; 245(4): F425-F432.
7. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(4): 1011-1016.
8. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): S86-S96.
9. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. *Respir Care* 2001; 46(4): 354-365.
10. Laski ME, Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. *Semin Nephrol* 2006; 26(6): 404-421.
11. Martin WJ, Matzke GR. Treating severe metabolic alkalosis. *Clin Pharm* 1982; 1(1): 42-48.
12. Nascimento L, Calcagno PL. Metabolic alkalosis: role of the kidney. *Contrib Nephrol* 1981; 27: 54-60.
13. Norris SH, Kurtzman NA. Does chloride play an independent role in the pathogenesis of metabolic alkalosis? *Semin Nephrol* 1988; 8(2): 101-108.
14. Palmer BF, Alpern RJ. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(9): 1462-1469.
15. Sabatini S, Kurtzman NA. The maintenance of metabolic alkalosis: factors, which decrease bicarbonate excretion. *Kidney Int* 1984; 25(2): 357-361.
16. Webster NR, Kulkarni V. Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1999; 36(5): 497-510.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ III

Αναπνευστική οξέωση

Προεδρείο: **Ι. Παπαδάκης, Ν. Ζουμπαρίδης**

1. Φυσιολογία της αναπνοής - Μεταφορά αερίων - Αίτια αναπνευστικής οξέωσης
Δ. Λαγονίδης
2. Αντιρρόπηση - Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα αναπνευστικής οξέωσης
Γ. Φιλντίσης
3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Πρόληψη - Θεραπεία αναπνευστικής οξέωσης
Μ. Τσαγκούριας

Σχόλια - Παραδείγματα
Γ. Μπαλτόπουλος

Φυσιολογία της αναπνοής - Μεταφορά αερίων - Αίτια αναπνευστικής οξέωσης

Δημήτρης Λαγονίδης

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Διευθυντής

Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Γενικού Νοσοκομείου Γιαννιτσών

1. Εισαγωγή

Αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) λαμβάνει χώρα όταν η μερική πίεση του CO_2 στο αρτηριακό αίμα ανέβει πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο των 45 mmHg επιφέροντας ελάττωση του pH κάτω από 7,35. Η ΑΟ δεν είναι μία συγκεκριμένη πάθηση. Είναι μία παθολογική κατάσταση, που οφείλεται στην ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής του CO_2 και της αποβολής του, που γίνεται με τη βοήθεια του αναπνευστικού συστήματος. Ο ανεπαρκής κατά λεπτό αερισμός μπορεί να οφείλεται σε βλάβη οποιουδήποτε σημείου του αναπνευστικού συστήματος, ξεκινώντας από τον εγκέφαλο και το κέντρο της αναπνοής στον προμήκη και φτάνοντας μέχρι την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Η ΑΟ μπορεί να οφείλεται σε οξείες ή χρόνιες καταστάσεις. Η οξεία μορφή της μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή και να συνοδεύεται από αιφνίδια υπερκαπνία με σοβαρή υποξυγοναιμία και οξυαιμία. Αντίθετα, η χρόνια ΑΟ χαρακτηρίζεται από προοδευτική (>24 ώρες) και σταθερή αύξηση του CO_2 .

Εξ ορισμού η διάγνωση της ΑΟ τίθεται με τη μέτρηση της PCO_2 και του pH στο αρτηριακό αίμα. Από εκεί και πέρα είναι απαραίτητη η διευκρίνιση του αιτίου, που οδήγησε στην ΑΟ, ώστε να είναι δυνατή η αιτιολογική αντιμετώπισή της.

2. Φυσιολογία της αναπνοής

2.1. Ανταλλαγή αερίων

Η κύρια λειτουργία των πνευμόνων είναι η πρόσληψη του O_2 και η αποβολή του CO_2 . Όταν οι πνεύμονες αδυνατούν να επιτελέσουν τη λειτουργία αυτή, αναπτύσσεται υποξυγοναιμία ή υπερκαπνία. Στην *υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια (τύπου I)* η PaO_2 είναι μικρότερη από 55 mmHg με φυσιολογική ή ελαττωμένη $PaCO_2$, ενώ στην *υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια (τύπου II)* συνυπάρχει υπερκαπνία ($PaCO_2 > 50$ mmHg).

Οι παράγοντες που καθορίζουν την υποξυγοναιμία διακρίνονται σε ενδοπνευμονικούς και εξωπνευμονικούς. Στους πρώτους ανήκουν ο *κυψελιδικός υποαερισμός*, η ενδοπνευμονική παράκαμψη (*shunt*), οι *διαταραχές στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης (V/Q)* και οι *διαταραχές στη διάχυση του O_2 διαμέσου της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης*. Στους εξωπνευμονικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η *συγκέντρωση σε O_2 στον εισπνεόμενο αέρα*, ο *κατά λεπτό αερισμός*, η *καρδιακή παροχή*, καθώς και η *κατανάλωση του οξυγόνου (VO_2)*.

Από την άλλη πλευρά, οι κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν την υπερκαπνία είναι ο *κατά λεπτό αερισμός* και οι *διαταραχές στην σχέση V/Q* . Ενδιαφέρον είναι ότι υπάρχει μία αλληλεπίδραση μεταξύ των παραγόντων αυτών, όχι μόνο σε φυσιολογικές συνθήκες, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις.

2.2. Παράγοντες που καθορίζουν την υποξυγοναιμία

2.2.1. Διαταραχές στην ισορροπία αερισμού και αιμάτωσης (V/Q)

Εάν ο λόγος V/Q αυξηθεί, όπως συμβαίνει σε αύξηση του κατά λεπτό αερισμού ή σε ελάττωση της καρδιακής παροχής (εφαρμογή τεχνητού αερισμού), τότε θα αυξηθεί η PaO_2 και θα ελαττωθεί η $PaCO_2$. Αντιστρόφως εάν ελαττωθεί ο λόγος V/Q , όπως συμβαίνει σε ελάττωση του κατά λεπτό αερισμού ή/και σε αύξηση της καρδιακής παροχής

(απόσυρση μηχανικού αερισμού), τότε θα συμβεί επιδείνωση των αερίων αίματος με υποξυγοναιμία και υπερκαπνία.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η επίδραση της αύξησης της καρδιακής παροχής στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης και κατά συνέπεια στην ανταλλαγή αερίων, είναι λιγότερο σημαντική σε σύγκριση μ' εκείνη της αύξησης του κατά λεπτό αερισμού. Χαρακτηριστικό πάντως είναι, ότι όταν δεν υπάρχουν διαταραχές στη σχέση V/Q , οποιαδήποτε αύξηση της καρδιακής παροχής δεν επιφέρει σημαντικές μεταβολές στην ανταλλαγή των αερίων, ενώ όταν υπάρχουν, λαμβάνει χώρα ήπια αύξηση της PaO_2 με παράλληλη ελάττωση της $PaCO_2$.

2.2.2. Η συγκέντρωση του O_2 στον εισπνεόμενο αέρα (FiO_2)

Η επίδραση που ασκεί η FiO_2 στην ανταλλαγή των αερίων εξαρτάται από τον βαθμό διαταραχής που υπάρχει στη σχέση V/Q . Εάν υπάρχει ήπια έως μέτρια ελάττωση, τότε η αύξηση της συγκέντρωσης του O_2 στον εισπνεόμενο αέρα (FiO_2) επιφέρει σημαντική αύξηση της PaO_2 . Αντίθετα εάν η ελάττωση είναι σοβαρή, τότε η αύξηση της FiO_2 προκαλεί μικρότερη αύξηση της PaO_2 .

Επίσης η επίδραση της FiO_2 στην ανταλλαγή των αερίων εξαρτάται από τον βαθμό της ενδοπνευμονικής παράκαμψης (intrapulmonary shunt) που υπάρχει. Εάν είναι χαμηλός (μικρότερος από 20% της καρδιακής παροχής), τότε με την αύξηση της FiO_2 παρατηρείται σχεδόν γραμμική αύξηση της PaO_2 . Αντίθετα εάν το shunt είναι μεγαλύτερο, τότε με την αύξηση της FiO_2 παρατηρείται ελάχιστη αύξηση της PaO_2 .

Σημαντικό είναι επίσης να ληφθεί υπ' όψιν το φαινόμενο της υποξικής αγγειοσύσπασης των πνευμονικών αγγείων, διότι παίζει σπουδαίο ρόλο στην επίδραση που ασκεί η FiO_2 πάνω στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης. Η υποξική αγγειοσύσπαση αποτελεί μία φυσιολογική απόκριση των πνευμονικών αγγείων στις μεταβολές της κυψελιδικής μερικής πίεσης O_2 και σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες εντοπίζεται στο επίπεδο των προτριχοειδικών αγγείων. Σε φυσιολογικές καταστάσεις τα πνευμονικά αγγεία έχουν την ικανότητα να ελαττώνουν την αιματική ροή και να την εκτρέπουν μακριά από τις ατελεκτατικές περιοχές των πνευμόνων ή από τις περιοχές με χαμηλό λόγο V/Q ,

όπου επικρατούν συνθήκες με χαμηλή κυψελιδική PO_2 . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να περιορίζονται κατά κάποιο τρόπο οι διαταραχές στη σχέση V/Q στις παθολογικές αυτές περιοχές και μ' αυτό τον τρόπο να περιορίζεται η ελάττωση της PaO_2 .

2.2.3. Η μερική πίεση του O_2 στο μικτό φλεβικό αίμα (P_vO_2)

Είναι η μερική πίεση του O_2 στο αίμα που λαμβάνεται από την πνευμονική αρτηρία, συνήθως με τη βοήθεια καθετήρα Swan-Ganz. Αν και η P_vO_2 παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της PaO_2 , η παράμετρος αυτή συχνά δε λαμβάνεται υπ' όψιν στη καθημερινή πράξη. Σύμφωνα με την αρχή του Fick ($CvO_2 = CaO_2 - VO_2/CO$) η υποξυγοναιμία λόγω ελάττωσης της περιεκτικότητας σε O_2 του μικτού φλεβικού αίματος (CvO_2) μπορεί να οφείλεται σε ελάττωση της περιεκτικότητας σε O_2 του αρτηριακού αίματος (CaO_2), σε αύξηση της κατανάλωσης σε O_2 καθώς και σε ελάττωση της καρδιακής παροχής.

2.2.4. Η καρδιακή παροχή

Ο σπουδαιότερος μηχανισμός με τον οποίο η καρδιακή παροχή μπορεί να επηρεάσει την ανταλλαγή του O_2 είναι εκείνος που αναφέρθηκε παραπάνω. Σύμφωνα με την αρχή του Fick λοιπόν, οποιαδήποτε μεταβολή στην καρδιακή παροχή μπορεί να επιφέρει απ' ευθείας διαφοροποίηση στην περιεκτικότητα σε O_2 του μικτού φλεβικού αίματος.

Συνοπτικά, από τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν, οι τρεις ενδοπνευμονικοί (διαταραχές V/Q , shunt και διαταραχές στη διάχυση του O_2) και ο ένας εξωπνευμονικός (η κατανάλωση του O_2) δεν είναι δυνατόν να τροποποιηθούν από τον κλινικό γιατρό. Αυτός είναι σε θέση να επηρεάσει μόνο την περιεκτικότητα σε O_2 του εισπνεόμενου αέρα (FiO_2), τον κατά λεπτό αερισμό καθώς και την καρδιακή παροχή του ασθενούς, πραγματοποιώντας τις κατάλληλες ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα. Αυξάνοντας τη FiO_2 επιφέρει βελτίωση της υποξυγοναιμίας, ενώ με την αύξηση ή την ελάττωση του κατά λεπτό αερισμού μπορεί να πετύχει ελάττωση ή αύξηση αντίστοιχα της $PaCO_2$. Τέλος με την προσθήκη θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) μπορεί να επιφέρει ελάττωση της καρδιακής παροχής και μ' αυτό τον τρόπο ελάττωση της PaO_2 όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι παράγοντες που καθορίζουν τη θέση της καμπύλης αποδέσμευσης του O_2 από την αιμοσφαιρίνη (Hb), όπως οι μεταβολές του pH και της $PaCO_2$, μπορεί να επηρεάσουν τη PaO_2 αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό, συγκριτικά με τους άλλους παράγοντες που αναλύθηκαν προηγουμένως.

2.3. Παράγοντες που καθορίζουν την υπερκαπνία

Αναφέρθηκε προηγουμένως ότι οι κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν την υπερκαπνία είναι ο *κατά λεπτό αερισμός* και οι *διαταραχές στη σχέση V/Q*. Σημαντικό ρόλο επίσης στην κατανόηση των μηχανισμών που συμμετέχουν στην ανταλλαγή του CO_2 παίζει η αναπνευστική αντλία.

2.3.1. Η έννοια της αναπνευστικής αντλίας

Η αναπνευστική λειτουργία είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα ($PaCO_2$) μέσα στα φυσιολογικά όρια κι αυτό επιτυγχάνεται προσαρμόζοντας τον κατά λεπτό αερισμό στο ρυθμό παραγωγής του CO_2 . Τα κύρια στοιχεία στα οποία στηρίζεται η αναπνευστική λειτουργία είναι: α) η *αναπνευστική αντλία*, αποστολή της οποίας είναι κατά την εισπνοή η δημιουργία βαθμίδωσης πίεσης ικανής για την ροή αέρα προς το τραχειοβρογχικό δένδρο και τις κυψελίδες και β) τα *φορτία*, τα οποία αντιτίθενται στην προηγούμενη δράση (Σχήμα 1). Με τον όρο αναπνευστική αντλία εννοείται ένα κύκλωμα που περιλαμβάνει τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το εγκεφαλικό στέλεχος, το νωτιαίο μυελό, το φρενικό και τα μεσοπλεύρια νεύρα καθώς και τους αναπνευστικούς μυς. Κατά την εισπνοή η σύσπαση των εισπνευστικών μυών ελαττώνει την ενδοϋπεζωκοτική πίεση, με αποτέλεσμα τη διάταση των πνευμόνων, ενώ το διάφραγμα, που είναι ο κυριότερος εισπνευστικός μυς, μετατοπίζεται προς τα κάτω, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Η ελάττωση της ενδοθωρακικής πίεσης κατά την εισπνοή είναι αρκετή για να υπερνικηθούν οι αντίθετες δυνάμεις-φορτία, που είναι οι αντιστάσεις των αεραγωγών και οι ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς του θωρακικού κλωβού και των πνευμόνων. Τελικά οι ανάγκες

για τροποποίηση του αερισμού, δηλαδή της αναπνευστικής συχνότητας και του αναπνεόμενου όγκου, έχουν ως αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση και των αντίστοιχων φορτίων.

ΑΝΤΛΙΑ	ΦΟΡΤΙΟ
-Εγκεφαλικά ημισφαίρια	-Αναπνευστικές ανάγκες (παραγωγή CO_2 , κατανάλωση O_2)
-Εγκεφαλικό στέλεχος	-Αντιστάσεις αεραγωγών
-Νωτιαίος μυελός	-Ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς πνευμόνων
-Φρενικό-Μεσοπλεύρια ν.	-Ελαστικές δυνάμεις επαναφοράς του θωρακικού κλωβού
-Αναπνευστικοί μυς	

Σχήμα 1: Τα κύρια μέρη του αναπνευστικού συστήματος. Κύριο έργο της αναπνευστικής αντλίας είναι η διατήρηση της PaCO_2 μέσα στα φυσιολογικά όρια. Αυτό επιτυγχάνεται με την προσαρμογή του κυψελιδικού αερισμού στις αναπνευστικές ανάγκες, λαμβάνοντας πάντοτε υπ' όψιν τα φορτία που αντιτίθενται στη λειτουργία της αναπνευστικής αντλίας

Ο πρωταρχικός σκοπός της αναπνευστικής αντλίας είναι να διατηρεί μέσα σε φυσιολογικά όρια τις μερικές πιέσεις O_2 , CO_2 στο αρτηριακό αίμα (PaO_2 , PaCO_2) καθώς και το pH, ανεξάρτητα από τις διακυμάνσεις που παρουσιάζονται στο μεταβολικό ρυθμό, στις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και στους παράγοντες που καθορίζουν την ανταλλαγή των αερίων. Ο κατά λεπτό αερισμός (V_E) αυτός καθ' εαυτός δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της επάρκειας της αναπνευστικής αντλίας. Μία συγκεκριμένη τιμή του μπορεί να είναι επαρκής για τον μεταβολικό ρυθμό που υπάρχει σε δεδομένη χρονική στιγμή ή σε συγκεκριμένες συνθήκες ανταλλαγής των αερίων (λ.χ. νεκρός χώρος ή φλεβική πρόσμιξη), αλλά να είναι ανεπαρκής σε διαφορετικές καταστάσεις. Επειδή οι μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού και οι ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος, που σχετίζονται με την ανταλλαγή των αερίων, μεταβάλλονται από στιγμή σε στιγμή, είναι λογικό η επάρκεια της αναπνευστικής αντλίας να εκτιμάται αρχικά με βάση τις τιμές PaO_2 , PaCO_2 και το pH.

Από τις παραπάνω τιμές το pH δεν αποτελεί ειδικό δείκτη λειτουργίας της αναπνευστικής αντλίας, επειδή επηρεάζεται κατ' αρχήν από διάφορες καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν ελάττωσή του. Είναι γνωστό επίσης, ότι ακόμη και ένα καθ'

όλα φυσιολογικό αναπνευστικό σύστημα, δεν είναι δυνατό να αντιρροπήσει πλήρως μία ελάττωση του pH.

Επομένως ένα οξεωτικό pH δεν είναι δυνατό από μόνο του να δηλώσει ότι υφίσταται ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας. Από την άλλη πλευρά όμως, μία φυσιολογική τιμή pH δε μπορεί να αποκλείσει ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας, διότι ο οργανισμός είναι σε θέση να το επαναφέρει προς τις φυσιολογικές τιμές, με τη βοήθεια μη αναπνευστικών μηχανισμών, ακόμη και στις περιπτώσεις που υπάρχει σημαντική αναπνευστική διαταραχή, όπως αυτή δηλώνεται από τις διαταραχές στις μερικές πιέσεις O_2 και CO_2 .

Από τις άλλες δύο παραμέτρους που απομένουν η $PaCO_2$ και όχι η PaO_2 , φαίνεται να είναι η καταλληλότερη παράμετρος για την εκτίμηση της επάρκειας ή μη της αναπνευστικής αντλίας. Κατά πρώτον διότι η PaO_2 εξαρτάται από τη συγκέντρωση του O_2 στο εισπνεόμενο αέρα (συμπληρωματική χορήγηση O_2 , μεγάλο υψόμετρο) και διότι, ακόμη και σε ανεπαρκή κατά λεπτό αερισμό, η PaO_2 μπορεί να είναι ψευδώς φυσιολογική στις περιπτώσεις που χορηγείται συμπληρωματικό O_2 . Αντίθετα η $PaCO_2$ δεν παρουσιάζει τα παραπάνω μειονεκτήματα. Κατά δεύτερον, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η αναπνευστική αντλία είναι αποτελεσματικότερη στη διόρθωση της υπερκαπνίας έναντι της υποξυγοναιμίας. Αυτό οφείλεται σε δυο αιτίες: α) ακόμη και σε φυσιολογικές συνθήκες η απόκριση της αντλίας στην υποξυγοναιμία είναι σχεδόν επίπεδη σε τιμές PaO_2 πάνω από 60 mmHg. Το γεγονός ότι η αναπνευστική αντλία επιτρέπει στη PaO_2 να κατέλθει κατά 20 ή 30 mmHg κάτω από τη φυσιολογική τιμή, δε σημαίνει απαραίτητα ότι υπάρχει κάποια διαταραχή στο αναπνευστικό σύστημα ή στον έλεγχο της αναπνοής. Αντίθετα, το αναπνευστικό σύστημα σε φυσιολογικές συνθήκες απαντά έντονα σε οποιαδήποτε αύξηση της $PaCO_2$ πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, β) όσον αφορά στις διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων που οφείλονται σε διαταραχές V/Q ή σε ενδοπνευμονική παράκαμψη (shunt), η αντιρροπιστική αύξηση που παρατηρείται στον V_E είναι αποτελεσματικότερη στη διόρθωση της υπερκαπνίας έναντι της υποξυγοναιμίας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αύξηση του V_E αποτυγχάνει να αυξήσει σημαντικά την πρόσληψη O_2 από τις καλά αεριζόμενες κυψελίδες, ενώ αντίθετα αυξάνει σημαντικά την αποβολή του CO_2 .

Με βάση τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η αύξηση της PaCO_2 αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη της αδυναμίας της αναπνευστικής αντλίας να αντιδράσει με επιτυχία σε κάποια μεταβολή που επήλθε.

Η εξίσωση που καθορίζει τη σχέση μεταξύ V_E και PaCO_2 δίδεται παρακάτω:

$$\text{PaCO}_2 = k \times V_{\text{CO}_2} / V_A$$

όπου k είναι μία σταθερά ίση με 0,863, V_{CO_2} είναι η παραγωγή του CO_2 στη μονάδα του χρόνου και V_A ο κυψελιδικός αερισμός. Ο V_A ισούται με $V_E \times (1 - V_D/V_T)$, όπου V_D/V_T είναι το κλάσμα του νεκρού χώρου προς τον αναπνεόμενο όγκο.

Επομένως η παραπάνω εξίσωση μπορεί να τροποποιηθεί ως εξής:

$$\text{PaCO}_2 = k \times V_{\text{CO}_2} / V_E \times (1 - V_D/V_T)$$

Σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση, η αύξηση του μεταβολικού ρυθμού (αύξηση του V_{CO_2}) ή του νεκρού χώρου θα μπορούσε να οδηγήσει θεωρητικά σε αύξηση της PaCO_2 . Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά όμως της λειτουργίας της αναπνευστικής αντλίας είναι ότι ενεργοποιείται, με αποτέλεσμα την αύξηση του κατά λεπτό αερισμού, κάθε φορά που παρατηρείται αύξηση του μεταβολισμού, όπως στην άσκηση, στον υπερθυρεοειδισμό, στην υπερθερμία και στην υπερδοσολογία φαρμάκων (λ.χ. σαλικυλικά). Αυτή η αύξηση στον κατά λεπτό αερισμό οδηγεί φυσικά στη διατήρηση της PaCO_2 σε χαμηλά επίπεδα. Κατά συνέπεια, η αύξηση του μεταβολισμού δε μπορεί να θεωρηθεί ως πρωτογενής αιτία της υπερκαπνίας.

Παρομοίως, η αύξηση του V_D/V_T έχει ως αποτέλεσμα την άμεση απόκριση της αναπνευστικής αντλίας, με αύξηση του κατά λεπτό αερισμού. Για παράδειγμα, αύξηση του V_D/V_T από τη φυσιολογική τιμή 0,3 σε 0,65, που παρατηρείται μόνο σε σοβαρές πνευμονικές παθήσεις, συνοδεύεται από 2πλάσια αύξηση του V_E , με τελικό αποτέλεσμα η PaCO_2 να αυξάνεται μόνο κατά 3 mmHg ή και ακόμη λιγότερο. Στις περισσότερες παθήσεις δεν συμβαίνει απομονωμένη αύξηση του νεκρού χώρου. Ακόμη και στις σπάνιες περιπτώσεις που συμβαίνει κάτι τέτοιο (λ.χ. στα νοσήματα του πνευμονικού αγγειακού δικτύου), η αύξηση του V_E είναι τόση, ώστε η PaCO_2 να είναι φυσιολογική ή

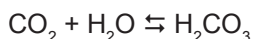
ελαφρώς ελαττωμένη. Τα παραπάνω καταδεικνύουν ότι η δυνατότητα της φυσιολογικής αναπνευστικής αντλίας στην αντιρρόπηση του αυξημένου νεκρού χώρου είναι πολύ μεγάλη. Επομένως, η οποιαδήποτε αύξηση του νεκρού χώρου δεν θα πρέπει με κανένα τρόπο να θεωρείται ως η πρωταρχική αιτία για ανάπτυξη υπερκαπνίας.

Μ' άλλα λόγια η εμφάνιση υπερκαπνίας υποδηλώνει ότι υπάρχει κάποια διαταραχή είτε στο μηχανικό μέρος, είτε στο μηχανισμό ελέγχου της αναπνευστικής αντλίας, ανεξάρτητα από την αύξηση του νεκρού χώρου ή του μεταβολικού ρυθμού. Παρ' όλα αυτά, η αύξηση του μεταβολισμού ή του νεκρού χώρου μπορεί με τη σειρά τους να συμβάλλουν στην ανάπτυξη υπερκαπνίας, μόνο όταν συνυπάρχει διαταραχή στη λειτουργία της αναπνευστικής αντλίας.

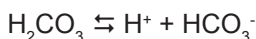
2.4. Μεταφορά αερίων

2.4.1. Μεταφορά του CO₂

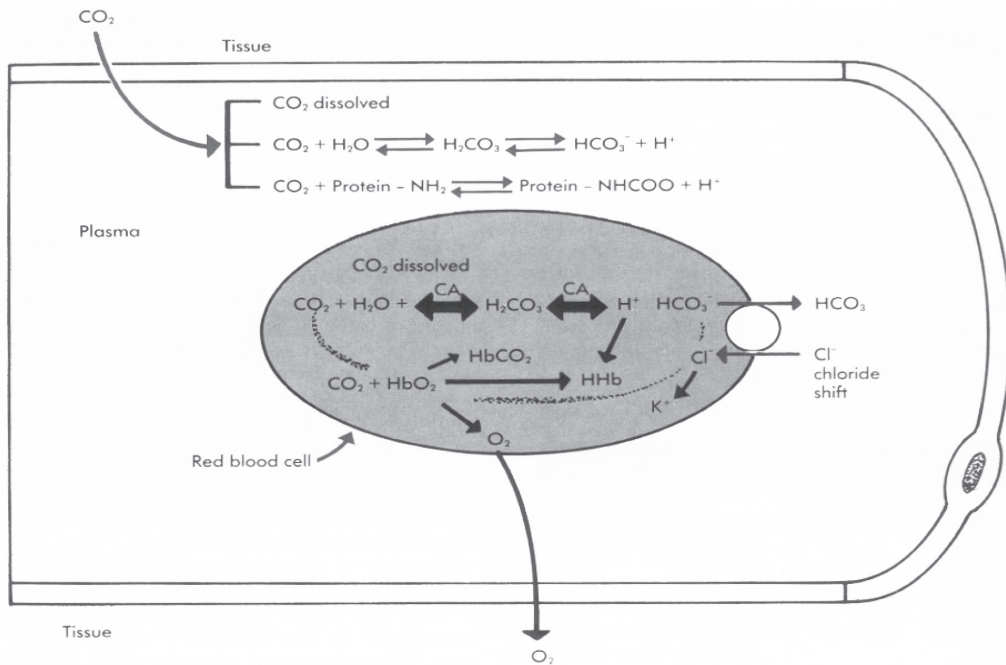
Το CO₂ θεωρείται άχρηστο προϊόν, που παράγεται από το μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα του οργανισμού. Από εκεί μεταφέρεται με τη βοήθεια του αίματος και αποβάλλεται δια των πνευμόνων. Η μεγαλύτερη ποσότητά του εισέρχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπου συνδέεται με H₂O και παράγεται ανθρακικό οξύ (H₂CO₃) σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση, η οποία καταλύεται από την *καρβονική ανυδράση*:



Κατόπιν το H₂CO₃ διασπάται σε H⁺ και HCO₃⁻ σύμφωνα με την αντίδραση:



Τα H⁺ συνδέονται με την Hb και σχηματίζουν την αναχθείσα Hb, η οποία αποτελεί τον μεταφορέα μέρους του CO₂ (καρβαμυλαιμοσφαιρίνη, HbCO₂). Αντίθετα τα HCO₃⁻ διαχέονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων προς το πλάσμα, όπου συνδέονται με Na⁺ και σχηματίζουν NaHCO₃. Για να διατηρηθεί όμως η ηλεκτρική ουδετερότητα μέσα στα ερυθροκύτταρα, Cl⁻ μετακινούνται από το πλάσμα στον κυτταρικό χώρο όπου συνδέονται με K⁺ και σχηματίζουν KCl (Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Μεταφορά του CO_2 και O_2 μεταξύ των ιστών και των ερυθροκυττάρων (Red blood cell=ερυθροκύτταρο, dissolved CO_2 =διαλυμένο CO_2 , CA=καρβονική ανυδράση, HbCO_2 =καρβαμυλαιμοσφαιρίνη, NHCOO^- =καρβαμιδικές ενώσεις)

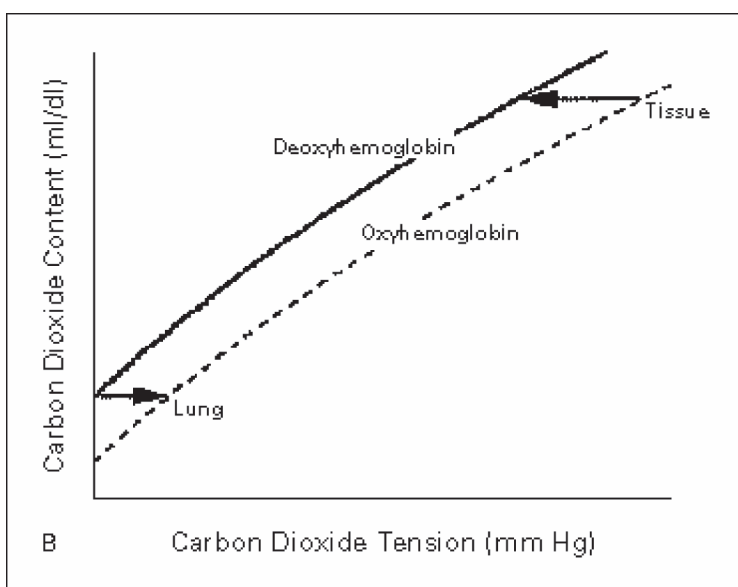
Στους πνεύμονες οι παραπάνω αντιδράσεις έχουν αντίστροφη πορεία. Η αναχθείσα Hb αποδίδει H^+ και συνδέεται με O_2 , το οποίο κατόπιν διαχέεται από τις κυψελίδες στο αίμα. Το CO_2 διαχέεται από το φλεβικό αίμα προς τις κυψελίδες, λόγω διαφοράς συγκέντρωσής του. Όσο ελαττώνεται η συγκέντρωσή του στο φλεβικό αίμα, τόσο περισσότερα H^+ αποδίδονται από την Hb, τα οποία μαζί με τα HCO_3^- που υπάρχουν μέσα στα ερυθροκύτταρα σχηματίζουν H_2CO_3 , που με τη σειρά του διασπάται σε CO_2 και H_2O . Παράλληλα μέσα στις κυψελίδες και οι καρβαμιδικές ενώσεις αποδίδουν CO_2 που διαχέεται στον ατμοσφαιρικό αέρα. Τελικά η ποσότητα του CO_2 είναι μικρή και τόση, ώστε η μερική πίεσή του από 46 mmHg στο φλεβικό αίμα να ελαττώνεται στο 40 mmHg στο αρτηριακό.

Συμπερασματικά, το CO_2 από τα σημεία παραγωγής του μεταφέρεται διαμέσου του φλεβικού αίματος στους πνεύμονες κι από εκεί αποβάλλεται στον ατμοσφαιρικό αέρα με τέσσερις διαφορετικούς τρόπους: α) το μεγαλύτερο μέρος του (95%) μεταφέρεται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, β) ένα μικρό μέρος του (5%) είναι διαλυμένο στο πλάσμα, γ) μέσα

στα ερυθροκύτταρα το μεγαλύτερο μέρος του μεταφέρεται ως HCO_3^- , ενώ δ) μόνο ένα μικρό μέρος του (5%) είναι συνδεδεμένο με την αναχθείσα Hb.

Παρ' όλα αυτά η μορφή του CO_2 που μεταφέρεται ως HCO_3^- συμμετέχει μόνο κατά 60% στην ανταλλαγή των αερίων στους ιστούς και στους πνεύμονες, ενώ εκείνη ως καρβαμυλαιμοσφαιρίνη συμβάλλει κατά 30%. Αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη συγγένειά του με την αναχθείσα Hb παρά με την καρβαμυλαιμοσφαιρίνη. Αντίθετα η απόδοση των H^+ από την Hb στα πνευμονικά τριχοειδή διευκολύνει την αποδέσμευση του CO_2 και τη σύνδεσή της με το O_2 . Τέλος, η μορφή του CO_2 που βρίσκεται διαλυμένο συμβάλλει μόνο κατά 10% στη μεταφορά του.

Επίσης στη μεταφορά του CO_2 πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν και το φαινόμενο *Haldane* (Σχήμα 3). Στις περιπτώσεις εκείνες που χορηγείται συμπληρωματικό O_2 , περισσότερο O_2 βρίσκεται διαλυμένο στο πλάσμα, με αποτέλεσμα να απελευθερώνεται μικρότερη ποσότητά του από την Hb. Αυτό έχει ως συνέπεια, μικρότερη ποσότητα ελεύθερης Hb να είναι διαθέσιμη για τη μεταφορά του CO_2 από τους ιστούς στους πνεύμονες, με τελικό αποτέλεσμα την κατακράτησή του στον οργανισμό και την υπερκαπνία.



Σχήμα 3: Το φαινόμενο *Haldane*: Η σύζευξη του O_2 με την Hb ελαττώνει την ικανότητα για δέσμευσή του από το CO_2 , έχοντας ως αποτέλεσμα την μεταφορά της καμπύλης αποδέσμευσης του CO_2 προς τα δεξιά

3. Αίτια αναπνευστικής οξέωσης

Οι κλινικές οντότητες που οδηγούν σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια και κατά συνέπεια σε πιθανή ΑΟ είναι παρά πολλές. Στον παρακάτω πίνακα προτείνεται μία χρήσιμη ταξινόμηση, επειδή αφ' ενός μεν κάθε κατηγορία περιλαμβάνει νοσήματα με κοινά λειτουργικά χαρακτηριστικά και αφ' ετέρου διότι παρέχει ένα λογικό πλαίσιο για τη διαγνωστική προσέγγιση της υπερκαπνίας. Για διευκρινιστικούς λόγους τονίζεται ότι ο πίνακας περιλαμβάνει μόνο παθήσεις που μπορούν από μόνες τους (χωρίς την παρουσία άλλων) να προκαλέσουν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Κεντρικές διαταραχές

Βλάβες σε κεντρικές δομές του εγκεφάλου

- Τραυματικές
- Αγγειακές
- Φλεγμονώδεις

Λειτουργικές διαταραχές

- Φάρμακα
- Μεταβολική αλκάλωση
- Υποαερισμός που σχετίζεται με τον ύπνο

Πρωτοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός

Νευρο-μηχανικές διαταραχές

Νευρο-μυϊκές

- Νοσήματα που έχουν σχέση με τις κατιούσες νωτιαίες δέσμες
Τραύματα, απομυελίνωση
- Νοσήματα που έχουν σχέση με τον κατώτερο κινητικό νευρώνα
Νοσήματα των κινητικών πυρήνων στο νωτιαίο μυελό
Νοσήματα των περιφερικών νευρών
Νοσήματα της νευρομυϊκής σύναψης βαριά μυασθένεια,
μυοχαλαρωτικά φάρμακα, αμινογλυκοσίδες
Νοσήματα των μυών

Μηχανικές διαταραχές

- Θώρακα
Κυφοσκολίωση, θωρακοπλαστική, ινοθώρακας
- Πνευμόνων
Αποφρακτικές
Βρογχικό άσθμα, ΧΑΠ, κυστική νόσος
Περιοριστικές
Πνευμονική ίνωση
Λοβεκτομές

Κεντρικές διαταραχές

Κεντρικός υποαερισμός

Η πρωταρχική διαταραχή είναι η αδυναμία του αναπνευστικού κέντρου να προσφέρει τις απαραίτητες φυγόκεντρες ώσεις προς τον κατώτερο κινητικό νευρώνα. Ο αμιγής κυψελιδικός υποαερισμός μπορεί πολύ εύκολα να εντοπιστεί στους περιπατητικούς ασθενείς, εξ αιτίας της υπερκαπνίας που εμφανίζουν παρά τα φυσιολογικά ευρήματα στη σπιρομέτρηση. Αντίθετα, στους διασωληνωμένους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό, μπορεί να ταυτοποιηθεί εξ αιτίας της υπερκαπνίας που εμφανίζουν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα, παρά τις φυσιολογικές μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού τους συστήματος (ευενδοτότητα και αντιστάσεις) και την απουσία κλινικών σημείων διαταραχής στον κατώτερο κινητικό νευρώνα.

Ο αμιγής κεντρικός υποαερισμός συνήθως εμφανίζεται σε οξέα νοσήματα του εγκεφάλου και στην υπερδοσολογία φαρμάκων. Αντίθετα η μεταβολική αλκάλωση που οφείλεται σε μη αναπνευστικά αίτια, σπάνια προκαλεί αύξηση της PaCO_2 και αυτή είναι συνήθως της τάξης μερικών μόνο mmHg.

Στο *αποφρακτικό σύνδρομο απνοιών στον ύπνο* υπάρχει περίπτωση η PaCO_2 να παραμένει υψηλή κατά την εγρήγορση και χωρίς την παρουσία άλλης διαταραχής στην νευρο-μηχανική σύζευξη της αναπνευστικής αντλίας, πράγμα που υποδηλώνει την επαναπροσαρμογή του σημείου αναφοράς του CO_2 σε υψηλότερο επίπεδο. Οι μηχανισμοί βέβαια που βρίσκονται πίσω από το φαινόμενο αυτό δεν έχουν διευκρινιστεί.

Ο όρος *πρωτοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός* χρησιμοποιείται όταν υπάρχει κεντρικός υποαερισμός, όπως ορίστηκε προηγουμένως (ημερήσια υπερκαπνία με φυσιολογικά σπιρομετρικά ευρήματα), ενώ παράλληλα δεν υπάρχουν προφανή νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος ή δυσλειτουργία των ανώτερων αεραγωγών. Η αιτιολογία του επίσης παραμένει αδιευκρίνιστη.

Ανεξάρτητα πάντως από την αιτιολογία του, ο κεντρικός υποαερισμός είναι σοβαρότερος κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι ασθενείς μ' αυτή τη διαταραχή παρουσιάζουν σαφώς ελαττωμένη απόκριση στο CO_2 , με αποτέλεσμα να εμφανίζουν εκσεσημασμένο υποαερισμό κατά τον ύπνο και σε τέτοιο σημείο που να εμφανίζουν κεντρικές άπνοιες.

Συμπερασματικά οι ασθενείς με κεντρικό υποαερισμό μπορεί να έχουν ημερήσια PaCO_2 σε φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες τιμές, ενώ παρουσιάζουν έμμεσα σημεία νυκτερινού υποαερισμού, όπως είναι η αυξημένη συγκέντρωση HCO_3^- στο αίμα, η πολυκυτταραιμία ή/και η πνευμονική υπέρταση.

3.1. Νευρο-μηχανικές διαταραχές

3.1.1. Νευρο-μυϊκές παθήσεις

Η πρωταρχική διαταραχή είναι η αδυναμία στη μετατροπή των νευρικών ώσεων σε παραγωγή επαρκούς πίεσης εκ μέρους των αναπνευστικών μυών. Κατά συνέπεια η μέγιστη πίεση που παράγεται από τους μυς είναι υποχρεωτικά ελαττωμένη. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε καταστροφή των κατιουσών κινητικών οδών ή των νωτιαίων νευρώνων (παθήσεις του νωτιαίου μυελού), σε καταστροφή των νευρικών ινών που κατευθύνονται στους μυς (παθήσεις των νεύρων), σε διαταραχές στη νευρομυϊκή σύναψη (μυασθένεια, φάρμακα) και τέλος σε πρωτοπαθείς παθήσεις των μυών.

Αξίζει επίσης να αναφερθούν ορισμένα στοιχεία που χαρακτηρίζουν τις παραπάνω διαταραχές:

α) όταν κυριαρχούν οι διαταραχές στους εισπνευστικούς μυς, η κατάσταση είναι περισσότερο σοβαρή σε σχέση μ' εκείνες στους εκπνευστικούς μυς. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι εκπνευστικοί μυς συμβάλλουν λιγότερο στον έλεγχο της PaCO_2 κατά την ηρεμία, αλλά και στο ότι, το μεγαλύτερο έργο στην παραγωγή πίεσης κατά την αναπνοή αναλαμβάνεται από τους εισπνευστικούς μυς,

β) όταν κυριαρχεί η διαταραχή στο διάφραγμα, η κατάσταση επίσης είναι πολύ σοβαρή. Το διάφραγμα όχι μόνο αποτελεί τον σπουδαιότερο εισπνευστικό μυ, αλλά είναι και ο μοναδικός μυς που η λειτουργία του δεν αναστέλλεται κατά τη φάση REM του ύπνου.

Συμπληρωματικά στους ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις συχνά συνυπάρχουν οι παρακάτω παράγοντες, που συμβάλλουν στην επιδείνωση της λειτουργικότητας της αναπνευστικής αντλίας και κατά συνέπεια στην ανάπτυξη υπερκαπνίας και ΑΟ, όπως είναι:

α) η ελαττωμένη ευενδοτότητα του θωρακικού τοιχώματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η κυφοσκολίωση, που παρατηρείται συνήθως στους ασθενείς με πολιομυελίτιδα,

β) η ελαττωμένη ευενδοτότητα των πνευμόνων, εξ αιτίας μικροατελεκτασιών και

πιθανής ίνωσης μετά από επανειλημμένα επεισόδια εισροφήσεων, που μπορεί να παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί,

γ) η διαταραχή στους ανώτερους αεραγωγούς, με αποτέλεσμα την εμφάνιση όχι μόνο εισροφήσεων, αλλά και αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο και

δ) η διαταραχή στο κέντρο της αναπνοής, που συνήθως συμβαίνει στην πολυομιελίτιδα.

3.1.2. Μηχανικές διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος

Η κυφοσκολίωση είναι η συχνότερη αιτία αναπνευστικής ανεπάρκειας στην κατηγορία αυτή. Άλλες λιγότερο συχνές καταστάσεις είναι εκείνη μετά θωρακοπλαστική, ο ινοθώρακας, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η παχυσαρκία. Στις τελευταίες δύο θα πρέπει να συνυπάρχουν κι άλλες διαταραχές για να προκληθεί ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας και υπερκαπνία.

Η πρωταρχική παθοφυσιολογική διαταραχή σ' αυτή την κατηγορία είναι η σημαντική ελάττωση της ευενδοτότητας του θωρακικού τοιχώματος, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ευενδοτότητας ολόκληρου του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης μπορεί να συνυπάρχει, αλλά σε μικρότερο βαθμό, ελάττωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων.

3.1.3. Αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων

Η θεμελιώδης διαταραχή στα αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων (άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα) είναι η στένωση των βρόγχων, που οδηγεί σε αύξηση των αντιστάσεων ροής. Παράλληλα υπάρχει περιορισμός της εκπνευστικής ροής, καθώς και ελαττωμένος εκπνευστικός χρόνος, με αποτέλεσμα να προκαλείται δυναμική υπερδιάταση. Αυτά τα φαινόμενα οδηγούν τους εισπνευστικούς μυς σε μειονεκτική θέση λειτουργίας, με αποτέλεσμα την παραγωγή εκ μέρους τους ανεπαρκούς πίεσης.

3.1.4. Περιοριστικές παθήσεις των πνευμόνων

Η πρωταρχική διαταραχή είναι η ελάττωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων και κατά συνέπεια ολόκληρου του αναπνευστικού συστήματος. Η ισχύς των αναπνευστικών μυών δε φαίνεται να επηρεάζεται, αν και κάτι τέτοιο μπορεί να εμφανιστεί δευτεροπαθώς, εξ αιτίας της υποθρεψίας ή άλλων συστηματικών νοσημάτων που οδηγούν σε πνευμονική ίνωση, όπως είναι το σκληρόδερμα, ο ερυθματώδης λύκος κ.ά. Τα πράγματα επίσης γίνονται ακόμη χειρότερα εάν συνυπάρχουν καταστάσεις που αυξάνουν τις αντιστάσεις ροής στους αεραγωγούς, όπως είναι το κάπνισμα, η σαρκοειδωση, η αλλεργική κυψελιδίτιδα κ.ά.

4. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Αναπνευστική οξέωση. Στο: Διαταραχές ύδατος ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006; 565-590.*
2. Nephrology rounds, Acid-base disturbances and the central nervous system, January 2005, Neprology division of Brigham and women's hospital, Boston, Massachusetts, www.nephrologyrounds.org.
3. Douglas IS, Schmidt GA, Hall JB. Acute on chronic respiratory failure. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH. (eds): Principles of Critical Care, *New York, Mc-Graw-Hill, 2005, pp 549.*
4. Corbridge T, Wood LDH. Restrictive disease of the respiratory system and the abdominal compartment syndrome. In: Schmidt GA, Hall JB, Wood LDH. (eds): Principles of Critical Care, *New York, Mc-Graw-Hill, 2005, pp 587.*
5. Adams RD, Victor M, Ropper A. Principles of Nephrology, *6th Edition, New-York, Mc-Graw-Hill 1997; 16.*
6. Calverley PMA. Control of breathing. In: Wouters EFM. (eds): Lung function testing, *Eur Respir Mon 2005; 31: 45-56.*
7. Adroque HJ, Madias NE. Disorders of water, electrolytes and acid-base.

8. Younes M. Mechanisms of ventilatory failure. *Current Pulmonology* 1993; 242-291.
9. Hughes JMB. Pulmonary gas exchange. In: *Eur Respir Mon* 2005; 31: 106-126.
10. Carverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 47): S26-S30.
11. Wagner PD, Rodriguez-Roisin R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 883-888.
12. 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, pp 417.

Αντιρρόπηση - Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα αναπνευστικής οξέωσης

Γεώργιος Φιλντίσης

*Επίκουρος Καθηγητής Εντατικολογίας & Υπερβαρικής Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΠΜΕΘ ΓΝΑ ΚΑΤ*

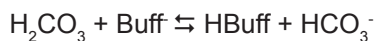
Δημήτριος Ζαχείλας

Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, ΠΜΕΘ ΓΝΑ ΚΑΤ

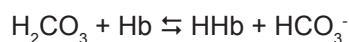
1. Αντιρρόπηση

Η αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) προκαλείται συνήθως από μείωση του κυψελιδικού αερισμού, με αποτέλεσμα την αύξηση του περιεχομένου του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) στο πλάσμα και συνεπώς και του ανθρακικού οξέος (H₂CO₃). Ο οργανισμός αν και διαθέτει αρκετούς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς για να αντιμετωπίσει τη μείωση του pH που προέρχεται από την αύξηση του CO₂, ιδιαίτερα την οξεία, δεν είναι το ίδιο καλά προετοιμασμένος όσο στη μεταβολική οξέωση (ΜΟ). Ο λόγος είναι ότι δεν υπάρχει ισχυρό εξωκυττάριο ρυθμιστικό σύστημα να αντιρροπήσει το CO₂, επειδή τα διττανθρακικά (HCO₃⁻) δεν μπορούν να εξουδετερώσουν το H₂CO₃.

Στην οξεία ΑΟ (οξεία αύξηση της PaCO₂), πριν την παρέμβαση της νεφρικής αντιρρόπησης, η αυξημένη παραγωγή H⁺ αντιρροπείται κατά 97% από τα κυτταρικά συστήματα, όπως η αιμοσφαιρίνη (Hb) και οι πρωτεΐνες. Η οξεία φάση αρχίζει σε 5-10 λεπτά από την αύξηση της PaCO₂ και ολοκληρώνεται σε 15 λεπτά. Μικρή μόνο ποσότητα H⁺ καταναλώνεται από τον μεταβολισμό του γαλακτικού οξέος.



Αρχικά ενεργοποιούνται τα ρυθμιστικά διαλύματα των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και των ανόργανων φωσφορικών. Το σημαντικότερο όμως ρυθμιστικό σύστημα αποτελεί η Hb, της οποίας η αναχθείσα μορφή (HHb) συνδέεται με υδρογονοκατιόντα (H⁺). Περίπου το 10% του CO₂ συνδέεται με την Hb για να σχηματίσει καρβαμυλαιμοσφαιρίνη (HbCO₂).



Η οξυαιμοσφαιρίνη (HbO₂) είναι περισσότερο οξύ (pK=6,7) από την αναχθείσα (HHb) (pK=6,9). Το γεγονός αυτό επιτρέπει στην Hb να απορροφά περίπου 0,7 mmol H⁺ για κάθε 1 mmol O₂ που αποδεσμεύεται, χωρίς να προκαλείται μεταβολή του pH. Τα H⁺ προέρχονται από το CO₂ του μεταβολισμού, η αυξημένη συγκέντρωση του οποίου στους ιστούς (PCO₂=6 mmHg), διευκολύνει την αποδέσμευση O₂ από την HbO₂ και την πρόσληψη H⁺ (φαινόμενο Bohr). Το CO₂ διαχέεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπου με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης (KA), διασπάται σε H⁺ και HCO₃⁻ σύμφωνα με την εξίσωση:



Τα H⁺ δεσμεύονται από την αναχθείσα Hb, ενώ τα HCO₃⁻ εξέρχονται των ερυθρών αιμοσφαιρίων αντικαθιστάμενα από τα Cl⁻ (Cl⁻ shift) για λόγους ηλεκτρικής ουδετερότητας. Οι κυτταρικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί προκαλούν μικρή μόνο αύξηση των κυκλοφορούντων HCO₃⁻ στο πλάσμα (1 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO₂ και μέχρι τα 80-90 mmHg) και σημαντική μείωση του pH κατά 0,08 (μέγιστη τιμή HCO₃⁻=28-30 mEq/L).

Η οξεοβασική εικόνα είναι διαφορετική στη χρόνια υπερκαπνία λόγω της νεφρικής αντιρρόπησης. Η επιμένουσα υπερκαπνία διεγείρει τη νεφρική αποβολή H⁺ και την παραγωγή και κατακράτηση HCO₃⁻, τα οποία προσθέτει στο εξωκυττάριο υγρό. Αναλυτικότερα, η νεφρική αντιρρόπηση συνίσταται σε αυξημένη απέκκριση H⁺ υπό μορφή NH₄Cl, αποβολή ούρων με αυξημένη οξύτητα και κατακράτηση HCO₃⁻ με αντίστοιχη αποβολή Cl⁻. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε αύξηση των HCO₃⁻ κατά 3,5-4 mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO₂ και μικρή μόνο μείωση του pH κατά 0,03 (μέγιστη τιμή HCO₃⁻=45 mEq/L).

Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση των HCO₃⁻ στο πλάσμα (αλκαλική παρακαταθήκη), προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως δεσμευτικά των H⁺. Ο βαθμός αύξησης των HCO₃⁻ καθορίζεται κατά κύριο λόγο από την αύξηση της νεφρικής αποβολής H⁺. Η τελευταία ευοδώνεται από τη μείωση του pH στα σωληναριακά κύτταρα και την εξωκυττάρια οξυαιμία. Η νεφρική αντιρρόπηση αρχίζει σε 1-2 ώρες, αλλά γίνεται κλινικά εμφανής σε 6-12 ώρες και φτάνει σε ισορροπία μετά 3-5 24ωρα.

Στη χρόνια ΑΟ, η PaCO₂ του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) μεταβάλλεται γρήγορα

για να εξισωθεί μ' αυτή του πλάσματος. Οι χημειούποδοχείς του εγκεφαλικού στελέχους και των καρωτιδικών σωματίων αντιλαμβάνονται άμεσα κάθε αλλαγή της συγκέντρωσης του CO_2 και προκαλούν, όταν αυτό είναι εφικτό, αύξηση του κατά λεπτόν αερισμού, προκειμένου να αποβληθεί η περίσσεια CO_2 και να επιστρέψει το pH στα φυσιολογικά όρια. Η υπερκαπνία που επιμένει για αρκετές ώρες επάγει την αύξηση των HCO_3^- στο ΕΝΥ, που φτάνει τη μέγιστη τιμή της σε 24 ώρες και αποκαθιστά μερικώς την τιμή του pH. Ο αντιρροπιστικός αυτός μηχανισμός εξασθενεί όταν η υπερκαπνία παραμένει για αρκετές ημέρες.

Επί οξείας εγκατάστασης ΑΟ, παρατηρείται μικρή μόνο αύξηση της εξωκυττάριας συγκέντρωσης του K^+ και των φωσφορικών (PO_4^{--}) ενώ στη φάση αποκατάστασης της χρόνιας ΑΟ μπορεί να παρουσιαστεί μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) λόγω υποχλωραιμίας και υποκαλιαιμίας, εξ αιτίας μη επαρκούς αντικατάστασης των ηλεκτρολυτών .

2. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της ΑΟ χαρακτηρίζεται από πολλές εκδηλώσεις που οφείλονται στην υποκείμενη νόσο που προκάλεσε την οξέωση, στην ίδια την υπερκαπνία και στη συνοδό υποξαιμία. Η ποικιλία και η ένταση των εκδηλώσεων εξαρτάται από τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου και την ταχύτητα εγκατάστασης της υπερκαπνίας. Ο τρόπος με τον οποίο δρα η υπερκαπνία, ιδιαίτερα όταν είναι οξεία, περιλαμβάνει ορισμένους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων, διέγερση της αναπνοής διαμέσου των κεντρικών και περιφερικών υποδοχέων, διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), επί εκσεσημασμένης και οξείας μεταβολής της PaCO_2 .

Η υπερκαπνία, ιδιαίτερα η οξεία, προκαλεί συμπτώματα από το νευρικό σύστημα που εκδηλώνονται ως άγχος, αποπροσανατολισμός, σύγχυση, λήθαργος, τρόμος και πιο σπάνια ως μυοκλονίες. Η οξεία αύξηση της $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ προκαλεί σύγχυση και κεφαλαλγία. Αύξηση μεγαλύτερη από 70 mmHg προκαλεί αυξημένη πίεση του ΕΝΥ, υπερκαπνική εγκεφαλοπάθεια ή νάρκωση από CO_2 που εκδηλώνεται με υπνηλία, νωθρότητα, καταστολή και κώμα. Σε μετρίου βαθμού υπερκαπνία μπορεί να

παρατηρηθούν αυξημένα εν τω βάθει τενόντια αντανάκλαστικά τα οποία μειώνονται ή καταργούνται σε βαριά υπερκαπνία. Η υπερκαπνία μπορεί να υποδυθεί εικόνα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ψευδοόγκου του εγκεφάλου ή και οργανικού ψυχοσυνδρόμου. Από τα μάτια μπορεί να υπάρχει οίδημα οπτικής θηλής. Θερμό και υγρό δέρμα αποτελούν τις κύριες εκδηλώσεις της ΑΟ κατά την δερματολογική εξέταση.

Από το καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να εμφανιστούν ταχυκαρδία και υπόταση. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, με αποτέλεσμα ταχυκαρδία, αύξηση του κατά λεπτό όγκου αίματος και μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (υπερδυναμική κατάσταση). Η εμφάνιση υπερκοιλιακών αρρυθμιών αποτελεί σημείο εκσεσημασμένης ΑΟ και αποδίδεται περισσότερο στη συνοδό υποξυγοναιμία και τις διαταραχές των ηλεκτρολυτών, παρά στην ίδια την υπερκαπνία.

Στην οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια συνήθως υπάρχει αύξηση του έργου της αναπνοής. Συνήθεις εκδηλώσεις από το αναπνευστικό είναι η ταχύπνοια, η δύσπνοια, η εργώδης αναπνοή με χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, η αύξηση του βάθους της αναπνοής καθώς και ευρήματα που υποδηλώνουν νόσο του αναπνευστικού, όπως οι μουσικοί ή μη μουσικοί ήχοι κατά την ακρόαση του θώρακα, η παρουσία συριγμού (wheezing), η μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος κ.ά. Όλα τα παραπάνω σημεία μπορεί να λείπουν επί νόσου του ΚΝΣ ή συστηματικής νόσου των περιφερικών νευρώνων.

Στη χρόνια ΑΟ, οι εκδηλώσεις της υπερκαπνίας είναι πολύ λιγότερες και ηπιότερες σε σχέση με την οξεία. Ο λόγος είναι ότι έχει δοθεί ο απαραίτητος χρόνος στον οργανισμό να αντιρροπήσει την οξυαιμία και να προσαρμοστεί στην υπερκαπνία. Οι ασθενείς ανέχονται συνήθως ακόμη και πολύ υψηλές τιμές PaCO_2 αν δεν υπάρχει βαριά υποξαιμία ή δεν συμβεί ρήξη της αντιρρόπησης με οξεία επιδείνωση της υπερκαπνίας (οξεία επί χρόνιας). Οι χρόνιοι υπερκαπνικοί ασθενείς έχουν συνήθως εμφυσηματικό θώρακα, χρόνιο παραγωγικό βήχα, πληκτροδακτυλία, πολυερυθραιμία και εκδηλώσεις πνευμονικής καρδιάς, όπως κυάνωση, αρρυθμίες και οιδήματα. Αναφέρονται ως ιδιαίτερες καταστάσεις η νάρκωση από CO_2 , σε ασθενείς που χορηγείται O_2 περισσότερο απ' όσο χρειάζεται και το υπνοαπνοϊκό σύνδρομο, διότι χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής κατά την αντιμετώπισή τους.

3. Εργαστηριακά ευρήματα

Τα αέρια αίματος αποτελούν τη διαγνωστική εξέταση εκλογής για την διερεύνηση της ΑΟ. Η συγκέντρωση των HCO_3^- βοηθά στην διαφοροδιάγνωση της οξείας από την χρόνια υπερκαπνία. Εάν το $\text{pH} > 7,45$ τότε η υπερκαπνία μάλλον είναι αντιρροπιστική στη ΜΑ. Σ' ότι αφορά στην οξεία ΑΟ, τα HCO_3^- αυξάνονται κατά 1 mEq/L και το pH μειώνεται κατά 0,08 για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 . Στη χρόνια ΑΟ, τα HCO_3^- ισούνται με 24 ± 4 mEq/L και το pH μειώνεται κατά 0,03 για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 .

Πρέπει να πραγματοποιείται τοξικολογική ανάλυση επί λήψεως ή υποψίας χρήσεως φαρμάκων ή ναρκωτικών ουσιών (οπιούχα, βενζοδιαζεπίνες, αλκοόλ, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά). Η παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών είναι επιβεβλημένη ειδικά όταν συνυπάρχει μυϊκή αδυναμία (υποκαλιαιμία, υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία, υπομαγνησταιμία). Στην οξεία ΑΟ, υπάρχει υπερκαλιαιμία, λόγω εξόδου K^+ από τα κύτταρα σε ανταλλαγή με H^+ , ελαφρά υπερνατριαιμία και υποχλωραιμία, καθώς και υπερφωσφαταιμία, λόγω μείωσης του ρυθμού γλυκόλυσης, αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και λευκοκυττάρωση. Στη χρόνια ΑΟ, υπάρχει συνήθως υποχλωραιμία λόγω απώλειας Cl^- από τους νεφρούς σε ανταλλαγή με HCO_3^- .

Ο απεικονιστικός έλεγχος με απλή ακτινογραφία θώρακα μπορεί να αναδείξει την παρουσία πνευμονικής νόσου, που μπορεί να χρειαστεί διερεύνηση με αξονική τομογραφία, ενώ η ψηφιακή αγγειογραφία δύναται να αποκλείσει την παρουσία πνευμονικών εμβόλων. Η αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου βοηθούν στη διερεύνηση της οξέωσης όταν υπάρχουν ενδείξεις ενδοκράνιας υπέρτασης. Ειδικότερες διαγνωστικές εξετάσεις αποτελούν οι πνευμονικές δοκιμασίες και η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου προς την κατεύθυνση περιοριστικών ή αποφρακτικών συνδρόμων, καθώς και την πιθανότητα παρουσίας συνδρόμου άπνοιας κεντρικού ή αποφρακτικού τύπου. Το ηλεκτρομυογράφημα θα αναδείξει την παρουσία νευρομυϊκής νόσου, η οποία μπορεί να προκαλεί ΑΟ.

4. Βιβλιογραφία

1. ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
2. Brian JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anaesthesiology* 1998; 88(5): 1365-1386.
3. Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. *Respir Care* 2001; 46(4): 366-383.
4. Goldstein B, Shannon DC, Todres ID. Supercarbia in children: clinical course and outcome. *Crit Care Med* 1990; 18(2): 166-168.
5. Laffey JG, O'Croinin D, McLoughlin P, Kavanagh BP. Permissive hypercapnia-role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med* 2004; 30(3): 347-356.
6. Low JM, Gin T, Lee TW, Fung K. Effect of respiratory acidosis and alkalosis on plasma catecholamine concentrations in anaesthetized man. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84(1): 69-72.
7. Makhoul IR, Bar-Joseph G, Blazer S, et al. Intratracheal pulmonary ventilation in premature infants and children with intractable hypercapnia. *ASAIO J* 1998; 44(1): 82-88.
8. Μαυροματίδης Κ. Αναπνευστική οξέωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *University Studio Press*, 2^η έκδοση, *Θεσσαλονίκη* 2006: 565-589.

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Πρόληψη - Θεραπεία αναπνευστικής οξέωσης

Ματθαίος Κ. Τσαγκούριος

Αναισθησιολόγος – Εντατικολόγος, Επιμελητής Α' Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

1. Διάγνωση

Το ιστορικό του ασθενή είναι δυνατό σε ορισμένες περιπτώσεις να συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση της αναπνευστικής οξέωσης (ΑΟ). Είναι κλασικό το παράδειγμα νεαρών, κατά τα άλλα υγιών ατόμων, τα οποία διακομίζονται σε κωματώδη κατάσταση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) και για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις ή πληροφορίες για πιθανή πρόσφατη χρήση τοξικών ουσιών. Στους ασθενείς αυτούς είναι δυνατό να ανεβρεθεί βαριά ΑΟ, με προεξάρχουσα την εκσεσημασμένη υπερκαπνία και τις ιδιαίτερα χαμηλές τιμές pH στο αρτηριακό αίμα, ενώ η PaO_2 είναι χαρακτηριστικά χαμηλή ($<60 \text{ mmHg}$, $\text{F}_i\text{O}_2 = 0,21$). Στο τυπικό αυτό παράδειγμα *οξείας ΑΟ λόγω κεντρικού υποαερισμού* (μετά λήψη τοξικών ουσιών με βαριά κατασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα-ΚΝΣ), θα πρέπει τα HCO_3^- του πλάσματος να μην ανευρίσκονται αυξημένα πάνω από 5 mEq/L από τα φυσιολογικά επίπεδα, ακόμη και επί ανευρέσεως ιδιαίτερα υψηλών τιμών PaCO_2 . Ως μνημονικός κανόνας χρησιμοποιείται ευρέως ο εξής:

- Στην *αμιγή οξεία ΑΟ* (χωρίς δηλαδή άλλες συνοδές παθολογίες), για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg , τα HCO_3^- ανευρίσκονται αυξημένα μόλις κατά 1 mEq/L .
- Στην *αμιγή χρόνια ΑΟ* (χωρίς δηλαδή άλλες συνοδές παθολογίες ή οξεία επιδείνωση μιας χρόνιας «σταθεροποιημένης» κατάστασης), τα HCO_3^- του πλάσματος αυξάνονται κατά 4 περίπου mEq/L για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg .

Ενώ στην οξεία ΑΟ μπορεί να ανεβρεθούν ιδιαίτερα χαμηλές τιμές pH (ακόμη και $<7,0$), στην περίπτωση της χρόνιας ΑΟ το pH μειώνεται κατά 0,05 για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg. Όταν όμως δοθεί χρόνος ώστε να αναπτυχθεί η μέγιστη δυνατή νεφρική αντιρρόπηση, η ελάττωση του pH είναι 0,03 για κάθε 10 mmHg αύξησης της PaCO_2 πάνω από τη φυσιολογική τιμή των 40 mmHg.

2. Διαφορική διάγνωση

Αυξημένη PaCO_2 ανευρίσκεται εκτός από την τυπική ΑΟ και σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς μεταβολικής αλκάλωσης (ΜΑ) με αντιρροπιστική ΑΟ. Στην περίπτωση όμως αυτή η PaCO_2 ποτέ δεν ξεπερνά τα 55-60 mmHg.

Όπως έχει προαναφερθεί, στην αμιγή οξεία ΑΟ τα HCO_3^- του πλάσματος σπάνια ανέρχονται σε τιμές $>28\text{-}30 \text{ mEq/L}$.

3. Πρόληψη - Θεραπεία

3.1. Βασικές αρχές

Έχει βρεθεί ότι η παρουσία υπερκαπνίας κατά τη διάρκεια ενός οξέος επεισοδίου αναπνευστικής ανεπάρκειας συνοδεύεται από σημαντικά υψηλότερη θνητότητα, τόσο όσον αφορά στο αρχικό επεισόδιο, όσο και ένα έτος μετά το επεισόδιο αυτό. Συσχέτιση επίσης αναφέρεται ανάμεσα σε αυξημένη θνητότητα και τιμές $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ κατά την εισαγωγή των ασθενών αυτών στη ΜΕΘ.

Στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική νόσο είναι σημαντική η αντιμετώπιση όλων εκείνων των προδιαθεσικών καταστάσεων, που θα μπορούσαν να συμβάλλουν ενεργά στην ανάπτυξη ή επιδείνωση μιας ΑΟ.

Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού καθώς και τυχόν συνυπάρχοντος πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με μικτή καρδιοαναπνευστική παθολογία είναι ιδιαίτερα σημαντική.

Η ΑΟ σ' ένα όχι αμελητέο ποσοστό ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια-ΧΑΠ έχει επιδεινωθεί από λήψη κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ. Συνήθης πρακτική είναι να δίδεται χρόνος για αυτόματη ανάνηψη (αν η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει). Σε περίπτωση λήψης οπιοειδούς αναλγητικού θα μπορούσε να δοκιμαστεί ως αντίδοτο η ναλοξόνη, με στόχο την ταχεία αναστροφή του κυψελιδικού υποαερισμού. Σε περιπτώσεις λήψης βενζοδιαζεπινών μπορεί να δοκιμαστεί ως αντίδοτο η φλουμαζενίλη. Χρειάζεται ωστόσο γνώση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής, όχι μόνο των «υπεύθυνων» για την επιδείνωση κατασταλτικών φαρμάκων, αλλά και των αντίδοτων. Ο εφησυχασμός από ένα προσωρινό θεαματικό αποτέλεσμα «αναστροφής» μπορεί να αποβεί καταστροφικός.

Σπάνια υπάρχουν δυσκολίες στην επαρκή οξυγόνωση των ασθενών με ΧΑΠ και χρόνια (αντιρροπούμενη) ΑΟ. Ο μεγάλος κίνδυνος κατά την οξυγονοθεραπεία στους ασθενείς αυτούς είναι συνήθως η κατακράτηση CO_2 και η περαιτέρω επιδείνωση της οξέωσης. Αυτό πρακτικά συμβαίνει μόνον όταν η συγκέντρωση του εισπνεόμενου O_2 υπερβαίνει το 30%. Η χορήγηση O_2 με μάσκα Ventouri ή με ρινικούς καθετήρες αποτελεί ασφαλή μέθοδο χορήγησης ελεγχόμενης συγκέντρωσης O_2 . Αν και η συγκέντρωση του χορηγούμενου O_2 ελέγχεται δυσκολότερα όταν χρησιμοποιούνται ρινικοί καθετήρες, εν τούτοις υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να τους ανεχθεί ακόμη κι ένας μη συνεργάσιμος ασθενής. Η νοσηλευτική φροντίδα θα πρέπει να διασφαλίζει την επαρκή οξυγονοθεραπεία χωρίς την επιδείνωση της κατακράτησης CO_2 .

Η επηρεασμένη μηχανική του πνεύμονα, ειδικά σε ασθενείς με ΧΑΠ, αποτελεί έναν από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εξηγούν την οξεία επιδείνωση μιας χρονίως αντιρροπούμενης ΑΟ. Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων και κορτικοστεροειδών, καθώς και στην παροχέτευση πυκνόρρευστων εκκρίσεων.

3.2. Επεμβατικός μηχανικός αερισμός

Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού με θετικές πιέσεις διαμέσου ενδοτραχειακού σωλήνα αποτελεί την κλασική και πλέον καθιερωμένη τεχνική θεραπείας των ασθενών με βαριά οξεία ΑΟ.

Οι αντικειμενικοί στόχοι του μηχανικού αερισμού είναι:

- Η αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
- Η αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας και η βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων
- Η αντιμετώπιση της οξείας ΑΟ
- Η ελάττωση του έργου της αναπνοής, η αντιμετώπιση της κόπωσης των αναπνευστικών μυών και η μείωση του κόστους της αναπνοής σε O_2
- Η πρόληψη και θεραπεία των ατελεκτασιών
- Η συμμετοχή στη θεραπεία της υποκείμενης αναπνευστικής νόσου.

Αυτή η ευρύτατα αποδεκτή, διαδεδομένη και συχνά «σωτήρια» παρέμβαση δεν παύει να συνοδεύεται και από επιπλοκές, που είτε σχετίζονται με τη διαδικασία διασωλήνωσης της τραχείας, είτε με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator-Induced Lung Injury-VILI, Ventilator-Induced Diaphragmatic Injury-VIDI κ.ά), είτε με τη διαδικασία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα.

Η παρατεταμένη προσπάθεια για διασωλήνωση χωρίς επαρκή αερισμό των πνευμόνων, μπορεί να προκαλέσει γαστρική διάταση, βαριά υποξυγοναιμία, υποξική βλάβη του εγκεφάλου, επιδείνωση της ΑΟ, καρδιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανακοπή κ.ά. Η ατυχηματική τοποθέτηση του τραχειοσωλήνα στον οισοφάγο, η ετερόπλευρη διασωλήνωση (συνήθως του δεξιού πνεύμονα), η μηχανική δυσλειτουργία του τραχειοσωλήνα (κάμψη, έμφραξη από βύσματα βλέννας ή πρήγματα αίματος), οι διαρροές γύρω από τον αεροθάλαμο του τραχειοσωλήνα (cuff), οι τραυματικές ή/και ισχαιμικού τύπου βλάβες στο λάρυγγα και στην τραχεία, η ατυχηματική αποδιασωλήνωση είναι μερικές από τις επιπλοκές που γενικά συνοδεύονται από αυξημένη θνησιμότητα ή και θνητότητα.

Οι ασθενείς με οξεία επί χρόνιας ΑΟ συχνά εμφανίζουν κόπωση των αναπνευστικών μυών, επιπρόλαιη αναπνοή και σημαντική κατακράτηση CO₂. Ο αναπνευστήρας στην περίπτωση αυτή υποκαθιστά εν όλω ή εν μέρει τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών, βελτιώνει την οξυγόνωση, ενώ παράλληλα δίδεται χρόνος για τη σταδιακή λειτουργία των ενδογενών μηχανισμών αντιρρόπησης του οργανισμού.

Θα πρέπει στο σημείο αυτό να επισημανθεί η ιδιαίτερη προσοχή που πρέπει να δίδεται στις αρχικές ρυθμίσεις του αναπνευστήρα, ώστε να μην προκύψουν ιατρογενείς διαταραχές του τύπου της οξείας αναπνευστικής αλκάλωσης σε ασθενή που λίγο πριν τη διασωλήνωση παρουσίαζε οξεία ΑΟ σε έδαφος χρόνιας αντιρροπούμενης. Η ταχεία (εντός λεπτών από την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού) ελάττωση της PaCO₂ στους χρόνιους υπερκαπνικούς ασθενείς (και μάλιστα μέχρι τα όρια της υποκαπνίας), πέρα από τις επιπλοκές που αφορούν στην οξεία ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, αναδεικνύει, τόσο την άγνοια βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όσο και την πλήρη έλλειψη σεβασμού στους ενδογενείς μηχανισμούς αντιρρόπησης.

Μετά τη διασωλήνωση της τραχείας και την εφαρμογή μηχανικού αερισμού, οι ασθενείς με ΧΑΠ και υπερκαπνικό κώμα (επομένως και αδυναμία προστασίας του αεραγωγού) μπορούν να αντιμετωπιστούν με μεγαλύτερη ασφάλεια, ενώ η διαδικασία απομάκρυνσης των εκκρίσεων (με βρογχοαναρροφήσεις) γίνεται ευχερέστερη.

Είναι γνωστό ότι στην οξεία φάση επιδείνωσης μιας χρονίως σταθεροποιημένης περίπτωσης ασθενούς με ΧΑΠ, καθίσταται συχνά προβληματική η ορθή λήψη της αγωγής με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά-κορτικοειδή. Στην πλέον κρίσιμη λοιπόν φάση, όπου οι ισορροπίες είναι ιδιαίτερα λεπτές, υπάρχει, λόγω της ίδιας της επιδείνωσης της νόσου πρακτική δυσκολία λήψης των μέγιστων συνιστώμενων δόσεων αγωγής με εισπνεόμενους φαρμακευτικούς παράγοντες.

Μετά τη διασωλήνωση της τραχείας δίδεται η ευκαιρία για σημαντικά καλύτερο έλεγχο και τιτλοποίηση της χορηγούμενης αγωγής με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά ή κορτικοειδή, καθώς οι τεχνικές χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς έχουν βελτιωθεί σημαντικά.

3.3. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (Non Invasive Mechanical Ventilation-NIMV)

Ο NIMV αποτελεί πλέον ευρέως αποδεκτή μέθοδο αποφυγής της διασωλήνωσης καθώς και των επιπλοκών που σχετίζονται με την εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Ο NIMV δεν παρεμποδίζει τους ενδογενείς μηχανισμούς άμυνας των αεραγωγών, την ομιλία ή την κατάποση, ενώ δίνει τη δυνατότητα για περισσότερη ευκολία στην εφαρμογή και στην απόσυρση της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Η επιτυχία ή μη της εφαρμογής NIMV εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, όπως τον τύπο της αναπνευστικής ανεπάρκειας (υποξυγοναιμική ή υπερκαπνική), την υποκείμενη νόσο, τη χρονική στιγμή εφαρμογής, την εμπειρία της ομάδας, τη συνέχιση της υποστήριξης και μετά την έξοδο από το νοσοκομείο κ.ά.

Οι ασθενείς που ωφελούνται περισσότερο από την εφαρμογή NIMV είναι αυτοί με οξεία ΑΟ που οφείλεται σε επεισόδιο έξαρσης ΧΑΠ. Θα πρέπει να τονιστεί ότι στις περιπτώσεις κατά τις οποίες έχει εγκατασταθεί οξεία υπερκαπνικού τύπου αναπνευστική ανεπάρκεια, η κλασική συντηρητική αντιμετώπιση αποτυγχάνει στο να ελέγξει την περαιτέρω εκτροπή της κατάστασης σε ποσοστό που κυμαίνεται από 27-74%. Κατά την τελευταία 10ετία πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη του NIMV στη θεραπευτική αγωγή συμβάλλει στην ανακούφιση από τη δύσπνοια, προκαλεί βελτίωση των ζωτικών λειτουργιών και της ανταλλαγής των αερίων, απομακρύνει το ενδεχόμενο ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, μειώνει τη θνητότητα και περιορίζει τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο.

Υπάρχουν ωστόσο αρκετά θέματα που χρήζουν προσοχής όσον αφορά στην εφαρμογή του NIMV. Λόγω της οξείας εισβολής της αναπνευστικής ανεπάρκειας, της ταχείας επιδείνωσης ή/και καθυστερήσεων στην εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής, υπάρχουν ασθενείς που επιδεινώνονται τόσο γρήγορα, ώστε η διασωλήνωση και η εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού να είναι αναπόφευκτες. Σε ασθενείς με βαριά παρόξυνση ΧΑΠ και ΑΟ, στους οποίους κρίνεται ότι θα απαιτηθεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η χρήση του NIMV στα πλέον προχωρημένα στάδια της νόσου μάλλον θα αποτύχει. Δοκιμαστική χρήση του NIMV πριν την προετοιμασία για διασωλήνωση δεν επιδεινώνει τον ασθενή, υπό την προϋπόθεση στενής παρακολούθησης (monitoring) στη ΜΕΘ και αποφυγής σημαντικών καθυστερήσεων στην απόφαση για διασωλήνωση

της τραχείας και εφαρμογής επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

Η χρήση του NIMV σε ασθενείς με βαριά υποξυγοναιμία ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) γενικά δεν ενδείκνυται και θα μπορούσε να συζητηθεί μόνο για αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς σε συνθήκες ΜΕΘ, με προσωπικό υψηλής εμπειρίας και εκπαίδευσης.

Στους βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με ΑΟ, στους οποίους η διασωλήνωση της τραχείας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο επιπλοκών, ο NIMV συμβάλλει σημαντικά στη μείωση των επιπλοκών, του ποσοστού διασωληνώσεων και της θνητότητας στη ΜΕΘ. Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στον επεμβατικό μηχανικό αερισμό, η απομάκρυνση των εκκρίσεων του τραχειοβρογχικού δένδρου αποτελεί συχνά σημαντικό πρόβλημα στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόζεται NIMV.

Οι διαταραχές του αερισμού και της ανταλλαγής αερίων που επισυμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι συχνά σοβαρές και ενίοτε θανατηφόρες. *Ο NIMV χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο στην αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο.* Η «ανάπαυση» των αναπνευστικών μυών, ο περιορισμός των επεισοδίων αφύπνισης και η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου αποτελούν μερικούς από τους μηχανισμούς με τους οποίους ο NIMV κατά τη διάρκεια της νύκτας προκαλεί βελτίωση των αερίων του αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Σε εξειδικευμένες περιπτώσεις ασθενών, οι οποίοι λόγω της φύσης της πρωτοπαθούς νόσου εμφανίζουν χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και εξ αυτής χρόνια ΑΟ είναι δυνατό να εφαρμοστεί κατ' οίκον μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. *Ο κατ' οίκον μηχανικός αερισμός (Home Ventilation)* μπορεί να εφαρμόζεται, είτε μέσω τραχειοστομίας, είτε ως NIMV. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες υπήρξε σημαντική αύξηση των «εξαρτημένων» από τον αναπνευστήρα κατ' οίκον μηχανικά αεριζόμενων ασθενών. Το ποσοστό των ασθενών στο οποίο απαιτείται συνεχής κατ' οίκον εφαρμογή μηχανικού αερισμού διαμέσου τραχειοστομίας είναι μικρό, ενώ το ποσοστό των ασθενών στους οποίους εφαρμόζεται διαλειπόντως NIMV διαμέσου μάσκας (προσώπου ή ρινικής) διαρκώς αυξάνει.

Ο κατ' οίκον μηχανικός αερισμός μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής ασθενών με χρόνια ΑΟ λόγω νόσων του θωρακικού τοιχώματος ή νευρομυικών νόσων. Σημαντική είναι επίσης η συνεισφορά του και στη βελτίωση της συμπτωματολογίας του νυκτερινού υποαερισμού.

Το σύνδρομο υποαερισμού σε παχυσαρκία (*Obesity Hypoventilation Syndrome-OHS*), χαρακτηρίζεται από την τριάδα: παχυσαρκία, χρόνια υπερκαπνία σε εγρήγορση και διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο.

Οι διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο στο OHS αφορούν:

- Στις αποφρακτικού τύπου άπνοιες και υπόπνοιες
- Στον αποφρακτικού τύπου υποαερισμό, που σχετίζεται με αυξημένες αντιστάσεις του ανώτερου αεραγωγού
- Στον κεντρικό υποαερισμό.

Οι ασθενείς με OHS έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής, αυξημένο κόστος νοσηλείας, αυξημένο κίνδυνο πνευμονικής υπέρτασης και πρόωγη θνητότητα όταν συγκριθούν με ευκαπνικούς παχύσαρκους ασθενείς με ή χωρίς σύνδρομο αποφρακτικών άπνοιών-υπόπνοιών στον ύπνο. Η συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς (*Continuous Positive Airway Pressure-CPAP*) και ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός με θετική πίεση στους αεραγωγούς σε δύο επίπεδα (*Bilevel Positive Airway Pressure-BiPAP*) αποτελούν σημαντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς αυτούς.

3.4. Διπτανθρακικά

Σε οξεία υπερκαπνική ΑΟ, υπήρξαν τάσεις χορήγησης HCO_3^- , ειδικά σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (*adult respiratory distress syndrome-ARDS*). Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η θεραπευτική αντιρρόπηση της ΑΟ επιτείνει τη βλάβη από επαναιμάτωση, ενώ η χορήγηση HCO_3^- στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ δε συνοδεύεται από αύξηση της απάντησης στις κατεχολαμίνες ή από κάποια επί μέρους αιμοδυναμική βελτίωση.

3.5. Ειδικές καταστάσεις

3.5.1. Επιτρεπτή υπερκαπνία (permissive hypercapnia)

Ο όρος *επιτρεπτή υπερκαπνία* αναφέρεται σε τεχνικές μηχανικού αερισμού στη ΜΕΘ κυρίως σε βαριές περιπτώσεις ARDS. Οι τεχνικές αυτές στοχεύουν στον περιορισμό της πρόκλησης βλάβης στον πνεύμονα από τον αναπνευστήρα και στις οποίες η υπερκαπνία (ενίοτε εκσεσημασμένη) γίνεται «ανεκτή» από τους θεράποντες ιατρούς. Με την πάροδο του χρόνου, λόγω νεφρικής αντιρρόπησης, η τιμή του pH αυξάνει. Ωστόσο, πρωταρχικός στόχος είναι η ελάττωση της βλάβης στον πνεύμονα, ενώ η υπερκαπνία αυτή καθ' εαυτή, ούτε επιθυμητή είναι, ούτε υπό οποιαδήποτε έννοια ευεργετική.

3.5.2. Εισαγωγή στη γενική αναισθησία

Η συνήθης αναισθησιολογική πρακτική δημιουργεί καθημερινά συνθήκες για δυνητική ανάπτυξη οξείας ΑΟ σ' όλους τους ασθενείς στους οποίους γίνεται εισαγωγή στη γενική αναισθησία. Η ενδοφλέβια χορήγηση ισχυρών κατασταλτικών φαρμάκων του ΚΝΣ (όπως πεντοθάλης), σε συνδυασμό με ναρκωτικά αναλγητικά (φεντανύλ) έχει ως αποτέλεσμα μέσα σε ελάχιστο χρονικό διάστημα ισχυρή κατασταλτική δράση στο αναπνευστικό κέντρο και *άπνοια κεντρικής αιτιολογίας*. Ακολουθεί η χορήγηση μη αποπολωτικού μυοχαλαρωτικού σε δόσεις που προκαλούν πλήρη παράλυση των σκελετικών μυών. Δημιουργείται επομένως, μέσα σε ελάχιστα λεπτά της ώρας, ένα μοναδικό μικτό «μοντέλο», που περιλαμβάνει κεντρικής αιτιολογίας άπνοια και πλήρη παράλυση των μυών της αναπνοής. Από τη στιγμή αυτή τα πάντα εξαρτώνται από τη δυνατότητα εξασφάλισης του αεραγωγού και υποκατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας (αερισμός με μάσκα, διασωλήνωση της τραχείας, μηχανικός αερισμός των πνευμόνων). Η επιστήμη της αναισθησιολογίας με λεπτή επιστημονική γνώση και τιτλοποίηση της χορήγησης εξαιρετικά επικίνδυνων φαρμάκων «αντιπαρέχεται» καθημερινά αυτό το εξαιρετικά επικίνδυνο για τον ασθενή στάδιο, δημιουργώντας απόλυτα ελεγχόμενες και ασφαλείς συνθήκες, με στόχο την επίτευξη αναισθησίας, για τη διεκπεραίωση απλών αλλά και εξαιρετικά περίπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων.

4. Βιβλιογραφία

1. Rose BD. Respiratory acidosis. In: Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders. Eds: Rose BD, *McGraw-Hill Inc, New York, 1994; pp 604-628.*
2. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *Δεύτερη Έκδοση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006, σελ. 583-590.*
3. Kregenow DA, Swenson ER. The lung and carbon dioxide: implications for permissive and therapeutic hypercapnia. *Eur Resp J 2002; 20: 6-11.*
4. Calverley PM. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J 2003; 22(Suppl 47): S26-S30.*
5. Simonds AK. Home ventilation. *Eur Respir J 2003; 22(Suppl 47): S38-S46.*
6. Hemmila MR, Napolitano LM. Severe respiratory failure: Advanced treatment options. *Crit Care Med 2006; 34(Suppl): S278-S290.*
7. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest 2006; 130: 1879-1886.*
8. Agusti AG, Carrera M, Barber F, Munoz A, Toghres B. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J 1999; 14: 934-939.*
9. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J 2002; 19: 712-721.*

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ IV

Αναπνευστική αλκάλωση

Προεδρείο: **Χ. Συργκάνης, Φ. Χριστίδου**

1. Αίτια - Αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης
Ε. Ντουνούση

2. Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα αναπνευστικής αλκάλωσης
Δ. Γεωργόπουλος

3. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Πρόληψη αναπνευστικής αλκάλωσης
Θ. Πλιακογιάννης

4. Θεραπεία αναπνευστικής αλκάλωσης
Ε. Μάνου

Σχόλια - Παραδείγματα
Γ. Φιλντίσης, Π. Πασαδάκης

Αίτια - Αντιρρόπηση αναπνευστικής αλκάλωσης

Ευαγγελία Ντουνούση

Νεφρολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

1. Εισαγωγή

Η αναπνευστική αλκάλωση (ΑΑ) αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) αφού εμφανίζεται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη και στους διαμένοντες σε μεγάλο υψόμετρο, αλλά είναι και η συχνότερη διαταραχή που παρατηρείται σε κριτικά πάσχοντες ασθενείς. Η νοσηρότητα και η θνητότητα των ασθενών με ΑΑ εξαρτάται από τη φύση της υποκείμενης νόσου και τη συνυπάρχουσα νοσηρότητα. Σημείο κλειδί στην προσέγγιση της ΑΑ είναι η έγκαιρη αναγνώριση της πιθανότητας η διαταραχή να οφείλεται σε σοβαρή παθολογική κατάσταση, η οποία σε καθυστερημένη διάγνωση και αντιμετώπιση μπορεί να αποβεί μοιραία για τη ζωή του ασθενή.

Η ΑΑ χαρακτηρίζεται από αύξηση του αρτηριακού pH (ή αντίστοιχα από μείωση της συγκέντρωσης των H^+), μείωση της μερικής πίεσης του CO_2 ($PaCO_2$) (υποκαπνία) και παράλληλη αντιρροπιστική μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του αίματος. Η αναπνευστική λειτουργία ευθύνεται για τη διατήρηση της $PaCO_2$ μέσα στα φυσιολογικά όρια προσαρμόζοντας τον κατά λεπτό αερισμό στο ρυθμό παραγωγής του CO_2 . Στην ΑΑ η πρωτοπαθής διαταραχή είναι η μείωση της $PaCO_2$, η οποία συμβαίνει όταν ο αποτελεσματικός κυψελιδικός αερισμός αυξηθεί (υπεραερισμός) σε επίπεδο μεγαλύτερο αυτού που απαιτείται για να απομακρυνθεί το παραγόμενο από το μεταβολισμό ημερήσιο φορτίο CO_2 . Έτσι, στην αμιγή ΑΑ το ολικό σωματικό CO_2 μειώνεται και η $PaCO_2$ μειώνεται και αυτή σε επίπεδα μικρότερα των 35 mmHg. Ήπια ΑΑ με υψηλότερη $PaCO_2$ μπορεί να συνυπάρχει σε ασθενείς με μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ), στους οποίους μία φυσιολογική $PaCO_2$ είναι παθολογικά χαμηλή, λαμβάνοντας υπόψη την πρωτοπαθή μεταβολική διαταραχή.

2. Αίτια

Η ΑΑ σχετίζεται μ' ένα μεγάλο αριθμό παθολογικών καταστάσεων. Τα κυριότερα αίτια της παρατίθενται στον ακόλουθο πίνακα:

-
1. Υποξαιμία (μέσω περιφερικών υποδοχέων)
 - Αυξημένο υψόμετρο (>3000-4000 m) ή μειωμένη μερική πίεση O_2 (PaO_2)
 - Διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης
 - Σοβαρή αναιμία
 - Αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια
 - Κυανωτική καρδιακή νόσος (right to left shunt)
 - Υπόταση, shock
 2. Διαταραχές ΚΝΣ (άμεση επίδραση στο αναπνευστικό κέντρο)
 - Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
 - Υπαραχνοειδής αιμορραγία
 - Όγκοι
 - Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
 - Λοιμώξεις (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα)
 - Αναπνοή Cheyne-Stokes (φάση υπέρπνοιας)
 3. Νοσήματα που περιορίζουν την αναπνευστική λειτουργία (μέσω ενδοπνευμονικών υποδοχέων)
 - Πνευμονία
 - Πνευμονική εμβολή
 - Άσθμα
 - Νοσήματα διάμεσου πνευμονικού ιστού (ίνωση)
 - Ασκίτης
 - Σκολίωση και δυσμορφίες θωρακικού τοιχώματος
 - Τρίτο τρίμηνο κύησης
 - Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS)
 4. Φάρμακα – Ορμόνες
 - Σαλκυλικά, ξανθίνες, νικοτίνη
 - Προγεστερόνη, κατεχολαμίνες, θυρεοειδικές
 5. Άμεση διέγερση αναπνευστικού κέντρου
 - Θερμοπληξία, υψηλός πυρετός
 - Σηψαιμία από gram (-) ή (+) βακτηρίδια
 - Ηπατική ανεπάρκεια
 - Ψυχογενής ή εκούσια αύξηση κυψελιδικού αερισμού (σύνδρομο Da Costa)
 - Διόρθωση μεταβολικής οξέωσης (μετα-μεταβολική οξέωση)
 - Μηχανικός αερισμός (ιατρογενής)
 6. Άλλα αίτια
 - Έντονη άσκηση
 - Περιτονίτιδα
 - Μεταστατικά νεοπλάσματα κοιλίας
 - Beri-Beri
-

Πίνακας: Αίτια αναπνευστικής αλκάλωσης

Φυσιολογικά ο κυψελιδικός αερισμός ρυθμίζεται από μηχανισμό ο οποίος στηρίζεται στην αρμονική λειτουργία ενός κυκλώματος που περιλαμβάνει:

- α) το αναπνευστικό κέντρο στον προμήκη
- β) τους κεντρικούς χημειούποδοχείς στον προμήκη
- γ) τους περιφερικούς χημειούποδοχείς στα καρωτιδικά και αορτικά σωματίδια
- δ) τους τασεούποδοχείς στο πνευμονικό παρέγχυμα και στις αεροφόρους οδούς.

Οι κεντρικοί χημειούποδοχείς διεγείρονται από αύξηση της PaCO_2 ή σε μεταβολική οξέωση (ΜΟ), οι οποίες διαταραχές φαίνεται ότι γίνονται αντιληπτές ως μείωση του pH του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) και του διαμέσου υγρού του προμήκη. Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς διεγείρονται πρωτοπαθώς από την υποξαιμία αν και συμμετέχουν στην οξειδωτική απάντηση. Έτσι, ο πρωτοπαθής υπεραερισμός της ΑΑ μπορεί να προκληθεί από υποξαιμία, μείωση του pH του ΕΝΥ ή από μη φυσιολογική διέγερση της αναπνοής (πνευμονική νόσος, διέγερση αναπνευστικού κέντρου).

Η υποξαιμία αποτελεί το συχνότερο μηχανισμό πρόκλησης πρωτοπαθούς υποκαπνίας. Αρχικά, ενεργοποιεί τους περιφερικούς χημειούποδοχείς με άμεση συνέπεια τον υπεραερισμό, την υποκαπνία και την ήπια αύξηση του αρτηριακού pH και του pH του ΕΝΥ. Η αλκάλωση αυτή του ΕΝΥ αναστέλλει το κέντρο της αναπνοής και μειώνει το βαθμό του υπεραερισμού. Για να συμβούν όσα προαναφέρθηκαν πρέπει η PaO_2 να μειωθεί σε επίπεδα κατώτερα των 50-60 mmHg ή η υποκαπνία να μην οφείλεται σε υποκείμενη πνευμονική νόσο. Στην τελευταία περίπτωση ο αερισμός αυξάνει ταχέως, όταν η PaO_2 μειωθεί σε τιμές μικρότερες των 70-80 mmHg.

Η εμμένουσα υποξαιμία μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερου βαθμού υπεραερισμό. Η αρχική μείωση της PaCO_2 προκαλεί στη συνέχεια αντιρροπιστική μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του πλάσματος (νεφρική αντιρρόπηση), η οποία τείνει να επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα το εξωκυττάριο pH. Το γεγονός αυτό αίρει μερικώς την αναστολή που ασκεί η αλκάλωση στην αναπνευστική λειτουργία και επιτρέπει έτσι μία εντονότερη απάντηση στην υποξαιμία.

Η ΑΑ αποτελεί συχνό εύρημα σε ποικίλα πνευμονικά νοσήματα συμπεριλαμβανομένης

της πνευμονίας, της πνευμονικής εμβολής και της διάμεσης πνευμονικής ίνωσης. Το πνευμονικό οίδημα μπορεί επίσης να εμφανίσει ΑΑ αν και συχνότερα επιπλέκεται με μεταβολική οξέωση (ΜΟ) ή αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) (κυψελιδικό πνευμονικό οίδημα). Παρά το γεγονός ότι ο υπεραερισμός στην πνευμονική νόσο μπορεί να οφείλεται μερικώς στην υποξαιμία, αρκετές φορές δεν διορθώνεται με τη χορήγηση O_2 . Αυτό υποδηλώνει ότι για τον υπεραερισμό πρέπει να ευθύνονται κι άλλοι παράγοντες και συγκεκριμένα κάποιοι ενδοπνευμονικοί τασεοϋποδοχείς, οι οποίοι ενεργοποιούνται στο διάμεσο οίδημα, στην ίνωση, στην εισπνοή ερεθιστικών ουσιών, στην τοπική φλεγμονώδη αντίδραση και στην πνευμονία και διεγείρουν με τη σειρά τους το κέντρο της αναπνοής.

Με τον ίδιο μηχανισμό (διέγερση τασεοϋποδοχέων), προκαλούν ΑΑ καταστάσεις που περιορίζουν την έκπτυξη του θωρακικού τοιχώματος. Ο ασκίτης και η σκολίωση της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης εμφανίζουν κάποιου βαθμού υπέρπνοια, η οποία είναι αντιδραστική στη μηχανική μείωση του κυψελιδικού αερισμού. Στην περίπτωση της προχωρημένης κύησης (3^ο τρίμηνο) όπου η $PaCO_2$ είναι περίπου 30 mmHg δύο είναι οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την υποκαπνία, η μηχανική πίεση που ασκεί η μήτρα στο διάφραγμα, με συνέπεια τη διέγερση των τασεοϋποδοχέων και η αυξημένη έκκριση προγεστερόνης που δρα διεγερτικά στο αναπνευστικό κέντρο.

Παθολογικές καταστάσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) συνοδεύονται κάποιες φορές από αναπνευστική αλκάλωση. Υποκαπνία μπορεί να συνοδεύει οξείες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Όγκοι της γέφυρας του εγκεφάλου επιπλέκονται με ΑΑ, όπου η τοπική παραγωγή γαλακτικού οξέος και η μείωση του pH του ΕΝΥ φαίνεται ότι ευθύνονται για την αύξηση του κυψελιδικού αερισμού. Στο σύνδρομο Cheyne-Stokes οι εναλλαγές υπεραερισμού – άπνοιας έχουν ως συνέπεια μεταβολές και στα επίπεδα της $PaCO_2$, η οποία αυξάνεται στη φάση της άπνοιας (συσσώρευση CO_2) για να μειωθεί στη συνέχεια στη φάση του υπεραερισμού.

Ο πρωτοπαθής υπεραερισμός λόγω διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου συναντάται σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις. Η συχνότερη αιτία είναι το άγχος που

μπορεί να λάβει μορφή ψυχοσωματικής διαταραχής και να οδηγήσει στο σύνδρομο υπεραερισμού ή σύνδρομο Da Costa. Τα άτομα αυτά έχοντας την ψευδαίσθηση της αναπνευστικής δυσχέρειας οδηγούνται σε υπεραερισμό και υποκαπνία, τα οποία επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο το άγχος, με συνέπεια να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος και να εμφανίζουν δραματική κλινική εικόνα με ποικίλα συμπτώματα (γενικά, νευρολογικά, ψυχιατρικά, καρδιαγγειακά, αναπνευστικά, μυοσκελετικά).

Η σηψαιμία από gram (-) βακτηρίδια θα πρέπει να τίθεται στη διαφορο-διαγνωστική σκέψη του γιατρού για κάθε ασθενή με ανεξήγητο υπεραερισμό και AA, η οποία προκαλείται διαμέσου ιστικής υποξίας και άμεσης διέγερσης των κεντρικών χημειοϋποδοχέων από τις βακτηριακές τοξίνες. Η AA αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή της OBI σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, στην οποία μέσω της συσσώρευσης της NH_3 και άλλων αμινών, διεγείρεται το ΚΝΣ και αυξάνεται ο κυψελιδικός αερισμός. Επίσης, η ταχεία διόρθωση της MO μπορεί να οδηγήσει σε AA στην περίπτωση που το pH του ENY εξακολουθεί να παραμένει οξεωτικό. Ο μηχανισμός είναι ο εξής: η χορήγηση NaHCO_3 αυξάνει τα επίπεδα των εξωκυττάρων HCO_3^- και του pH. Οι περιφερικοί χημειοϋποδοχείς αντιλαμβάνονται την αύξηση αυτή του pH με συνέπεια μείωση στον αντιρροπιστικό υπεραερισμό και ήπια αύξηση της PaCO_2 . Λόγω της ευκολότερης διέλευσης των HCO_3^- από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αλλά όχι του CO_2 , ο εγκέφαλος αρχικά αντιλαμβάνεται μόνο την υψηλότερη PaCO_2 με συνέπεια μία παράδοξη πτώση του pH του ENY, η οποία τείνει να παρατείνει την κατάσταση του κυψελιδικού υπεραερισμού.

Μεγάλες δόσεις σαλικυλικών μπορούν να προκαλέσουν AA διαμέσου διέγερσης των προμηκικών αναπνευστικών κέντρων. Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής οδηγεί συχνά σε AA, ειδικά όταν χρειάζεται αύξηση του κυψελιδικού αερισμού στην προσπάθεια καλύτερου ελέγχου της υπερκαπνίας ή της υποξαιμίας.

3. Αντιρρόπηση

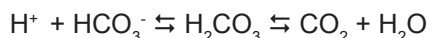
Όπως ήδη αναφέρθηκε στην ΑΑ η πρωτοπαθής διαταραχή είναι η μείωση της PaCO_2 , η οποία συμβαίνει όταν ο κυψελιδικός αερισμός αυξηθεί σε επίπεδο μεγαλύτερο αυτού που απαιτείται για την αποβολή του ημερήσιου φορτίου του CO_2 . Σύμφωνα με το νόμο δράσης των μαζών,

$$[\text{H}^+] = 24 \times \text{PaCO}_2 / [\text{HCO}_3^-]$$

η μείωση στην εξωκυτάρια συγκέντρωση των H^+ που προκαλείται από την υποκαπνία μπορεί να περιοριστεί με τη μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- . Πρόκειται για προστατευτικό μηχανισμό ο οποίος περιλαμβάνει δύο στάδια: α) την ταχεία εξουδετέρωση των HCO_3^- από τα ρυθμιστικά διαλύματα και β) τη μείωση της νεφρικής απέκκρισης οξέων. Ως αποτέλεσμα του διαφορετικού χρονικού διαστήματος που απαιτούν τα ρυθμιστικά διαλύματα και οι νεφροί να απαντήσουν στη διαταραχή, η πορεία της αντιρρόπησης είναι διαφορετική στην οξεία από ότι στη χρόνια ΑΑ.

3.1. Οξεία αναπνευστική αλκάλωση

Σε χρονικό διάστημα 10 λεπτών από την εμφάνιση της οξείας ΑΑ (διάρκειας μέχρι 6 ώρες), H^+ μετακινούνται από τα κύτταρα προς τον εξωκυττάριο χώρο, όπου συνδέονται με HCO_3^- κατά την ακόλουθη αντίδραση, με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- στο πλάσμα:



Τα H^+ που εξέρχονται από τα κύτταρα προέρχονται από τα ρυθμιστικά διαλύματα των λευκωμάτων, των φωσφορικών, της Hb και σε μικρότερο ποσοστό από τα γαλακτικά των κυττάρων. Σε τιμή pH αίματος 7,6 ενεργοποιείται το γλυκολυτικό ένζυμο φωσφοροφρουκτοκινάση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα την παραγωγή γαλακτικού οξέος από τα ερυθρά. Το ποσοστό συμμετοχής του μηχανισμού παραγωγής γαλακτικού οξέος στη μείωση των HCO_3^- ποικίλλει σύμφωνα με τους ερευνητές από 35%

έως αρκετά μικρότερο. Η μείωση των HCO_3^- οφείλεται και στην έξοδο Cl^- από τα κύτταρα με ανταλλαγή HCO_3^- καθώς και στην έξοδο Na^+ κατά την είσοδο H^+ . Έτσι, η μέτρια μείωση των HCO_3^- που συμβαίνει στη οξεία ΑΑ εξισορροπείται από την αύξηση των Cl^- , των γαλακτικών και των μη μετρήσιμων ανιόντων στον ορό. Τελικά, η πυκνότητα των HCO_3^- του πλάσματος μειώνεται κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO_2 κατά 10 mmHg κάτω από τα 40 mmHg (κατώτερα επίπεδα $\text{PaCO}_2=18-20$ mmHg, όριο αντιρρόπησης $\text{HCO}_3^-=12-20$ mEq/L) (λ.χ. αν η PaCO_2 μειωθεί στα 20 mmHg, η πυκνότητα των HCO_3^- θα μειωθεί στα 20 mEq/L και το pH του αίματος θα γίνει 7,63).

3.2. Χρόνια αναπνευστική αλκάλωση

Στη χρόνια ΑΑ (διάρκεια μεγαλύτερη από 8 ώρες) παρατηρείται μείωση της νεφρικής έκκρισης H^+ (με ταυτόχρονη μείωση της σύνθεσης των HCO_3^-), με αποτέλεσμα αύξηση της απώλειας των HCO_3^- και μείωση της πυκνότητάς τους στο αίμα. Παρά την ύπαρξη χαμηλής πυκνότητάς HCO_3^- στο αίμα, μεγαλύτερες ποσότητες φθάνουν στα άπω σωληνάρια, όπου λόγω της περιορισμένης δυνατότητας έκκρισης H^+ δεν είναι δυνατή η επαναρρόφηση όλης της διηθούμενης ποσότητας HCO_3^- , με συνέπεια την αυξημένη αποβολή στα ούρα. Δημιουργείται, λοιπόν, ένα νέο σταθερό επίπεδο αναλογίας CO_2 και HCO_3^- με χαρακτηριστική την πτώση των HCO_3^- κατά 5 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO_2 κατά 10 mmHg (κατώτερα επίπεδα $\text{PaCO}_2=15$ mmHg, όριο αντιρρόπησης $\text{HCO}_3^-=12-20$ mEq/L) (λ.χ. αν η PaCO_2 μειωθεί στα 20 mmHg, η πυκνότητα των HCO_3^- θα μειωθεί στα 14 mEq/L και το pH του αίματος θα γίνει 7,47).

Η μείωση της νεφρική έκκρισης H^+ αρχίζει μέσα σε 24 ώρες και εκδηλώνεται με απώλεια HCO_3^- στα ούρα και αποβολή των φωσφορικών ως μονόξινά άλατα (μείωση της τιτλοποιήσιμης οξύτητας) καθώς και με μειωμένη έκκριση NH_4^+ . Η επίδραση των μεταβολών αυτών στα επίπεδα των HCO_3^- του αίματος γίνεται αντιληπτή μετά από αρκετές ώρες και ολοκληρώνεται μέσα σε 36-72 ώρες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρόνια ΑΑ είναι η μοναδική οξεοβασική διαταραχή στην οποία η αντιρρόπηση μπορεί να

επαναφέρει στο φυσιολογικό την τιμή του pH του αίματος.

Η αναμενόμενη μεταβολή του pH του αίματος στην ΑΑ μπορεί να υπολογιστεί από τις ακόλουθες εξισώσεις:

Οξεία ΑΑ: Μεταβολή pH = $0,008 \times (40 - \text{PaCO}_2)$

Χρόνια ΑΑ: Μεταβολή pH = $0,017 \times (40 - \text{PaCO}_2)$

4. Βιβλιογραφία

1. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life threatening acid-base disorders (Part II). *N Engl J Med* 1998; 338: 26-34.
2. Foster GT, Varizi ND, Sassoon CSH. Respiratory alkalosis. *Respir Care* 2001; 46: 384-391.
3. Μαυροματίδης Κ. Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006*; σελ. 593-605.
4. Rose BD. Respiratory Alkalosis. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. (Eds): Rose BD, *McGraw Hill Inc, New York, 1994*; pp 629-637.
5. Johnson RJ, Feehaly J. Respiratory alkalosis (primary hypocapnia). In: Comprehensive Clinical Nephrology. (Eds): Johnson RJ, Feehaly J, *2nd Edition 2003*; pp 172-174.

Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά ευρήματα αναπνευστικής αλκάλωσης

Ευαγγελία Ακουμιανάκη

*Πνευμονολόγος, Εξειδικευόμενη Μονάδας Εντατικής Θεραπείας
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης*

Δημήτριος Γεωργόπουλος

*Καθηγητής / Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας
Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης*

1. Εισαγωγή

Η αναπνευστική αλκάλωση (ΑΑ), η οποία ορίζεται ως πτώση της μερικής πίεσης CO₂ στο αρτηριακό αίμα (PaCO₂) κάτω από 40 mmHg, αποτελεί μία από τις συχνότερα απαντώμενες, αλλά και υποεκτιμώμενες διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ). Η PaCO₂ αντανakλά την ισορροπία μεταξύ παραγόμενου και απομακρυνόμενου από τον οργανισμό CO₂ όπως δίδεται από τη βασική εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού.

$$PaCO_2 = k \times V_{CO_2} / V_A$$

(όπου k=μία σταθερά, V_{CO₂}=παραγόμενο ανά λεπτό CO₂ και V_A=κυψελιδικός αερισμός)

Όπως προκύπτει από την παραπάνω εξίσωση, κυρίαρχη αιτία της ΑΑ είναι ο αυξημένος κυψελιδικός αερισμός που προκαλεί αυξημένη, σε σχέση με την παραγωγή, αποβολή CO₂ από τον οργανισμό. Η ελαττωμένη παραγωγή CO₂ σπάνια συμβάλλει στην υποκαπνία. Συνοπτικά, οι καταστάσεις που προκαλούν κυψελιδικό υπεραερισμό και κατά συνέπεια ΑΑ, ταξινομούνται σε: α) πρωτοπαθείς κεντρικές διαταραχές (σύνδρομο υπεραερισμού, αγχώδεις διαταραχές, νεοπλασματικές, λοιμώδεις ή αγγειακές παθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος-ΚΝΣ), β) υποξαιμία και υποξία (πνευμονοπάθειες, άνοδος σε μεγάλο υψόμετρο) γ) πνευμονικά νοσήματα (πνευμονία, διάμεση πνευμονίτιδα, πνευμονική εμβολή, πνευμονικό οίδημα, αγγειακά νοσήματα, άσθμα), δ)

καρδιαγγειακά νοσήματα (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση), ε) μεταβολικές διαταραχές (γαλακτική ή μεταβολική ή νεφρική οξέωση, ηπατική ανεπάρκεια), στ) φάρμακα (σαλικυλικά, ξανθίνες, προγεστερόνη, β-αδρενεργικοί διεγέρτες) και ζ) διάφορα (πυρετός, σήψη, άλγος, κύηση)¹. Στα παραπάνω πρέπει να προστεθεί και ο μηχανικός υπεραερισμός.

2. Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της ΑΑ εξαρτάται κυρίως από την υποκείμενη αιτία που την προκάλεσε. Η ήπια υποκαπνία συνήθως δεν προκαλεί αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά η σοβαρή οξεία ΑΑ, ιδίως όταν παρατείνεται, οδηγεί σε κλινικές εκδηλώσεις από διάφορα όργανα και συστήματα, διαμέσου ποικίλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως αυξημένη διεγερσιμότητα νευρώνων, αγγειοσύσπαση (κυρίως εγκεφαλικών, στεφανιαίων και αγγείων δέρματος), παραγωγή κυτταροτοξικών αμινοξέων, πτώση της συγκέντρωσης φωσφόρου². Τα συχνότερα συμπτώματα είναι δύσπνοια, παραισθησίες, συσφιγκτικό άλγος στο θώρακα και πανικός. Η πρώτη αναφορά ζάλης, αιμωδιών και τελικά τετανίας λόγω ΑΑ έγινε από τον Goldman το 1922 σε ασθενείς με χολοκυστίτιδα, κοιλιακή διάταση και υστερία³. Δεν έχει προσδιοριστεί ακριβής τιμή PaCO_2 στην οποία εμφανίζονται κλινικές εκδηλώσεις, ωστόσο σε φυσιολογικά άτομα αιμωδίες στο πρόσωπο και στα άκρα εμφανίστηκαν όταν η PaCO_2 ελαττώθηκε κατά 20 mmHg σε μία μελέτη των Macfield και Burke⁴. Παρακάτω περιγράφονται αναλυτικά οι επιπτώσεις κατά συστήματα της ΑΑ.

Τα κυριότερα συμπτώματα από το ΚΝΣ περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ζάλη, οπτικές διαταραχές όπως θάμβος όρασης, δυσκολία ομιλίας, παραισθησίες, αταξία, τρόμο, θόλωση διάνοιας, διαταραχές προσωπικότητας, ακόμη και ετερόπλευρα σωματικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (και κατά συνέπεια της μειωμένης παροχής O_2 στον εγκέφαλο), ως αποτέλεσμα της αγγειοσύσπασης που προκαλεί στα εγκεφαλικά αγγεία η επαγόμενη από την υποκαπνία αύξηση του pH στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Επιπλέον της μειωμένης απόδοσης O_2 , η υποκαπνία αυξάνει τις απαιτήσεις του εγκεφάλου σε O_2 επιδεινώνοντας περαιτέρω

την εγκεφαλική ισχαιμία, αυξάνει την διεγερσιμότητα των νευρώνων, την επιληπτική δραστηριότητα και τον αναερόβιο μεταβολισμό^{5,6}. Στην εμφάνιση επιληπτικών σπασμών συμμετέχουν και η παραγωγή κυτταροτοξικών αμινοξέων και η αύξηση της ντοπαμίνης στους νευρώνες, που επίσης επάγει η υποκαπνία. Τέλος, η επαναφορά με το χρόνο του pH του ENY στο φυσιολογικό, συνεπάγεται επιστροφή της εγκεφαλικής αιματικής ροής στο φυσιολογικό. Αν επακολουθήσει αύξηση της PaCO_2 σε κανονικά επίπεδα υπάρχει κίνδυνος εγκεφαλικής αγγειοδιαστολής και βλάβης εξ επαναιματώσεως στις πρηγούμενως ισχαιμικές περιοχές του εγκεφάλου¹.

Από το καρδιαγγειακό σύστημα, παρατηρείται μειωμένη απόδοση O_2 στο μυοκάρδιο (λόγω αγγειοσύσπασης των στεφανιαίων αγγείων, σπασμού της στεφανιαίας αρτηρίας, μικροαγγειακής διαφυγής και αύξησης του αριθμού και της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων), σε συνδυασμό με αυξημένες μυοκαρδιακές απαιτήσεις σε O_2 (λόγω αυξημένης απόσπασης O_2 , αυξημένης συσταλτικότητας, αυξημένων ενδοκυττάρων συγκεντρώσεων Ca^{++} και αυξημένων συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων)¹. Τα παραπάνω μπορεί να ευθύνονται για το συσφιγτικό προκάρδιο άλγος που συχνά συνοδεύει την υποκαπνία, για μυοκαρδιακή ισχαιμία, καρδιακές αρρυθμίες αλλά και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με πλήρη απόφραξη στεφανιαίων αγγείων και συνοδές διαταραχές του διαστήματος ST στο ΗΚΓ².

Στο τραχειοβρογχικό δένδρο η υποκαπνία προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών, διαμέσου σύσπασης των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, αλλά και διαμέσου αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών, με αποτέλεσμα οίδημα στο βρογχικό βλεννογόνο. Αποτέλεσμα των αυξημένων αντιστάσεων των αεραγωγών είναι από τη μία η αύξηση του έργου της αναπνοής και του αισθήματος της δύσπνοιας και από την άλλη η κόπωση των αναπνευστικών μυών, με κίνδυνο εξέλιξης σε αναπνευστική ανεπάρκεια¹.

3. Εργαστηριακά ευρήματα

Από τον εργαστηριακό έλεγχο σε οξέως εγκατασταθείσα ΑΑ η ανάλυση των αερίων του αίματος καταδεικνύει πτώση της PaCO_2 σε επίπεδα μικρότερα των 40 mmHg με συνοδό άνοδο του $\text{pH} > 7,40$ (αλκαλαιμία). Μπορεί να συνυπάρχει ήπια υποκαλαιμία και υποφωσφαταιμία λόγω εισόδου K^+ και φωσφόρου στα κύτταρα, καθώς και υπασβεστιαίμία λόγω αυξημένης δέσμευσης Ca^{++} από τις πρωτεΐνες του πλάσματος^{7,8}.

Η αύξηση του pH ερμηνεύεται με βάση την φυσικοχημική προσέγγιση του Stewart⁹ κατά την οποία οι ανεξάρτητες μεταβλητές που καθορίζουν το pH είναι: α) η διαφορά των ισχυρών ιόντων (strong ion difference= $\text{SID}=\text{Na}^++\text{K}^++\text{Ca}^{++}+\text{Mg}^{++}-\text{Cl}^-$ -μη μετρήσιμα ισχυρά ανιόντα), η οποία φυσιολογικά είναι ίση με 38-40 mEq και είναι πάντοτε θετική, β) η συγκέντρωση των ασθενών οξέων ($\text{A}_{\text{tot}}=\text{total weak acids}=\text{συγκέντρωση πρωτεϊνών και φωσφόρου}$) και γ) η μερική πίεση CO_2 στο αρτηριακό αίμα (PaCO_2). Η συγκέντρωση των H^+ και HCO_3^- δεν επιδρά στο pH καθώς αυτές είναι εξαρτώμενες μεταβλητές και οι μεταβολές τους οφείλονται στην επίδραση των ανεξάρτητων μεταβλητών. Σύμφωνα με την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας, το ηλεκτρικό φορτίο των ισχυρών ιόντων του πλάσματος πρέπει να ισούται με το ηλεκτρικό φορτίο των ασθενών οξέων. Το ηλεκτρικό φορτίο των ισχυρών ιόντων δίδεται από τον τύπο (2) και ονομάζεται $\text{SID}_{\text{apparent}}$. Το ηλεκτρικό φορτίο των ασθενών οξέων δίδεται από τον τύπο (3) και ονομάζεται $\text{SID}_{\text{effective}}$. Φυσιολογικά $\text{SID}_{\text{app}}=\text{SID}_{\text{eff}}$. Επειδή δεν μπορούμε να μετρήσουμε τα μη μετρήσιμα ανιόντα, το SID_{app} στην πράξη υπολογίζεται από την εξίσωση $\text{SID}_{\text{app}}=\text{Na}^++\text{K}^++\text{Ca}^{++}+\text{Mg}^{++}-\text{Cl}^-$ και τα μη μετρήσιμα ανιόντα υπολογίζονται από τη διαφορά μεταξύ SID_{app} και SID_{eff} . Οι μεταβολές της PaCO_2 καθορίζουν αν η οξεοβασική διαταραχή είναι αναπνευστική και οι διαταραχές του SID αν είναι μεταβολική. Πτώση του SID κάτω από 38-40 mEq σημαίνει μεταβολική οξέωση, ενώ αύξηση του πάνω από την τιμή αυτή ισοδυναμεί με μεταβολική αλκάλωση. Η διαφορά μεταξύ SID_{app} και SID_{eff} ονομάζεται strong ion gap (SIG) και αντιστοιχεί στα μη μετρήσιμα στο πλάσμα ανιόντα (γαλακτικό, κετοξέα, ουραιμικά οξέα επί νεφρικής ανεπάρκειας ή εξωγενή οξέα όπως προϊόντα μεταβολισμού

της μεθανόλης). Μη μετρήσιμα ανιόντα δεν υπάρχουν σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο πλάσμα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Συνοπτικά τα παραπάνω περιγράφονται από τους τύπους:

$$\text{SIG} = \text{SIDap} - \text{SIDef} \quad (1)$$

$$\text{SIDap} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} - \text{Cl}^- - \text{μη μετρήσιμα ανιόντα} \quad (2)$$

$$\text{SIDef} = \text{HCO}_3^- + 2,8 \times \text{Alb}(\text{gr/dl}) + 0,6 \times \text{P}^{--}(\text{mg/dl}) \quad (3)$$

Σε χρόνια ΑΑ με νεφρική αντιρρόπηση το pH είναι φυσιολογικό. Η νεφρική αντιρρόπηση λαμβάνει χώρα εντός ωρών από την πτώση της PaCO_2 , αλλά απαιτεί 48-72 ώρες για να είναι πλήρης. Η νεφρική αντιρρόπηση επιτυγχάνεται με την αυξημένη επαναρρόφηση Cl^- από τα νεφρικά σωληνάκια κι αυτό προκαλεί πτώση του SID λόγω αύξησης του Cl^- . Το SIG εφόσον δεν υπάρχουν μη μετρήσιμα ανιόντα διατηρείται φυσιολογικό. Αν το SIG είναι αυξημένο τότε συνυπάρχει μεταβολική οξέωση, λόγω μη μετρήσιμων ανιόντων και όχι λόγω αντιρρόπησης.

Τέλος, η εκτίμηση της PaO_2 και της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς O_2 από τα αέρια αίματος επιπλέον βοηθά στην αναγνώριση υποκείμενης νόσου του αναπνευστικού. Επί υποξαιμίας ή αυξημένης κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς O_2 η ΑΑ δεν μπορεί να αποδοθεί σε αγχώδη διαταραχή και θα πρέπει να αναζητείται η παθολογική κατάσταση που την προκάλεσε. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται επί υποψίας πνευμονικής εμβολής, καθώς σύμφωνα με τη μελέτη PIOPED, ήταν φυσιολογική τόσο η PaO_2 στο 25% των ατόμων χωρίς προϋπάρχουσα καρδιοαναπνευστική νόσο, όσο και η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά O_2 στο 11%¹⁰.

4. Βιβλιογραφία

1. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. Review Article. *N Engl J Med* 2002; 347: 43-53.
2. Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. *Chest* 1996; 109: 516-534.
3. Goldman A. Clinical tetany by forced respiration. *JAMA* 1922; 78: 1193-1195.
4. Macefield G, Burke D. Paraesthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation: increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain* 1991; 114: 527-540.
5. Vanucci RC, Brucklacher RM, Vanucci SJ. Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *Pediatr Res* 1997; 42: 24-29.
6. Huttunen J, Tolvanen H, Heinonen E, et al. Effects of voluntary hyperventilation on cortical sensory responses: electroencephalographic and magnetoencephalographic studies. *Exp Brain Res* 1999; 125: 248-254.
7. Zaloga GP Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 251-262.
8. Polderman KH, Bloemers FW, Peerdeman SM, et al. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. *Crit Care Med* 2000; 28: 2022-2025.
9. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983, 61: 1441-1461.
10. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-143.

Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση - Πρόληψη αναπνευστικής αλκάλωσης

Θεόδωρος Πλιακογιάννης

*Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Καβάλας*

1. Διάγνωση

Η διάγνωση της αναπνευστικής αλκάλωσης (ΑΑ) στηρίζεται στη λήψη καλού ιστορικού. Αυτό, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι δύσκολο. Είναι απαραίτητο να γίνει πλήρης κλινική εξέταση, προσδιορισμός αερίων αίματος και πλήρης βιοχημικός έλεγχος με έμφαση στους ηλεκτρολύτες του ορού. Η ταχύπνοια που θα παρατηρηθεί είναι πολύ σημαντικό εύρημα για τη διάγνωση. Με τα δεδομένα αυτά θα γίνει η αναγνώριση της πρωτοπαθούς διαταραχής. Θα πρέπει να εξεταστεί και η πιθανότητα και να γίνει έλεγχος για συνυπάρχουσα μικτή διαταραχή, αξιολογώντας το μέγεθος της αντιρρόπησης. Στην αμιγή ΑΑ θα πρέπει η μεταβολή του pH να ακολουθεί τους κατωτέρω τύπους:

Οξεία ΑΑ: Μεταβολή pH = $0,008 \times (40 - \text{PaCO}_2)$

Χρόνια ΑΑ: Μεταβολή pH = $0,017 \times (40 - \text{PaCO}_2)$

Αν η μεταβολή του pH δεν ακολουθεί τους παραπάνω τύπους, τότε θα πρέπει να τεθεί υποψία ύπαρξης μικτής διαταραχής της οξεοβασικής ισορροπίας.

Από τα αέρια αίματος λοιπόν, το pH θα είναι αλκαλικό ($>7,44$), η PaCO_2 μειωμένη (<36 mmHg) και θα υπάρχει ανάλογη μείωση των HCO_3^- του ορού. Η ελάττωση αυτή των HCO_3^- εξαρτάται από τη διάρκεια της ΑΑ. Έτσι, σε οξεία ΑΑ αναμένεται πτώση των HCO_3^- κατά 2 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO_2 κατά 10 mmHg. Το όριο της ελάττωσης των HCO_3^- φθάνει στα 12-20 mEq/L. Σε χρόνια ΑΑ αναμένεται μείωση των HCO_3^- κατά 5 mEq/L για κάθε ελάττωση της PaCO_2 κατά 10 mmHg. Πιθανά να υπάρχει ελαφρά αύξηση του χάσματος ανιόντων (XA) και αύξηση του γαλακτικού οξέος.

Όσον αφορά τους ηλεκτρολύτες του ορού, πιθανά να υπάρχει υπονατριαιμία, υποκαλσιαιμία και ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου λόγω αυξημένης σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του ορού. Ένα ποσοστό των HCO_3^- αντικαθίσταται από Cl^- (περίπου τα 2/3) με αποτέλεσμα να υπάρχει υπερχλωραιμία. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι η παρατηρούμενη υποφωσφαταιμία, εξ αιτίας της ενδοκυττάριας μετακίνησης του φωσφόρου (Πίνακας 1).

Παράμετρος	Μεταβολή
pH	Αύξηση
PaCO_2	Ελάττωση
HCO_3^-	Ελάττωση
Χάσμα ανιόντων	Αύξηση
Γαλακτικό οξύ	Αύξηση
Νάτριο ορού	Ελάττωση
Κάλιο ορού	Ελάττωση
Ασβέστιο ιονισμένο	Ελάττωση
Χλώριο	Αύξηση
Φωσφόρος ορού	Ελάττωση

Πίνακας 1: Εργαστηριακά ευρήματα αναπνευστικής αλκάλωσης

Άλλες εξετάσεις πιθανόν να προσανατολίσουν ως προς το αίτιο της ΑΑ. Η ύπαρξη λευκοκυττάρωσης μπορεί να υποδεικνύει σηπτική κατάσταση, ο χαμηλός αιματοκρίτης αναιμία και εξ αυτής υπέρπνοια και αλκάλωση, παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες θέτουν υπόνοιες για κίρρωση ήπατος, η αυξημένη αρτηριοκυπελιδική διαφορά O_2 για πνευμονική εμβολή κ.ά. Θα πρέπει να γίνει ακτινογραφία θώρακα (αποκλεισμός πνευμονικών αιτίων ΑΑ όπως πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, πνευμονική εμβολή, πνευμοθώρακα κ.ά) και επί υπάρξεως ενδείξεων και αξονική τομογραφία (CT) θώρακα. Αν υπάρχει πιθανότητα πνευμονικής εμβολής, σπινθηρογράφημα αιμάτωσης-αερισμού πνευμόνων ή CT αγγειογραφία. Επί ενδείξεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), CT ή και μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου (αποκλεισμός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου-ΑΕΕ, κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, όγκου εγκεφάλου). Μπορεί να γίνει οσφυονωτιαία παρακέντηση για αποκλεισμό μηνιγγίτιδας ή μεταστατικών όγκων. Ίσως

χρειαστεί η συμβολή νευρολόγου, πνευμονολόγου και νεφρολόγου για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση του ασθενούς.

2. Διαφορική διάγνωση

Το συνηθέστερο αίτιο ΑΑ είναι το σύνδρομο υπεραερισμού (σύνδρομο Da Costa). Η διάγνωσή του όμως πρέπει να γίνεται δι' αποκλεισμού. Η ΑΑ δυνατό να οφείλεται σε πλειάδα σοβαρών νόσων, από τις οποίες θα πρέπει διαφοροδιαγνωστεί (Πίνακας 2).

Αναιμία
Άσθμα
Πνευμονική εμβολή
Πνευμοθώρακας
Πνευμονία (μικροβιακή, ιογενής, κοινότητας)
Πνευμονική ίνωση
Εισρόφηση ξένου σώματος - Απόφραξη κυρίου βρόγχου
Μεταβολική αλκάλωση/οξέωση
Κίρρωση ήπατος
Πνευμονικό οίδημα
Έμφραγμα μυοκαρδίου
Κολπική ταχυκαρδία
Κυανωτικές καρδιοπάθειες
Κολπική μαρμαρυγή/Πτερυγισμός
Θερμοπληξία
Κύηση αδιάγνωστη
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Μηνιγγίτιδα/Εγκεφαλίτιδα
Όγκοι εγκεφάλου
Ψυχωσική διαταραχή
Τοξικότητα σαλικυλικών/ Προγεστερόνης/ Νικοτίνης/ Ξανθινών/ Κατεχολαμινών
Κρίση πανικού
Υπερθυρεοειδισμός/Θυρεοτοξίκωση

Πίνακας 2: Διαφορική διάγνωση αναπνευστικής αλκάλωσης

3. Πρόληψη

Άτομα που πρόκειται να ταξιδέψουν σε περιοχές με μεγάλο υψόμετρο, μπορούν να λάβουν ακεταζολαμίδη (250 mg x 3 για δύο ημέρες πριν το ταξίδι). Με τον τρόπο αυτό θα προκληθεί ελαφρά μεταβολική οξέωση (ΜΟ), η οποία θα εμποδίσει στη συνέχεια την αλκαλαιμία από υπεραερισμό. Η ακεταζολαμίδη όμως προκαλεί υποκαλαιμία λόγω καλιουρίας και θα πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα που λαμβάνουν δακτυλίτιδα.

Άτομα που είναι επιρρεπή στο σύνδρομο Da Costa είναι χρήσιμο να εκπαιδεύονται σε ασκήσεις ελέγχου της αναπνοής από ειδικούς ψυχολόγους. Θα πρέπει να τους εξηγηθεί η παθοφυσιολογία της νόσου τους με απλά λόγια και να ενισχύεται η ψυχολογική τους κατάσταση.

4. Βιβλιογραφία

1. Chang CH, Kuo PH, Hsu CH, Yang PC. Persistent severe hypocapnia and alkalemia in a 40-year-old woman. *Chest* 2000; 118(1): 242-245.
2. Fall PJ. A stepwise approach to acid-base disorders. Practical patient evaluation for metabolic acidosis and other conditions. *Postgrad Med* 2000; 107(3): 249-250, 253-254, 257-258.
3. Gluck SL. Acid-base. *Lancet* 1998; 352: 474-479.
4. Gordon JB, Rehorst-Paea LA, Hoffman GM, Nelin LD. Pulmonary vascular responses during acute and sustained respiratory alkalosis or acidosis in intact newborn piglets. *Pediatr Res* Dec 1999; 46(6): 735-741.
5. Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, et al. Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2000; 28(2): 402-407.
6. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(4): 1011-1016.

7. Kassirer JP, Madias NE. Respiratory acid-base disorders. *Hospital Pract* 1980; 15(12): 57-59, 65-71.
8. Kazmaier S, Weyland A, Buhre W, et al. Effects of respiratory alkalosis and acidosis on myocardial blood flow and metabolism in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1998; 89(4): 831-837.
9. Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin* 2005; 21(2): 329-346.
10. Kirsch DB, Jozefowicz RF. Neurologic complications of respiratory disease. *Neurol Clin* 2002; 20(1): 247-264.
11. 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(20): 1394-1401.
12. Martinez-Maldonado M, Sanchez-Montserrat R. Respiratory acidosis and alkalosis. *Clin Nephrol* 1977; 7(5): 191-200.
13. Μαυροματίδης Κ. Αναπνευστική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *University Studio Press, Θεσσαλονίκη* 2006; σελ. 593-605.
14. Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW. Human PaCO_2 and standard base excess compensation for acid-base imbalance. *Crit Care Med* 1998; 26(7): 1173-1199.
15. Schlichtig R, Grogono AW. Current status of acid-base quantitation in physiology and medicine. *Anesth Clin North Am* 1998; 16: 211-234.
16. Wiseman AC, Linas S. Disorders of potassium and acid-base balance. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(5): 941-949.

Θεραπεία αναπνευστικής αλκάλωσης

Ελένη Μάνου

*Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β' Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»*

1. Εισαγωγή

Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO_2) αντανακλά την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της αποβολής του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) από τον οργανισμό και στα υγιή άτομα, διατηρείται μέσα σε στενά όρια. Ο ορισμός της αναπνευστικής αλκάλωσης (AA) εμπεριέχει τη μεταβολή αυτού του μεγέθους, με μείωσή του σε άλλοτε άλλα επίπεδα, διαταραχή που ονομάζεται διεθνώς υποκαπνία. Η τριάδα της χαμηλής PaCO_2 , του υψηλού pH και της συντηροπιστικής μείωσης των επιπέδων των διττανθρακικών (HCO_3^-) του αίματος συνιστά την οντότητα της AA.

Με βάση τον παρακάτω απλό (περιγραφικό τύπο) φαίνεται ότι, η PaCO_2 είναι ανάλογη του λόγου: παραγωγή CO_2 /αποβολή CO_2 + εισπνεόμενο CO_2 . Εφόσον όμως ο όγκος του CO_2 που εισπνέει θεωρείται αμελητέος και η μείωση της παραγωγής CO_2 αποτελεί σπάνιο αίτιο υποκαπνίας, η βασική αιτία της πρωτοπαθώς μειωμένης PaCO_2 είναι η αυξημένη αποβολή του CO_2 , που οφείλεται στην αύξηση του κυψελιδικού αερισμού.

Η υποκαπνία ή AA, ακόμα κι αν είναι εκσεσημασμένη, είναι συνήθως καλά ανεκτή από τον πάσχοντα, αποτελεί την πλέον συνήθη διαταραχή σε νοσοκομειακούς βαρέως πάσχοντες ασθενείς και ίσως να έχει καταγραφεί, όχι πάντα ορθά, ως η πλέον «καλοήθης» οξεοβασική διαταραχή.

Τα αίτια της AA είναι πολλά, με συχνότερη και σοβαρότερη αιτία την υποξαιμία (μειωμένη παροχή O_2 στους ιστούς). Αυτή αποτελεί και την πλέον επείγουσα κατάσταση που χρήζει αντιμετώπισης, ώστε στη συνέχεια να αποκαθίσταται και το σκέλος της AA που είναι απότοκο της υποξαιμίας.

2. Πότε θεραπεύεται η ΑΑ;

Το πότε και το πώς θεραπεύεται ο ασθενής με ΑΑ δεν είναι πάντοτε σαφές. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ΑΑ θεωρείται στην κλινική πράξη μία σχετικά καλοήθης διαταραχή, επειδή συνήθως δεν είναι απειλητική για τη ζωή, κάτι που βέβαια καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη γενεσιουργό αιτία.

Η οξεία εγκατάσταση (σε λιγότερο από 6 ώρες) της υποκαπνίας ($\text{PaCO}_2 < 25\text{-}30$ mmHg) και η συνοδός αλκαλαιμία ($\text{pH} > 7,5$), λόγω των συμπτωμάτων κυρίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και από το καρδιαγγειακό σύστημα, χρήζουν θεραπευτικής παρέμβασης. Αντίθετα, η χρονιότητα στην ΑΑ (>8 ώρες) επιτρέπει στον οργανισμό να αντιρροπήσει, μέσω απώλειας HCO_3^- από τους νεφρούς (διττανθρακουρία), πετυχαίνοντας πολλές φορές την πλήρη αποκατάσταση των επιπέδων του pH.

Επομένως, ο συμπτωματικός ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, με βασικό θεραπευτικό στόχο την έγκαιρη και ουσιαστική αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος, που οδήγησε τον ασθενή σε ταχύπνοια, υποκαπνία και αλκαλαιμία. Δεν θα πρέπει να παραβλέπεται στη διάγνωση-αντιμετώπιση η συχνή ύπαρξη κάποιας μικτής οξεοβασικής διαταραχής (λ.χ. ΑΑ με μεταβολική οξέωση ή και αλκάλωση), γεγονός που μπορεί να διαφοροποιήσει, έως και να αντιστρέψει τα αναμενόμενα για την ΑΑ ευρήματα από τα αέρια αίματος.

3. Ταξινόμηση θεραπευτικής προσέγγισης

3.1. Αναπνευστική αλκάλωση σε ασθενείς με βαρύ υποκείμενο νόσημα

Η ΑΑ συνοδεύει βαρέως πάσχοντες ασθενείς, αποτελώντας σε χαμηλές τιμές της PaCO_2 (<20 mmHg) κακό προγνωστικό δείκτη. Η υποξαιμία που συνοδεύει καρδιακή ή πνευμονική νόσο, η σηψαιμία (συνήθως από gram - μικρόβια), οι βαριές κρανιοεγκεφαλικές βλάβες (κακώσεις, όγκοι, λοιμώξεις), η ηπατική ανεπάρκεια,

αποτελούν συχνά βαριά υποκείμενα νοσήματα, που οδηγούν σε υπεραερισμό και αν δεν αντιμετωπιστούν δεν αίρεται ποτέ η ΑΑ.

Άρα: **Θεραπεία ΑΑ = Θεραπεία υποκείμενου νοσήματος**

Αν υπάρχει υποξαιμία ή κακή ιστική παροχή (λ.χ σηπτικό shock) και μόνο η επαρκής παροχή O_2 μπορεί να βελτιώσει την ταχύπνοια και την υποκαπνία. Είναι λάθος να γίνεται «πυροσβεστικά» προσπάθεια καταστολής της αναπνοής με φαρμακευτικά μέσα, με στόχο τη διακοπή της ταχύπνοιας, την οποία ο οργανισμός χρησιμοποιεί ως όπλο έναντι της υποξαιμίας. Θα πρέπει ο εισπνεόμενος αέρας να εμπλουτίζεται με O_2 , αν χρειάζεται και με συγκέντρωση O_2 εισπνεόμενου αέρα (FiO_2) 100%, ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν η άρση της ένδειας O_2 .

3.2. Θεραπευτική παρέμβαση σε οξεία εγκατάσταση ΑΑ ψυχογενούς αιτιολογίας

Σε καταστάσεις οξείας εγκατάστασης υποκαπνίας με συμπτωματολογία από το ΚΝΣ (λόγω αγγειοσπασσης-εγκεφαλικής υποξίας) όπως κεφαλαλγία, ζάλη, ευερεθιστότητα, σύγχυση, σπασμούς, είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζεται ο ασθενής άμεσα, με στόχο την αύξηση της $PaCO_2$ και τη μείωση του pH. Χαρακτηριστικό παράδειγμα το σύνδρομο Da Costa ή σύνδρομο υπεραερισμού σε ασθενείς με κρίση άγχους ή υστερίας ή η υπέρπνοια που συνοδεύει ιδιαίτερα επώδυνες καταστάσεις. Η υποχρεωτική εισπνοή-εκπνοή μέσα σε χάρτινη σακούλα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα CO_2 στο αίμα και να βελτιώσει την έκδηλη συμπτωματολογία.

3.3. Δηλητηρίαση από σαλικυλικά

Η δηλητηρίαση από σαλικυλικά αποτελεί μία ιδιαίτερη οντότητα και χαρακτηρίζεται από πολλαπλές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Λόγω απ' ευθείας δράσης του φαρμάκου στο κέντρο της αναπνοής, παρουσιάζεται υπέρπνοια που οδηγεί σε υποκαπνία και ΑΑ. Η αλκάλωση αυτή, διαμέσου «παγίδευσης» των ανιόντων των

σαλικυλικών στο αίμα και παρεμπόδισης εισόδου τους δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, μπορεί να αποβεί σωτήρια στην αποφυγή της τοξικότητας του φαρμάκου στο ΚΝΣ. Συχνά η ΑΑ συνδυάζεται και με μεταβολική οξέωση (μικτή διαταραχή) με υψηλό χάσμα ανιόντων, λόγω ενδοκυττάριας παραγωγής οργανικών οξέων και γαλακτικού.

Πρέπει να τονιστεί ότι στη δηλητηρίαση από σαλικυλικά, είναι επιθυμητή η αύξηση του pH του αίματος, ακριβώς λόγω της προστατευτικής δράσης του στο ΚΝΣ. Η διασωλήνωση θα πρέπει να αποφεύγεται κατά το δυνατό, εξ αιτίας της αδυναμίας επίτευξης αντίστοιχου βαθμού υπεραερισμού με μηχανικά μέσα. Η απομάκρυνση του φαρμάκου γίνεται, όπως και σε άλλες δηλητηριάσεις, με αναρρόφηση του περιεχομένου του στομάχου και χρήση ενεργού άνθρακα. Παρά το ήδη αλκαλικό περιβάλλον, θα πρέπει να γίνεται και αλκαλοποίηση των ούρων με παρεντερική χορήγηση HCO_3^- και εκβίαση της διούρησης, με στόχο την αυξημένη απέκκριση των σαλικυλικών με τα ούρα. Επιθυμητό επίπεδο pH αίματος 7,45-7,55 (όχι >7,6) και pH ούρων 7,5-8,0. Σε βαριά κλινική εικόνα και επίπεδα σαλικυλικών στο αίμα >100 mg/dl απαιτείται υποστήριξη και με εξωνεφρική κάθαρση.

3.4. Φαρμακευτική αντιμετώπιση σοβαρής ΑΑ

Σε καταστάσεις σοβαρής αλκαλαιμίας ($\text{pH} > 7,55$) με συνοδό επικίνδυνη συμπτωματολογία, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, μπορεί θεωρητικά να χορηγηθούν φάρμακα ή και να γίνει προσπάθεια εφαρμογής μηχανικού αερισμού. Αυτά στοχεύουν στη μείωση των HCO_3^- στο αίμα και στον περιορισμό της υπέρπνοιας, δρώντας καθαρά συμπτωματικά, χωρίς να αποτελούν αιτιολογική θεραπεία.

Τέτοια φάρμακο είναι η ακεταζολαμίδα, αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης (ΚΑ), που δρα είτε παρεμποδίζοντας τη μετατροπή του CO_2 σε HCO_3^- , είτε προκαλώντας μεταβολική οξέωση προάγοντας την αποβολή των HCO_3^- δια των νεφρών. Υπάρχει εμπειρία από την προφυλακτική χορήγησή της σε άτομα που αναρριχώνται σε μεγάλο υψόμετρο (acute mountain sickness). Σε ασθενείς με δυσανεξία στις σουλφοναμίδες

(εμπεριέχεται στο μόριο της ακεταζολαμίδης) μπορεί να χορηγηθεί δεξαμεθαζόνη. Ας σημειωθεί το παράδοξο, η χρήση της ακεταζολαμίδης ως διεγερτικού του κέντρου της αναπνοής, σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η αντίθετη χρήση της για τη βελτίωση της υποκαπνίας σε ασθενείς με πρωτοπαθώς αυξημένο κυψελιδικό αερισμό.

Οι β-αναστολείς έχουν δοκιμαστεί σε ασθενείς με έντονο το ψυχογενές στοιχείο για την καταστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και κατ' επέκταση της υπέρπνοιας.

Μια ειδική κατηγορία ασθενών με ΑΑ είναι αυτοί που βρίσκονται ήδη σε μηχανικό αερισμό. Με τροποποίηση των παραμέτρων του αναπνευστήρα και χωρίς να παραβλάπτεται η οξυγόνωση των ασθενών, μπορεί είτε να μειωθεί ο κατά λεπτό αερισμός, είτε να αυξηθεί ο νεκρός χώρος, είτε τέλος να κατασταλεί η υπέρπνοια, εφόσον είναι κεντρικής αιτιολογίας (central drive), με χορήγηση μορφίνης. Παλαιότερα, χορηγούνταν αέρας με πρόσμιξη CO₂ (3%) σε αραιά διαστήματα, κάτι που σήμερα δεν εφαρμόζεται.

4. Συμπεράσματα

Η ΑΑ και η συνοδός υποκαπνία αποτελούν συχνή οντότητα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ας σημειωθεί ότι στο παρελθόν υπήρχε και ο όρος επιθυμητή ή προκλητή υποκαπνία (permissive hypocarbia) ως θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασθενείς με υψηλή ενδοκράνια πίεση, κώμα ή άλλες κρανιοεγκεφαλικές βλάβες. Αυτή η τακτική δεν είναι σήμερα αποδεκτή. Η εφαρμογή της, η οποία και πάλι θα πρέπει να γίνεται για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, ίσως να έχει θέση μόνο σε δύο περιπτώσεις: α) στην ιδιαίτερα υψηλή ενδοκράνια πίεση, ενδεχομένως μέχρι να οδηγηθεί ο ασθενής στο χειρουργείο και β) στην πνευμονική υπέρταση των νεογνών.

Η αντίληψη ότι ο ασθενής με ΑΑ δεν κινδυνεύει, είναι λαθεμένη. Υπάρχει πληθώρα συμπτωμάτων που συνοδεύουν, τόσο την υποκαπνία, όσο και την αλκαλαιμία, ενώ τα

όργανα-στόχοι είναι ευγενή (ΚΝΣ, καρδιαγγειακό). Μεγάλο ρόλο παίζουν η ταχύτητα και ο βαθμός εμφάνισης της διαταραχής και το υποκείμενο νόσημα που συχνά είναι ιδιαίτερα σοβαρό (λ.χ σήψη).

Η θεραπεία είναι κυρίως συμπτωματική και πρέπει να στρέφεται στην αναγνώριση και αντιμετώπιση της αιτίας που οδήγησε στην ΑΑ. Αν η αιτία αυτή αρθεί τότε μόνο θα υποστραφεί και η πρωτοπαθής υπέρπνοια που οδήγησε τον ασθενή στην ΑΑ.

5. Βιβλιογραφία

1. Kaehny WD. Pathogenesis and management of respiratory and mixed acid-base disorders. In: Schrier RW. (eds): Renal and electrolyte disorders, 5th Edition, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 172-191.
2. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill - too little of a good thing? *Lancet* 1999; 354(9186): 1283-1286.
3. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002; 347(1): 43-53.
4. Μαυροματίδης Κ. Αναπνευστική αλκάλωση. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, 2^η Έκδοση, Θεσσαλονίκη 2006: σελ. 591-604.
5. Gazmuri RJ, Bhuriya R, Ayoub IM. CO₂: friend or foe? *Crit Care Med* 2007; 35(7): 1709-1716.
6. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2007; 102(4): 1305-1307.

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ V

Μικτές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας - Ερμηνεία δεδομένων αερίων αίματος

Προεδρείο: **Κ. Περάκης, Ν. Νικολακάκης**

1. Είδη μικτών - Κλινική εικόνα – Διάγνωση - Διαγνωστικές οδηγίες - Θεραπεία
Χ. Μηλιώνης
2. Ερμηνεία αερίων αίματος - Σημασία ειδικών παραμέτρων για τη διάγνωση
των μικτών οξεοβασικών διαταραχών
Ν. Κακλαμάνης

Σχόλια - Παραδείγματα
Γ. Μπαλτόπουλος

Είδη μικτών - Κλινική εικόνα - Διάγνωση - Διαγνωστικές οδηγίες - Θεραπεία

Χαράλαμπος Μηλιώνης

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

1. Εισαγωγή

Οι μικτές διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) χαρακτηρίζονται από την ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων διαταραχών. Ειδικότερα, οι μικτές διαταραχές μπορεί να αφορούν σε: α) δύο ή περισσότερες απλές διαταραχές της ΟΒΙ (λ.χ. μεταβολική οξέωση και αναπνευστική αλκάλωση), β) δύο ή περισσότερους τύπους μιας απλής διαταραχής με διαφορετική χρονική εξέλιξη ή παθογένεια (λ.χ. οξεία και χρόνια αναπνευστική οξέωση ή μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων [ΧΑ] και υπερχλωραιμική) και γ) συνδυασμό των δύο (1-9). Η δευτεροπαθής αντιρρόπηση σε μία απλή διαταραχή της ΟΒΙ δεν μπορεί να εκληφθεί ως ένα εκ των συστατικών μιας μικτής διαταραχής.

2. Ταξινόμηση των μικτών διαταραχών της ΟΒΙ

Οι μικτές διαταραχές της ΟΒΙ παρατηρούνται συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς και ιδιαίτερα σε ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Η αναγνώρισή τους και η γνώση της παθογένειάς τους αποτελεί προαπαιτούμενο για το σχεδιασμό μιας αποτελεσματικής διορθωτικής παρέμβασης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιου είδους διαταραχών περιγράφονται σε ασθενείς με καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια, σήψη, δηλητηριάσεις, σακχαρώδη διαβήτη και οργανική ανεπάρκεια (λ.χ. ηπατική, νεφρική, καρδιακή).

Ένας πρακτικός αλγόριθμος ταξινόμησης των μικτών διαταραχών της ΟΒΙ περιγράφεται στο σχήμα 1.

Μικτές Διαταραχές της (OBI)

≥ 2 απλές διαταραχές της OBI			≥ 2 τύποι μιας απλής διαταραχής της OBI
Αθροιστική επίδραση των διαταραχών στο pH του αίματος (λ.χ. μεταβολική οξέωση και αναπνευστική οξέωση)	Αντιρροπιστική επίδραση των διαταραχών στο pH του αίματος (λ.χ. μεταβολική αλκάλωση και αναπνευστική οξέωση)	Συνδυασμός των δύο τύπων (μικτή υπερχλωραιμική οξέωση και οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων και μεταβολική αλκάλωση)	

Σχήμα 1: Ταξινόμηση των μικτών διαταραχών της OBI**3. Παραδείγματα μικτών διαταραχών της OBI στην κλινική πράξη**

- Υπερχλωραιμική οξέωση και οξέωση με αυξημένο ΧΑ (διαβητική κετοξέωση με επαρκή πρόσληψη ύδατος και άλατος)
- Μικτή υπερχλωραιμική οξέωση και οξέωση με αυξημένο ΧΑ και μεταβολική αλκάλωση (αλκοολική ηπατική νόσος, έμετοι και γαλακτική οξέωση)
- Μεταβολική αλκάλωση και αναπνευστική οξέωση (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χορήγηση διουρητικών)
- Μεταβολική αλκάλωση και αναπνευστική αλκάλωση (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και χορήγηση διουρητικών)
- Οξεία επί χρόνιας αναπνευστική οξέωση (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και οξυγονοθεραπεία)
- Μικτή μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ και αναπνευστική οξέωση (ηπατική, νεφρική και αναπνευστική ανεπάρκεια)

4. Κλινική εικόνα

Ως γενικός κανόνας, τα συμπτώματα και τα σημεία της υποκείμενης νόσου κυριαρχούν στην κλινική εικόνα. Ωστόσο, η εμφάνιση σοβαρών διαταραχών είτε της PaCO_2 (σοβαρή

υποκαπνία ή υπερκαπνία) ή της συστηματικής οξύτητας του αίματος (σοβαρή οξυαιμία ή αλκαλαιμία) μπορεί να οδηγήσει σε επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις που μπορεί να κυριαρχούν στην εικόνα του ασθενούς. Για παράδειγμα, η σοβαρή υποκαπνία μπορεί να προκαλέσει θόλωση της διάνοιας, σπασμούς, κώμα ή και να έχει θανατηφόρα εξέλιξη. Η σοβαρή υπερκαπνία μπορεί να συνοδεύεται από συμπτωματολογία «ψευδοόγκου» του εγκεφάλου. Η αλκαλαιμία μπορεί να επάγει την εμφάνιση παραισθησιών, τετανίας, αρρυθμιών και σπασμών.

5. Διάγνωση

Οι βασικές αρχές διάγνωσης των μικτών διαταραχών της OBI είναι ίδιες μ' αυτές που διέπουν τη διαγνωστική προσέγγιση των απλών διαταραχών της OBI και περιλαμβάνουν την ακριβή συλλογή δεδομένων, τη λήψη πληροφοριών από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, τον υπολογισμό του ΧΑ και τη διενέργεια επιπρόσθετων εργαστηριακών εξετάσεων (λ.χ. γλυκόζη ορού, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, κετόνες) και τοξικολογικών προσδιορισμών.

6. Βασικές αρχές θεραπείας των μικτών διαταραχών της OBI

Η θεραπεία των μικτών διαταραχών της OBI ουσιαστικά αποσκοπεί στην αποκατάσταση της *ισορροπίας* με την αναστροφή των επιμέρους διαταραχών/ συστατικών. Έτσι, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού οξυαιμία (εξαιτίας μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης) ή σημαντικής αλκαλαιμίας (εξαιτίας μεταβολικής και αναπνευστικής αλκάλωσης) πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποκατάσταση του pH σε ασφαλή επίπεδα, με επαναφορά των συγκεντρώσεων των HCO_3^- και της PaCO_2 κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο θεραπευτικός στόχος είναι η αποκατάσταση του pH σε τιμές $>7,20$ και $<7,55$.

Οφείλουμε να επισημάνουμε ότι στις μικτές διαταραχές οι ταχείες μεταβολές της PaCO_2 οδηγούν σε ταχείες μεταβολές της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε περιπτώσεις μικτής μεταβολικής και αναπνευστικής οξέωσης πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση

NaHCO₃. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που το pH υπερβαίνει το 7,55 πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση οξινοποιητικού μέσου ή η αύξηση της διττανθρακούρας με έκπτυξη του εξωκυττάριου χώρου ή με τη χορήγηση ακεταζολαμίδης.

Χαρακτηριστικά, στις περιπτώσεις μικτών διαταραχών της OBI, η θεραπεία μόνο της μιας πρωτοπαθούς διαταραχής θα οδηγήσει στην αποκάλυψη της άλλης.

7. Βιβλιογραφία

1. Adroque HJ. Mixed acid-base disturbances. *J Nephrol* 2006; 19(Suppl 9): S97-S103.
2. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338: 26-34.
3. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 338: 107-111.
4. Milionis HJ, Alexandrides GE, Liberopoulos EN, et al. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 167-173.
5. Milionis HJ, Bourantas CL, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. *Am J Hematol* 1999; 62: 201-207.
6. Milionis HJ, Elisaf MS. Acid-base abnormalities in a patient with hepatic cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1599-1601.
7. Milionis HJ, Rizos E, Liamis G, et al. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with hypercalcemia. *South Med J* 2002; 95: 1280-1287.
8. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, et al. Arterial and mixed venous acid-base status in patients with cirrhosis. Influence of liver failure. *Liver* 1993; 13: 20-24.
9. Paulson WD, Gadallah MF. Diagnosis of mixed acid-base disorders in diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1993; 306: 295-300.

Ερμηνεία αερίων αίματος - Σημασία ειδικών παραμέτρων για τη διάγνωση των μικτών οξεοβασικών διαταραχών

Νικόλαος Σ. Κακλαμάνης

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού Γενικού Νοσοκομείου Σάμου

1. Εισαγωγή

Η κατανόηση και η κατάλληλη ερμηνεία των αερίων αίματος, δηλαδή του pH, της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (P_{aCO_2}) και της συγκέντρωσης των διττανθρακικών (HCO_3^-), αποτελούν τη βασική προϋπόθεση για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας (OBI). Πλέον τούτου, η αξιοποίηση της αναμενόμενης ποσοτικής αντιρροπιστικής μεταβολής, η χρήση επιπλέον εργαστηριακών παραμέτρων (χάσμα ανιόντων-ΧΑ, ωσμωτικό χάσμα-ΩΧ και επίπεδα ηλεκτρολυτών στο αίμα και τα ούρα) και κυρίως οι πληροφορίες από το ιστορικό και την κλινική εξέταση, μπορούν να οδηγήσουν στη διάγνωση. Στη συνέχεια θα επιχειρηθεί να παρουσιαστεί μία συστηματική, βήμα προς βήμα προσέγγιση του θέματος, που θα στοχεύει στην αποκάλυψη της φύσης της υποκείμενης διαταραχής. Σημειώνεται ότι η αξιολόγηση πολύπλοκων διαταραχών της OBI αποτελεί ενίοτε δυσεπίλυτο γρίφο και για τους πλέον έμπειρους κλινικούς.

2. Βασικές έννοιες

Η εκτίμηση της κατάστασης OBI ξεκινά με την άμεση μέτρηση της οξύτητας του αίματος (pH ή συγκέντρωση H^+). Ο βαθμός οξύτητας εξαρτάται από την αλληλεπίδραση του «αναπνευστικού διαμερίσματος» (εκφράζεται από την P_{aCO_2}) με το «μεταβολικό διαμέρισμα» (εκφράζεται από τη συγκέντρωση HCO_3^-). Συνήθως μόνο οι δύο πρώτες

παράμετροι μετρώνται άμεσα, με τη χρήση επιλεκτικών ηλεκτροδίων, ενώ η συγκέντρωση HCO_3^- υπολογίζεται έμμεσα από την εξίσωση Henderson–Hasselbalch. Η συγκέντρωση HCO_3^- μπορεί να υπολογιστεί και άμεσα από την ποσότητα CO_2 που παράγεται, μετά την προσθήκη ισχυρού οξέος στο πλάσμα.

Για την περιγραφή των αποκλίσεων από τη φυσιολογική οξύτητα του αίματος χρησιμοποιούνται οι όροι **οξυαιμία** (αυξημένη συγκέντρωση H^+ ή ελαττωμένο pH) και **αλκαλαιμία** (ελαττωμένη συγκέντρωση H^+ ή αυξημένο pH). Ο όρος **οξέωση** χρησιμοποιείται για να περιγραφεί μία παθοφυσιολογική διαδικασία που τείνει να οξινοποιήσει τα υγρά του οργανισμού και ο όρος **αλκάλωση** για να περιγράψει μία παθοφυσιολογική διαδικασία που τείνει να αλκαλοποιήσει τα υγρά του οργανισμού. Σημειώνεται ότι μπορεί να συνυπάρχει οξέωση και αλκάλωση, χωρίς ο ασθενής να είναι οξυαιμικός ή αλκαλαιμικός

Οι απλές διαταραχές της OBI χαρακτηρίζονται από μία αρχική μεταβολή στο «αναπνευστικό» (PaCO_2) ή στο «μεταβολικό» (συγκέντρωση HCO_3^-) διαμέρισμα, που συνοδεύεται από μία κατάλληλη, αντιρροπιστική μεταβολή στο άλλο διαμέρισμα. Σημειώνεται ότι στις απλές διαταραχές οι μεταβολές της PaCO_2 και της συγκέντρωσης HCO_3^- κινούνται προς την ίδια κατεύθυνση. Έτσι υπάρχουν τέσσερις απλές διαταραχές, η αναπνευστική οξέωση (AO), η αναπνευστική αλκάλωση (AA), η μεταβολική οξέωση (MO) και η μεταβολική αλκάλωση (MA), οι οποίες, μαζί με την αντιρροπιστική απάντηση και τον αντίστοιχο μηχανισμό φαίνονται στον πίνακα 1. Οι μικτές διαταραχές της OBI περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων απλών διαταραχών, οι οποίες μπορεί να μεταβάλλουν την οξύτητα του αίματος προς την ίδια κατεύθυνση (οξεία και χρόνια AO) ή προς αντίθετες κατευθύνσεις (MO και AA), ενώ δεν αποκλείονται όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί.

Διαταραχή	Αρχική μεταβολή	Αντιρρόπηση	Μηχανισμός αντιρρόπησης
Μεταβολική οξέωση	$\downarrow \text{HCO}_3^-$	$\downarrow \text{PaCO}_2$	Υπεραερισμός
Μεταβολική αλκάλωση	$\uparrow \text{HCO}_3^-$	$\uparrow \text{PaCO}_2$	Υποαερισμός
Αναπνευστική οξέωση	$\uparrow \text{PaCO}_2$	$\uparrow \text{HCO}_3^-$	Εξουδετέρωση οξέος από ρυθμιστικά διαλύματα. Παροδική αύξηση νεφρικής απέκκρισης οξέος. Αύξηση νεφρικής επαναρρόφησης HCO_3^-
Αναπνευστική αλκάλωση	$\downarrow \text{PaCO}_2$	$\downarrow \text{HCO}_3^-$	Εξουδετέρωση βάσης από ρυθμιστικά διαλύματα. Παροδική ελάττωση νεφρικής απέκκρισης οξέος. Ελάττωση νεφρικής επαναρρόφησης HCO_3^-

Πίνακας 1: Απλές διαταραχές OBI

3. Εκτίμηση της ακρίβειας των αερίων αίματος

Το πρώτο βήμα για την αξιολόγηση των αερίων αίματος είναι η βεβαιότητα ότι οι τιμές ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Σειρά λαθών κατά τη λήψη και τον χειρισμό του δείγματος (παρουσία αέρα ή φυσαλίδων αέρα στη σύριγγα, μεγάλη ποσότητα ηπαρίνης και παρατεταμένη παραμονή του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου) μπορούν να αλλοιώσουν σημαντικά τα αποτελέσματα. Χρήσιμο είναι επίσης να γνωρίζουμε τις διαφορές ανάμεσα στο αρτηριακό και το φλεβικό αίμα, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

	pH	H ⁺ (nEq/L)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)
Αρτηριακό	7,40 (7,36–7,44)	40 (36–44)	40 (36–44)	24 (21–27)
Φλεβικό	7,38 (7,34–7,42)	42 (38–46)	46 (46–50)	26 (23–29)

Πίνακας 2: Διαφορές ανάμεσα σε αρτηριακό και φλεβικό αίμα (φυσιολογικές τιμές)

Ιδιαίτερα προβληματική είναι η αξιολόγηση αρτηριακού αίματος σε περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής ή σοβαρής κυκλοφορικής ανεπάρκειας. Σ' αυτές το pH και η PaCO₂ διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στο αρτηριακό και στο μικτό φλεβικό αίμα. Η PaCO₂ του αίματος που εισέρχεται στην πνευμονική κυκλοφορία μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από του αρτηριακού αίματος και να οδηγηθεί κάποιος στο λανθασμένο συμπέρασμα απουσία σοβαρής διαταραχής, ενώ μπορεί να υπάρχει βαριά οξέωση σε κυτταρικό επίπεδο. Κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης, οι μέσες τιμές pH και PaCO₂, είναι 7,42 και 32 mmHg αντίστοιχα στο αρτηριακό αίμα, ενώ στο μικτό φλεβικό είναι 7,14 και 74 mmHg. Επειδή η λήψη αίματος από την πνευμονική αρτηρία δεν είναι εύκολη υπόθεση, ικανοποιητική θεωρείται η λήψη δείγματος από κεντρική φλέβα.

Οι τιμές pH, PaCO₂ και HCO₃⁻ για να είναι αξιόπιστες πρέπει να ικανοποιούν τις μαθηματικές προϋποθέσεις, που προκύπτουν από την εξίσωση Henderson. Η συγκέντρωση H⁺ υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$H^+(nmol/L)=24 \times PaCO_2 (mmHg)/HCO_3^- (mEq/L)$$

Στη συνέχεια, η αντιστοίχιση της συγκέντρωσης H⁺ (nEq/L) σε pH, γίνεται με τρεις τρόπους:

1. $pH=9-\log H^+$
2. Για κάθε 0,01 μονάδα pH πάνω ή κάτω από το 7,40, αφαιρείται ή προστίθεται 1 nEq/L στην τιμή των 40 nEq/L. Το βασικό μειονέκτημα αυτής της απλής μεθόδου είναι ότι ισχύει μόνο για pH από 7,25 έως 7,55.

3. Για κάθε αύξηση του pH κατά 0,1 πολλαπλασιάζεται η συγκέντρωση H^+ (nEq/L) επί 0,8 και για κάθε ελάττωση επί 1,25 (ποσοστιαία μέθοδος). Γνωρίζοντας ότι pH 7,40 αντιστοιχεί σε συγκέντρωση $H^+=40$ nEq/L, μπορεί με διαδοχικούς πολλαπλασιασμούς να γίνει η αντιστοίχιση.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται η αντιστοίχιση και με τις τρεις μεθόδους σ' όλο το εύρος των συμβατών με τη ζωή τιμών pH και συγκέντρωσης H^+ (nEq/L).

	Λογαριθμική	Κανόνας 0,01	Ποσοστιαία
pH	H^+ (nEq/L)	H^+ (nEq/L)	H^+ (nEq/L)
7.80	16		16
7.75	18		18
7.70	20		20
7.65	22		23
7.60	25		26
7.55	28		29
7.50	32		32
7.45	35		36
7.40	40		40
7.35	45		45
7.30	50	25	50
7.25	56	30	56
7.20	63	35	63
7.15	71	40	71
7.10	79	45	80
7.05	89	50	90
7.00	100	55	100
6.95	112		113
6.90	126		125
6.85	141		140
6.80	159		156

Πίνακας 3: Αντιστοίχιση pH με H^+

4. Ιστορικό και κλινική εικόνα

Η κύρια χρησιμότητα των εργαστηριακών παραμέτρων στην ιατρική είναι η επιβεβαίωση ή ο αποκλεισμός διαγνωστικών σεναρίων και υποθέσεων που σχηματίζονται από τις πληροφορίες που παρέχει το ιστορικό και η φυσική εξέταση του ασθενούς. Η παραπάνω βασική αρχή ισχύει απόλυτα και στη διερεύνηση των διαταραχών της OBI. Σε ασθενή με βαριά υπογκαιμία, υπόταση, ταχυκαρδία, εφίδρωση, ψυχρά άκρα είναι σχεδόν βέβαιη η παρουσία γαλακτικής οξέωσης. Ασθενής με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και διαρροϊκό σύνδρομο έχει κατά πάσα πιθανότητα χρόνια AO και υπερχλωραιμική MO. Η αξία της κλινικής εικόνας και του ιστορικού ενισχύεται από το γεγονός, ότι ακόμη και απολύτως φυσιολογικές παράμετροι δεν αποκλείουν την παρουσία διαταραχών της OBI, όπως για παράδειγμα τη συνύπαρξη MO από διάρροια και MA από εμετούς. Επιπλέον ένα συγκεκριμένο στιγμιότυπο αερίων αίματος ταιριάζει με μία λίστα διαταραχών και ουδέποτε είναι διαγνωστικό συγκεκριμένης διαταραχής, απλής ή μικτής. Τέλος, το ιστορικό και η κλινική εικόνα είναι ιδιαίτερα πολύτιμα στις μικτές διαταραχές, γιατί αυτές συνήθως εμφανίζονται σε περιορισμένο αριθμό παθολογικών διαταραχών. Οι συνηθέστερες παθολογικές καταστάσεις και οι διαταραχές της OBI που προκαλούν παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Υπογκαιμία, κυκλοφοριακή ανεπάρκεια, shock	Γαλακτική οξέωση
Διάρροια	Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση
Εμετοί, ρινογαστρική αναρρόφηση	Μεταβολική αλκάλωση
Διουρητικά της αγκύλης ή θειαζιδικά διουρητικά	Μεταβολική αλκάλωση
Ακεταλοζαμίδη	Υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Αναπνευστική οξέωση
Κατάχρηση υπακτικών	Μεταβολική οξέωση, μεταβολική αλκάλωση
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Μεταβολική οξέωση
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι	Διαβητική κετοξέωση
Ηπατικό κώμα, σήψη	Αναπνευστική αλκάλωση
Εγκυμοσύνη, αναρρίχηση σε μεγάλο ύψος, κρίση πανικού	Αναπνευστική αλκάλωση
Αλκοολισμός	Αλκοολική κετοξέωση, μεταβολική αλκάλωση, αναπνευστική αλκάλωση, δηλητηρίαση από μεθανόλη
Κατάχρηση CaCO_3	Milk-alkali syndrome
Απώλεια ακοής, εμβοές ώτων	Δηλητηρίαση από σαλυκιλικά
Οπτική θηλίτιδα	Δηλητηρίαση από μεθανόλη
Κρύσταλλοι μονοϋδρικού οξαλικού ασβεστίου στα ούρα	Δηλητηρίαση από αιθυλενογλυκόλη
Μετφορμίνη	Γαλακτική οξέωση
Σύνδρομο βραχείας εντέρου	D (-) Γαλακτική οξέωση

Πίνακας 4: Συμβολή ιστορικού και κλινικής εικόνας

5. Επικρατούσα (πρωταρχική) διαταραχή - Απλή ή μικτή διαταραχή

Το πρώτο βήμα για τον προσδιορισμό της επικρατούσας διαταραχής είναι η αξιολόγηση της συγκέντρωσης HCO_3^- . Υψηλή τιμή σημαίνει είτε MA είτε αντιρρόπηση AO. Εάν το pH είναι αυξημένο, η πρωταρχική διαταραχή είναι MA. Εάν το pH είναι ελαττωμένο η πρωταρχική διαταραχή είναι AO. Εάν η συγκέντρωση HCO_3^- υπερβαίνει τα 45 mEq/L, η παρουσία MA είναι βέβαιη, ανεξάρτητα από το pH, διότι η αντιρρόπηση της πιο βαριάς AO ουδέποτε ξεπερνά το όριο αυτό. Αντιστρόφως, χαμηλή συγκέντρωση HCO_3^- σημαίνει, είτε MO, είτε αντιρρόπηση AA. Εάν το pH είναι ελαττωμένο η πρωταρχική διαταραχή είναι η MO. Εάν το pH είναι αυξημένο, η πρωταρχική διαταραχή είναι η AA. Εάν η συγκέντρωση HCO_3^- είναι μικρότερη από 10 mEq/L, η παρουσία MO είναι βέβαιη, ανεξάρτητα από το pH, διότι η αντιρρόπηση της βαρύτερης AA ουδέποτε ξεπερνά το όριο αυτό. Επισημαίνεται ότι στις απλές διαταραχές η συγκέντρωση HCO_3^- και η PaCO_2 κινούνται προς την ίδια κατεύθυνση.

Η διαφορική διάγνωση των απλών από τις μικτές διαταραχές απαιτεί γνώση των κανόνων της αντιρρόπησης και εφαρμογή των εξισώσεων, που προσδιορίζουν την ποσοτική μεταβολή HCO_3^- και η PaCO_2 σε κάθε μία από τις τέσσερις διαταραχές της OBI. Εάν η προβλεπόμενη από την αντίστοιχη εξίσωση τιμή HCO_3^- ή PaCO_2 συμπίπτει με την τιμή που αναγράφεται στα αποτελέσματα των αερίων, πρόκειται για απλή διαταραχή. Εάν αποκλίνει η PaCO_2 πάνω από 5 mmHg ή η συγκέντρωση HCO_3^- πάνω από 3 mEq/L, πρόκειται για μικτή διαταραχή. Στον πίνακα 5 απεικονίζονται το είδος της αντιρροπτικής μεταβολής, ο τρόπος υπολογισμού και οι μέγιστες τιμές.

Διαταραχή	Αρχική μεταβολή	Αντιρροπιστική μεταβολή	Όρια αντιρρόπησης
Οξεία ΑΟ	$\uparrow \text{PaCO}_2$	$\uparrow \text{HCO}_3^- = 0,1/\text{mmHg}$	30 mEq/L
Χρόνια ΑΟ	$\uparrow \text{PaCO}_2$	$\uparrow \text{HCO}_3^- = 0,3/\text{mmHg}$	45 mEq/L
Οξεία ΑΑ	$\downarrow \text{PaCO}_2$	$\downarrow \text{HCO}_3^- = 0,2/\text{mmHg}$	16-18 mEq/L
Χρόνια ΑΑ	$\downarrow \text{PaCO}_2$	$\downarrow \text{HCO}_3^- = 0,4/\text{mmHg}$	12-15 mEq/L
Μεταβολική οξέωση	$\downarrow \text{HCO}_3^-$	$\downarrow \text{PaCO}_2 = 1,2/\text{mEq/L}$	10 mmHg
Μεταβολική αλκάλωση	$\uparrow \text{HCO}_3^-$	$\uparrow \text{PaCO}_2 = 0,7/\text{mEq/L}$	Δεν υπάρχει

Πίνακας 5: Αντιρρόπηση απλών διαταραχών.

Η δογματική χρήση των κανόνων της αντιρρόπησης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά σφάλματα, όταν δεν συνυπολογίζονται τα ακόλουθα:

1. Η αντιρροπιστική απάντηση δεν μπορεί να υπερκεράσει την αρχική διαταραχή
2. Η αντιρροπιστική μεταβολή HCO_3^- ή PaCO_2 δεν μπορεί να υπερβεί συγκεκριμένα όρια
3. Κάθε αντιρροπιστικός μηχανισμός απαιτεί συγκεκριμένο χρόνο για να ολοκληρωθεί και η αξιοπιστία των υπολογισμών προϋποθέτει ότι έχει εγκατασταθεί μία νέα κατάσταση ισορροπίας. Στον πίνακα 6 αναγράφεται ο χρόνος που χρειάζεται για να ολοκληρωθεί η αντιρρόπηση σε κάθε αρχική διαταραχή
4. Σε κάθε περίπτωση τα συμπεράσματα πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τα κλινικά δεδομένα.

Διαταραχή	Χρόνος ολοκλήρωσης
Οξεία ΑΟ	5-10 min
Χρόνια ΑΟ	72-96 h
Οξεία ΑΑ	5-10 min
Χρόνια ΑΑ	72-96 h
Μεταβολική οξέωση	19-24 h
Μεταβολική αλκάλωση	24-36 h

Πίνακας 6: Χρόνος ολοκλήρωσης της αντιρρόπησης

6. Αξιοποίηση εργαστηριακών παραμέτρων αίματος

6.1. Χάσμα ανιόντων

Η συγκέντρωση των μη μετρούμενων ανιόντων, όπως προκύπτει από την αφαίρεση της συγκέντρωσης $\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$ από τη συγκέντρωση Na^+ του πλάσματος, παρέχει εξαιρετικά χρήσιμες πληροφορίες για τη φύση των μεταβολών των HCO_3^- του πλάσματος. Η φυσιολογική τιμή του ΧΑ είναι 10-12 mEq/L, αλλά μπορεί να επηρεαστεί από τη μέθοδο μέτρησης των ηλεκτρολυτών που χρησιμοποιήθηκε. Στον υπολογισμό του ΧΑ είναι απαραίτητο να προσμετράται η επίδραση των πρωτεϊνών του πλάσματος και του pH. Οι πρωτεΐνες είναι πολυανιόντα και αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα των μη μετρούμενων ανιόντων. Έτσι, για τον υπολογισμό της φυσιολογικής τιμής του ΧΑ, θα πρέπει να προστίθενται ή να αφαιρούνται 2,5 mEq/L για κάθε 1 gr/dl αλβουμίνης πάνω ή κάτω από την φυσιολογική τιμή των 4 gr/dl. Το pH, αυτό καθ' εαυτό επηρεάζει το ΧΑ, διαμέσου αλλαγών στο φορτίο των πρωτεϊνών και στη συγκέντρωση των οργανικών οξέων. Έτσι, η αλκαλαιμία αυξάνει το ΧΑ κατά 3-5 mEq/L, ενώ η οξυαιμία το ελαττώνει κατά 1-3 mEq/L.

Η διαφορά ανάμεσα στο μετρούμενο και στο φυσιολογικό ΧΑ δημιουργεί μία νέα παράμετρο που ονομάζεται **Δέλτα Χάσμα Ανιόντων (ΔΧΑ)**. Εάν η τιμή είναι θετική, διαγιγνώσκεται η παρουσία ΜΟ με υψηλό ΧΑ. Τιμές ΔΧΑ μεγαλύτερες των 5 mEq/L, αυξάνουν σημαντικά τη διαγνωστική αξία του ευρήματος. Η ποσοτική σχέση ανάμεσα στην ελάττωση των HCO_3^- του πλάσματος και το ΔΧΑ, μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για τη φύση της διαταραχής. Για παράδειγμα, εάν το ΔΧΑ αντιστοιχεί στο 50% της ελάττωσης των HCO_3^- του πλάσματος, τότε μόνο το 50% της διαταραχής οφείλεται σε ΜΟ με υψηλό ΧΑ. Το υπόλοιπο 50% οφείλεται σε ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ ή σε ΑΑ. Τέλος το άθροισμα του ΔΧΑ και των HCO_3^- του πλάσματος ανταποκρίνεται στην τιμή των HCO_3^- του πλάσματος, πριν την εγκατάσταση της ΜΟ με υψηλό ΧΑ και προβλέπει τα επίπεδα μετά την αποκατάσταση της διαταραχής. Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται

παραδείγματα αξιοποίησης του ΔΧΑ στην αξιολόγηση της ΜΟ και ορισμένων μικτών διαταραχών της ΟΒΙ.

Εργαστηριακά δεδομένα	Φυσιολογικές τιμές	Οξέωση με φυσιολογικό ΧΑ	Οξέωση με αυξημένο ΧΑ	Οξέωση με αυξημένο και φυσιολογικό ΧΑ	Οξέωση με αυξημένο ΧΑ και ΜΑ	Οξέωση με αυξημένο ΧΑ και χρόνια ΑΟ
pH	7,40	7,26	7,29	7,28	7,38	7,12
PaCO ₂	40	23	30	26	35	70
HCO ₃ ⁻	24	10	14	12	20	22
ΧΑ	12	12	22	18	28	23
Δ[HCO ₃]	0	-14	-10	12	-4	-2
ΔΧΑ	0	0	+10	+6	+16	+11
HCO ₃ ⁻ +ΔΧΑ	24	10	24	18	36	33

Πίνακας 7: Παραδείγματα αξιοποίησης του ΔΧΑ

6.2. Η συγκέντρωση του καλίου (K⁺) και άλλων παραμέτρων

Η συγκέντρωση του K⁺ του ορού είναι εξαιρετικά χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση της υπερχλωραιμικής ΜΟ (ΝΣΟ τύπου Ι και ΙΙ: υποκαλιαιμία, ΝΣΟ τύπου VI: υπερκαλιαιμία). Αντίθετα στη ΜΟ με υψηλό ΧΑ το K⁺ μπορεί να είναι φυσιολογικό, αυξημένο ή ελαττωμένο. Η υποκαλιαιμία συνοδεύει όλες τις μορφές ΜΑ και αποτελεί ισχυρή ένδειξη παρουσίας της διαταραχής, χωρίς να παρέχει πληροφορίες για την αιτία της. Τέλος, οι αναπνευστικές διαταραχές προκαλούν μικρές μεταβολές στη συγκέντρωση του K⁺ και κατά συνέπεια μεγάλες αποκλίσεις από το φυσιολογικό είναι ενδεικτικές μεταβολικών διαταραχών της ΟΒΙ.

Η μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης, κρεατινίνης, κετονών, γαλακτικού, σαλικυλικού, μεθανόλης κ.ά ασφαλώς συμβάλλει στη διάγνωση των αντίστοιχων αιτιών.

6.3. Ωσμωτικό χάσμα

Η εργαστηριακή διερεύνηση για την παρουσία συγκεκριμένων τοξινών είναι πολύ χρήσιμη σε ασθενείς με ΜΟ με υψηλό ΧΑ. Εάν δεν υπάρχει αυτή η δυνατότητα, η μέτρηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος και σύγκρισή της με την υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα από τις συγκεντρώσεις των ουσιών που φυσιολογικά συμβάλλουν στην ωσμωτικότητα του ορού, είναι σημαντική, σε περιπτώσεις δηλητηρίασης από γλυκόλες ή αλκοόλες. Η υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα προκύπτει από της εξίσωση:

$$\text{Ωσμωτικότητα ορού} = 1,86 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{γλυκόζη (mg/dl)} : 18 + \text{ουρία (mg/dl)} : 6$$

Η παρουσία ΩΧ (διαφορά ανάμεσα στη μετρούμενη και στην υπολογιζόμενη τιμή μεγαλύτερη από 10 mOsmol/Kg H₂O) είναι ενδεικτική δηλητηρίασης από ουσίες μικρού μοριακού βάρους, όπως μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη.

7. Αξιοποίηση εργαστηριακών παραμέτρων ούρων

Η μέτρηση των ηλεκτρολυτών στα ούρα μπορεί να είναι πολύτιμη στη διαφορική διάγνωση διαταραχών της OBI, με την προϋπόθεση ότι δεν έχει προηγηθεί χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών ή διουρητικών της αγκύλης. Σε ασθενείς με ΜΑ η μέτρηση του Cl⁻ στα ούρα διαχωρίζει την ανταποκρινόμενη στη χορήγηση NaCl ΜΑ από την ανθεκτική (Cl⁻ ούρων μικρότερο από 20 mEq/L και Cl⁻ ούρων μεγαλύτερο από 20 mEq/L αντίστοιχα).

Η μέτρηση του pH των ούρων σε περιπτώσεις ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ βοηθά στη διαπίστωση καταστάσεων αδυναμίας των νεφρών να απεκκρίνουν H⁺ (ΝΣΟ).

7.1. Χάσμα ανιόντων ούρων

Η συγκέντρωση του NH₄⁺ στα ούρα δεν προσδιορίζεται στα περισσότερα εργαστήρια, αλλά μπορεί να εκτιμηθεί έμμεσα από τις συγκεντρώσεις Na⁺, K⁺ και Cl⁻, υπολογίζοντας

το ΧΑ στα ούρα ($\text{ΧΑ ούρων} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$). Η μέτρηση του ΧΑ στα ούρα έχει νόημα μόνο σε καταστάσεις που φυσιολογικά η απέκκριση NH_4^+ θα έπρεπε να είναι αυξημένη, δηλαδή σε παρουσία ΜΟ (HCO_3^- πλάσματος $< 18 \text{ mEq/L}$). Επίσης τα ούρα δεν θα πρέπει να περιέχουν ασυνήθη ανιόντα, όπως κετονικά σώματα ή καρβενικιλίνη. Η αύξηση της απέκκρισης του NH_4^+ στα ούρα, ως NH_4Cl , θα οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης Cl^- σε βαθμό που θα υπερβεί το άθροισμα των συγκεντρώσεων $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ και το ΧΑ στα ούρα θα είναι αρνητικό, επομένως η διαταραχή της νεφρικής απέκκρισης NH_4^+ δεν μπορεί να είναι ο κύριος αιτιοπαθολογικός παράγοντας της οξέωσης. Αντιθέτως, ένα θετικό ΧΑ στα ούρα, σε επίπεδα $20\text{-}30 \text{ mEq/L}$, σημαίνει ότι η ελάττωση της νεφρικής απέκκρισης NH_4^+ παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της οξέωσης.

7.2. Ωσμωτικό χάσμα

Παρά την απέκκριση της κατάλληλης ποσότητας NH_4^+ στα ούρα, το ΧΑ μπορεί να είναι θετικό, σε περιπτώσεις παρουσίας στα ούρα ασυνήθιστων, μη μετρούμενων ανιόντων, όπως β-υδροξυβουτυρικό ή ακετοξικό σε κετοξέωση ή ιππουρικό σε δηλητηρίαση με τολουένιο, λόγω ελάττωσης της απέκκρισης $\text{Na}^+ + \text{K}^+$. Σε τέτοιες περιπτώσεις η νεφρική απέκκριση NH_4^+ μπορεί να εκτιμηθεί από τον υπολογισμό του ΩΧ, δηλαδή τη διαφορά της μετρούμενης από την υπολογιζόμενη ωσμωτικότητα των ούρων. Η ωσμωτικότητα των ούρων υπολογίζεται όπως αναφέρθηκε πριν από την εξίσωση:

$$\text{Ωσμωτικότητα ούρων} = 1,86 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{γλυκόζη} (\text{mg/dl}) : 18 + \text{ουρία} (\text{mg/dl}) : 6$$

Τιμές ΩΧ ούρων σε οξεωτικό ασθενή μεγαλύτερες των $150\text{-}200 \text{ mOsmol/Kg H}_2\text{O}$, είναι ενδεικτικές αυξημένης νεφρικής απέκκρισης NH_4^+ , ενώ τιμές μικρότερες από $50\text{-}100 \text{ mOsmol/Kg H}_2\text{O}$ υποδεικνύουν ελαττωμένη νεφρική απέκκριση NH_4^+ , δηλαδή διαταραχή της ικανότητας των νεφρών να αυξάνουν την απέκκριση οξέος, σε καταστάσεις οξυαιμίας.

8. Συμπεράσματα

Η ερμηνεία των αερίων αίματος η αποκάλυψη των διαταραχών της OBI απαιτεί συστηματική προσέγγιση που περιλαμβάνει:

1. Έλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των αερίων αίματος και των υπόλοιπων εργαστηριακών παραμέτρων
2. Αξιολόγηση του ιστορικού και της κλινικής εικόνας, εντόπιση στοιχείων που οδηγούν σε συγκεκριμένη διαταραχή της OBI
3. Εφαρμογή των κανόνων της αντιρρόπησης για να διευκρινιστεί αν πρόκειται για απλή ή μικτή διαταραχή
4. Αξιοποίηση άλλων εργαστηριακών παραμέτρων, όπως επίπεδα K^+ και Cl^- , XA και ΩX στο αίμα και στα ούρα, για τη διάγνωση της υφιστάμενης διαταραχής.

9. Βιβλιογραφία

1. Μαυροματίδης Κ. Μικτές διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας. Στο: Διαταραχές ύδατος, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Εκδότης: Μαυροματίδης Κ, *University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2006; σελ. 607-635.*
2. Rose BD, Post TW. Introduction to simple and mixed acid-base disorders. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Eds: Rose BD, Post TW. 5th Edition, *McGraw-Hill, New York, Chapter Seventeen, 2001; pp 535-550.*
3. Gennari FJ, Adroque HJ, Galla JH, Madias NE. Acid-base disorders and their treatment, *Taylor & Francis, 2005; 775-816.*
4. Hood VL, Tannen RL. Protection of acid-base balance by pH regulation of acid production. *N Engl J Med 1998; 339: 819-826.*
5. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders (Part one). *N Engl J Med 1998; 338: 26-34.*
6. Adroque HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders

(Part two). *N Engl J Med* 1998; 338: 107-111.

7. Wiseman AC, Linas S. Disorders of potassium and acid-base balance. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 941-949.

8. Cohen RM, Feldman GM, Fernandez PC. The balance of acid-base and charge in health and disease. *Kidney Int* 1997; 52: 559-568.

9. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162-174.

10. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, et al. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia* 2002; 57: 348-356.

11. Oh MS. New perspectives on acid-base balance. *Sem Dial* 2000; 13: 212-219.

12. Schoolwerth AC, Kaneko TM, Sedlacek M, et al. Acid-base disturbances in the intensive care unit: Metabolic acidosis. *Sem Dial* 2006; 19: 492-495.

13. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007; 35: 2630-2636.

14. Gluck SL. Acid-base. *Lancet* 1998; 352: 474-479.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ

Προεδρείο: **Ν. Παπαγαλάνης, Μ. Γενναδίου**

1. Χρήση των τύπων αντιρροπήσεων των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας
Κ. Π. Κατωπόδης
2. Χρήση των χασμάτων αίματος. Χρήση του ωσμωτικού χάσματος και του χάσματος ανιόντων των ούρων
Κ. Μαυροματίδης
3. Συμβολή των ηλεκτρολυτών, της λευκωματίνης και άλλων παραμέτρων στην επίλυση οξεοβασικών προβλημάτων
Γ. Κουτρούμπας

Χρήση των τύπων αντιρροπήσεων των διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας

Κωνσταντίνος Π. Κατωπόδης
Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κάθε πρωτοπαθής διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας (ΟΒΙ) συνοδεύεται από την αντίστοιχη αντιρροπιστική απάντηση του οργανισμού στην προσπάθειά του να αποκαταστήσει την διαταραχθείσα ΟΒΙ.

Η οποιαδήποτε αντιρροπιστική απάντηση, έρχεται σε αντίθεση με την πρωτοπαθή οξεοβασική διαταραχή (ΟΒΔ), με αποτέλεσμα να περιορίζει τις επιδράσεις της δεύτερης στον οργανισμό. Η αντιρρόπηση παίρνει το όνομά της από το όργανο που εμπλέκεται στην επίτευξή της και δεν αποτελεί ανεξάρτητη ΟΒΔ.

Έχει ιδιαίτερη σημασία να διαχωρίζεται η αντιρρόπηση από την πρωτοπαθή ΟΒΔ. Έτσι, αυτή είναι πάντοτε μικρότερου μεγέθους από την πρωτοπαθή ΟΒΔ και ποτέ δεν επιτυγχάνεται αποκατάσταση των επιπέδων της συγκέντρωσης των H^+ του πλάσματος.

Οι φυσιολογικές παράμετροι της ΟΒΙ είναι:

$$pH=7,37-7,43$$

$$PaCO_2=36-44 \text{ mmHg}$$

$$HCO_3^-=22-26 \text{ mEq/L}$$

$$pH=6,1 + \log [HCO_3^-] / 0,03 \times [PaCO_2]$$

$$H^+=24 \times [PaCO_2] / [HCO_3^-]$$

1. Μεταβολική οξέωση

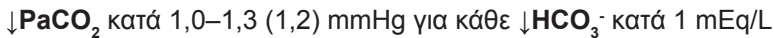
Η μεταβολική οξέωση (ΜΟ) χαρακτηρίζεται από:



αυτό οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των H^+ του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), διέγερση του αναπνευστικού κέντρου και σε υπεραερισμό (αντιρροπιστικός μηχανισμός), με αποτέλεσμα την:



Η σχέση μεταξύ HCO_3^- και PaCO_2 είναι η παρακάτω:



Η αναμενόμενη μείωση της PaCO_2 παρέχεται από την εξίσωση:

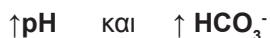
$$\downarrow \text{PaCO}_2 = 1,2 \times [24 - (\text{HCO}_3^- \text{ πλάσματος})]$$

Να σημειωθεί ότι:

- α) ο μέγιστος αντιρροπιστικός υπεραερισμός παρατηρείται μετά από 12-24 ώρες
- β) η μεγίστη αντιρρόπηση σπάνια οδηγεί σε μείωση της $\text{PaCO}_2 < 10-12 \text{ mmHg}$
- γ) παραμένει ο υπεραερισμός σε περιπτώσεις ταχείας διόρθωσης της οξυαιμίας
- δ) η χρόνια οξέωση οδηγεί σε: υπεραερισμό $\rightarrow \downarrow \text{PaCO}_2 \rightarrow \downarrow$ νεφρικής επαναρρόφησης $\text{HCO}_3^- \rightarrow \uparrow$ νεφρικής απώλειας $\text{HCO}_3^- \rightarrow \downarrow \text{HCO}_3^-$ του ορού $\rightarrow$ επιδείνωση της οξυαιμίας.

2. Μεταβολική αλκάλωση

Η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) χαρακτηρίζεται από:



αυτό οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των H^+ στο ΕΝΥ, καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και υποαερισμό (αντιρροπιστικός μηχανισμός) με αποτέλεσμα την:



Η σχέση μεταξύ HCO_3^- και $PaCO_2$ είναι η παρακάτω:

$$\uparrow PaCO_2 \text{ κατά } 0,5\text{-}0,7 \text{ (0,6) mmHg για κάθε } \uparrow HCO_3^- \text{ κατά } 1 \text{ mEq/L}$$

η αναμενόμενη αύξηση της $PaCO_2$ δίδεται από την εξίσωση:

$$\uparrow PaCO_2 = 0,6 \times (HCO_3^- \text{ πλάσματος} - 24)$$

Να σημειωθεί ότι στη ΜΑ η αύξηση της $PaCO_2$ δεν υπερβαίνει τα 60 mmHg.

3. Αναπνευστική οξέωση

Η αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) χαρακτηρίζεται από:



αυτό οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης των HCO_3^- του αίματος (αντιρροπιστικός μηχανισμός) διαμέσου:

α) στροφής της αντίδρασης $H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$ προς τα δεξιά και

β) αυξημένης επαναρρόφησης HCO_3^- από τα νεφρικά σωληνάκια ($\downarrow pH \rightarrow$ $\uparrow$ ενδοκυττάριου $pH \rightarrow \uparrow$ απέκκριση $H^+ \rightarrow \uparrow$ επαναρρόφηση HCO_3^-).

Έτσι η ΑΟ χαρακτηρίζεται από:



η σχέση μεταξύ HCO_3^- και PaCO_2 είναι:

α) Στην οξεία ΑΟ

$$\uparrow \text{PaCO}_2 \text{ κατά } 10 \text{ mmHg} \rightarrow \uparrow \text{HCO}_3^- \text{ κατά } 1 \text{ mEq/L}$$

β) Στη χρόνια ΑΟ

$$\uparrow \text{PaCO}_2 \text{ κατά } 10 \text{ mmHg} \rightarrow \uparrow \text{HCO}_3^- \text{ κατά } 3,5 \text{ mEq/L}$$

4. Αναπνευστική αλκάλωση

Η αναπνευστική αλκάλωση (ΑΑ) χαρακτηρίζεται από:

$$\uparrow \text{pH} \quad \text{και} \quad \downarrow \text{PaCO}_2$$

αυτό οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των HCO_3^- (αντιρροπιστικός μηχανισμός) διαμέσου:

α) στροφής της αντίδρασης $\text{H}_2\text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ προς τ' αριστερά και

β) μειωμένης επαναρρόφησης HCO_3^- από τούς νεφρούς ($\uparrow \text{pH} \rightarrow \uparrow \text{ενδοκυττάριο pH} \rightarrow \downarrow \text{απέκκριση } \text{H}^+ \rightarrow \downarrow \text{επαναρρόφηση } \text{HCO}_3^-$).

Έτσι η ΑΑ χαρακτηρίζεται από:

$$\downarrow \text{HCO}_3^-$$

η σχέση μεταξύ HCO_3^- και PaCO_2 είναι:

α) Στην οξεία ΑΑ

$$\downarrow \text{HCO}_3^- \text{ κατά } 2 \text{ mEq/L για κάθε } \downarrow \text{PaCO}_2 \text{ κατά } 10 \text{ mmHg}$$

β) Στη χρόνια ΑΑ

$$\downarrow \text{HCO}_3^- \text{ κατά } 4 \text{ mEq/L για κάθε } \downarrow \text{PaCO}_2 \text{ κατά } 10 \text{ mmHg}$$

Η χρήση όμως των τύπων αντιρρόπησης της OBI στην καθημερινή κλινική άσκηση θα γίνει περισσότερο κατανοητή μέσω διαφόρων παθολογικών περιστατικών:

1^η περίπτωση

Ανδρας 28 χρόνων που ήταν υγιής, εμφάνισε τις τελευταίες 2 εβδομάδες πολουουρία, πολυδιψία και προοδευτικά λήθαργο και μυϊκή αδυναμία. Είχε ΑΠ=90/50 mmHg, pH=6,91, $\text{PaCO}_2=8$ mmHg, $\text{HCO}_3^-=1,6$ mEq/L, $\text{K}^+=4$ mEq/L, $\text{Na}^+=127$ mEq/L, γλυκόζη=1400 mg/dl, κρεατινίνη=4,5 mg/dl, ουρία=240 mg/dl και γενική ούρων με 4+ κετονοσώματα.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής εμφάνισε ΜΟ (μειωμένο αρτηριακό pH σε συνδυασμό με μειωμένα HCO_3^-) με αυξημένο (35 mEq/L) χάσμα ανιόντων (XA). Η παρουσία ΜΟ σε ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα γλυκόζης και κετονοσώματα στο αίμα ή τα ούρα επισφραγίζει τη διάγνωση της διαβητικής κετοξέωσης. Σε ασθενείς με ΜΟ παρατηρείται αντιρροπιστικός υπεραερισμός. Η αναμενόμενη PaCO_2 έπρεπε να ήταν περίπου 14 mmHg (μείωση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L συνοδεύεται από μείωση της PaCO_2 κατά 1,2 mmHg). Ωστόσο, ο ασθενής είχε λίγο κατώτερη PaCO_2 (8 mmHg), εύρημα που υποδηλώνει τη συνύπαρξη ΑΑ (συνυπάρχουσα λοίμωξη;). Για τον αποκλεισμό άλλων διαταραχών της OBI που ενδεχομένως συνυπήρχαν, θα έπρεπε να υπολογιστεί ο λόγος $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$. Στη συγκεκριμένη περίπτωση αυτός ήταν ίσος με $(35-10)/24-1,6=25/22,4=1,11$, εύρημα που υποδηλώνει την παρουσία διαβητικής κετοξέωσης που δεν συνοδεύονταν από υποχλωραιμική ΜΑ ή υπερχλωραιμική ΜΟ.

2^η περίπτωση

Άνδρας 69 χρόνων με τριήμερο ιστορικό λοίμωξης των ανώτερων αεροφόρων οδών, βρέθηκε σε κωματώδη κατάσταση με απώλειες ούρων και κοπράνων. Είχε ΑΠ=140/80 mmHg, κρεατινίνη=1,3 mg/dl, $\text{Na}^+=143$ mEq/L, $\text{K}^+=4,5$ mEq/L, $\text{Cl}^-=94$ mEq/L, $\text{HCO}_3^-=4$ mEq/L, pH=6,90, $\text{PaCO}_2=22$ mmHg και γαλακτικά=14 mEq/L.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής εμφάνισε MO (μείωση του pH με παράλληλη μείωση των HCO_3^-) με αυξημένο ΧΑ (43 mEq/L). Δεν είχε κετονοσώματα στο αίμα και στα ούρα, η νεφρική του λειτουργία ήταν φυσιολογική, ενώ τα επίπεδα των γαλακτικών ήταν αυξημένα (14 mEq/L) [γαλακτική οξέωση]. Σε ασθενείς με MO παρατηρείται αντιρροπιστικός υπεραερισμός με αποτέλεσμα μείωση της PaCO_2 . Στο συγκεκριμένο ασθενή η αναμενόμενη PaCO_2 ήταν 16 mmHg, όμως είχε $\text{PaCO}_2=22$ mmHg, δηλαδή μεγαλύτερη απ' αυτήν που αναμένονταν από την αντιρρόπηση της MO (εξαιτίας πιθανά σπασμών που θα μπορούσαν να εξηγήσουν και την απώλεια ούρων και κοπράνων). Για τον αποκλεισμό της ύπαρξης μιας μικτής διαταραχής της OBI θα έπρεπε να υπολογιστεί ο λόγος $\Delta\text{XA}/\Delta\text{HCO}_3^-$ που στην συγκεκριμένη περίπτωση ήταν αυξημένος: $43-10/24-4=33/20=1,65$, εύρημα που υποδηλώνει τη συνύπαρξη MA (μεγαλύτερη αύξηση του ΧΑ από την μείωση των HCO_3^-). Η συνύπαρξη MA μπορεί επίσης να επισημανθεί με τον προσδιορισμό της διορθωμένης συγκέντρωσης HCO_3^- από την εξίσωση:

$$\text{Διορθωμένα } \text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^- + (\text{XA}-10)$$

Στη συγκεκριμένη περίπτωση τα επίπεδα των διορθωμένων HCO_3^- ήταν $4+(43-10)=37$ mEq/L, δηλαδή αυξημένα. Η προσεκτική μελέτη των ηλεκτρολυτών του ορού θα μπορούσε επίσης να βοηθήσει στην αναγνώριση συνύπαρξης MA. Πράγματι είχε μειωμένα επίπεδα Cl^- (94 mEq/L) σε σχέση μ' αυτά του Na^+ (143 mEq/L). Η υποχλωραιμία αποτελεί ένα έμμεσο εύρημα συνύπαρξης διαταραχής της OBI, εν προκειμένω

υποχλωραιμικής ΜΑ, η οποία πιθανά οφείλονταν σε εμετούς, όπως στη συνέχεια επιβεβαιώθηκε από το ιστορικό του ασθενή. Η πιθανή αλληλουχία των γεγονότων στο συγκεκριμένο ασθενή έχει ως εξής: εμετοί → ΜΑ, σπασμοί → αναπνευστική + γαλακτική οξέωση.

3^η περίπτωση

Άνδρας 45 χρόνων μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο μετά από ταξίδι στην Αφρική, όπου εμφάνισε διαρροϊκές κενώσεις. Είχε ΑΠ=90/60 mmHg, σφύξεις=120/min, αναπνοές=24/min, κρεατινίνη=2,5 mg/dl, ουρία=100 mg/dl, Na^+ =133 mEq/L, K^+ =3,2 mEq/L, Cl^- =110 mEq/L, pH=7,26, PaCO_2 =25 mmHg και HCO_3^- =11,2 mEq/L.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής εμφάνισε ΜΟ (μείωση του pH που συνοδεύονταν από μείωση των HCO_3^-). Η αναμενόμενη PaCO_2 δεν διέφερε από την τιμή που μετρήθηκε, εύρημα που αποκλείει την πιθανότητα μικτής διαταραχής της ΟΒΙ. Το ΧΑ ήταν επίσης φυσιολογικό (10 mEq/L). Από την ανάλυση των τιμών των ηλεκτρολυτών του ορού επισημαίνεται η αύξηση της συγκέντρωσης του Cl^- του ορού. Επομένως ο ασθενής εμφάνιζε υπερχλωραιμική ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, που οφείλονταν στο διαρροϊκό σύνδρομο. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης θα ήταν χρήσιμος ο υπολογισμός του ΧΑ των ούρων ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ δείγματος ούρων), το οποίο θα έπρεπε να ήταν μειωμένο (αρνητικό) σε ασθενή με χρόνιο διαρροϊκό σύνδρομο. Πράγματι σε ασθενείς με ΜΟ εξαιτίας διαρροιών, παρατηρείται αυξημένη αντιροπτική νεφρική απέκκριση H^+ , δηλαδή αυξημένη νεφρική απέκκριση Cl^- , η οποία έπρεπε να υπερβαίνει την αντίστοιχη απέκκριση $\text{Na}^+ + \text{K}^+$, με τελικό αποτέλεσμα το μειωμένο (αρνητικό) ΧΑ στα ούρα. Η παρουσία αρνητικού ΧΑ επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση μιας υπερχλωραιμικής ΜΟ που οφείλεται σε ΝΣΟ, στις οποίες υπάρχει μειωμένη ικανότητα απέκκρισης H^+ και επομένως NH_4Cl και αυξημένο (θετικό) ΧΑ στα ούρα.

4^η περίπτωση

Άνδρας 72 χρόνων με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και υπέρτασης ήταν σε αναπνευστική υποστήριξη μετά μερική κολεκτομή. Τέθηκε επίσης ρινογαστρική αναρρόφηση και χορηγήθηκε διάλυμα Ringer Lactate.

Εργαστηριακός έλεγχος έδειξε τα εξής: Κρεατινίνη=1,2 mg/dl, ουρία=70 mg/dl, $\text{Na}^+=133$ mEq/L, $\text{K}^+=3,5$ mEq/L, $\text{Cl}^-=78$ mEq/L, $\text{pH}=7,66$, $\text{PaCO}_2=32$ mmHg, $\text{HCO}_3^-=37$ mEq/L. Σε δείγμα ούρων είχε: $\text{Na}^+=35$ mEq/L, $\text{K}^+=44$ mEq/L, $\text{Cl}^-=4$ mEq/L.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής εμφάνισε υποχλωραιμική (Cl^- ορού 78 mEq/L) MA (αύξηση του pH με παράλληλη αύξηση των HCO_3^-), που οφείλονταν στην απώλεια H^+ εξαιτίας της ρινογαστρικής αναρρόφησης. Η αναμενόμενη PaCO_2 στον ασθενή ήταν 49 mmHg ($40+13 \times 0,7$) [αύξηση της PaCO_2 κατά 0,7 mmHg για την αύξηση των HCO_3^- κατά 1 mEq/L]. Ωστόσο, η PaCO_2 του ήταν σαφώς κατώτερη (32 mmHg), εύρημα ενδεικτικό συνυπάρχουσας AA, εξαιτίας του μηχανικού αερισμού.

Το XA του ορού ήταν αυξημένο (18 mEq/L), εύρημα που θέτει την υποψία συνυπάρχουσας MO. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη περίπτωση τα επίπεδα της αλβουμίνης ήταν πιθανά αυξημένα, εξαιτίας της συνυπάρχουσας συστολής του εξωκυττάριου όγκου (ουρία/κρεατινίνη=70/1,2), που οδηγεί σε παράλληλη αύξηση του XA. Η αύξηση του XA πιθανά οφείλονταν επίσης στη σημαντικού βαθμού αλκαλαιμία που είχε, ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής οργανικών οξέων και κατιόντων στο πλάσμα και της αύξησης του αρνητικού φορτίου της αλβουμίνης.

5^η περίπτωση

Άνδρας 36 χρόνων διακομίστηκε στο νοσοκομείο με σύγχυση. Αναφέρθηκε στο ιστορικό ναυτία και έμετοι από 2 εβδομάδες, μετά από βαριά κατάχρηση αλκοολούχων ποτών. Είχε ΑΠ=160/80 mmHg, αναπνοές=5/min, κρεατινίνη=1,5 mg/dl, ουρία=68 mg/dl, Na^+ =134 mEq/L, K^+ =2,2 mEq/L, Cl^- =58 mEq/L, pH=7,54, PaCO_2 =70 mmHg και HCO_3^- =58 mEq/L.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής εμφάνισε υποχλωραμιακή MA (αύξηση του pH με παράλληλη αύξηση των HCO_3^-) που οφείλονταν στους εμέτους και στην εξ αυτών αυξημένη απώλεια H^+ . Σε ασθενείς με MA παρατηρείται αντιρροπιστικός υποαερισμός (μείωση του αριθμού και του βάθους των αναπνοών) και αύξηση της PaCO_2 . Η αναμενόμενη PaCO_2 στο συγκεκριμένο ασθενή ήταν 64 mmHg (αύξηση HCO_3^- κατά $58-24=34$ mEq/L, $34 \times 0,7=23,8$, $40+23,8=64$ mmHg). Όμως η PaCO_2 του ήταν υψηλότερη (70 mmHg), εύρημα που υποδηλώνει τη συνύπαρξη AO, που πιθανά οφείλονταν σε κεντρικό υποαερισμό, καθώς και στην αδυναμία των αναπνευστικών μυών, εξαιτίας της βαριάς υποκαλιαιμίας. Το ΧΑ του ήταν επίσης αυξημένο (24 mEq/L), εύρημα που υποδηλώνει τη συνύπαρξη MO. Σε αλκοολικούς ασθενείς η παρουσία MO με αυξημένο ΧΑ μπορεί να οφείλεται, είτε σε αλκοολική κετοξέωση (απαιτείται έλεγχος για κετονοσώματα στα ούρα και προσδιορισμός των επιπέδων του β-υδροξυβουτυρικού οξέος στον ορό).

Η μείωση των επιπέδων του K^+ μπορεί να οφείλονταν στη συνυπάρχουσα MA (που έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο των K^+ στα κύτταρα, αλλά και στην αυξημένη νεφρική απέκκριση K^+) ή σε συνυπάρχουσα υπομαγνησισαιμία, εξαιτίας της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών. Πράγματι, η πολυπαραγοντικής αιτιολογίας υπομαγνησισαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε αλκοολικούς ασθενείς και φαίνεται ότι είναι υπεύθυνη για τις άλλες ηλεκτρολυτικές διαταραχές που συχνά παρατηρούνται σ'

αυτούς. Πράγματι, η υπομαγνησισαιμία έχει ως αποτέλεσμα καλιουρία, καθώς και μείωση της έκκρισης της PTH ή και αντίσταση στη δράση της που οδηγεί σε υπασβεσταιμία.

6^η περίπτωση

Νεαρή γυναίκα πήρε μεγάλη δόση σαλικυλικών εξαιτίας διάχυτων κοιλιακών αλγών. Στη συνέχεια εμφάνισε πόνο στο επιγάστριο και εμετούς. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε $\text{pH}=7,70$, $\text{PaCO}_2=25 \text{ mmHg}$, $\text{HCO}_3^-=30 \text{ mEq/L}$ και $\text{XA}=17 \text{ mEq/L}$.

Συζήτηση - Σχόλια

Η ασθενής εμφάνισε MA (αύξηση του pH με παράλληλη αύξηση των HCO_3^-) εξαιτίας των εμέτων. Η αναμενόμενη PaCO_2 σε ασθενή με MA και αύξηση των HCO_3^- κατά 6 mEq/L ήταν 44 mmHg . Ωστόσο, είχε $\text{PaCO}_2=25 \text{ mmHg}$, εύρημα που υποσημαίνει τη συνύπαρξη AA που σχετίζεται με τη χορήγηση μεγάλης δόσης σαλικυλικών. Το XA ήταν αυξημένο (περισσότερο από τη μικρή αύξηση που αναμένεται σε ασθενείς με MA), εύρημα που συμβαδίζει με τη συνύπαρξη MO με αυξημένο XA (γαλακτική οξέωση), που επίσης παρατηρείται σε ασθενείς με δηλητηρίαση από σαλικυλικά.

7^η περίπτωση

Άνδρας 60 χρόνων με ιστορικό χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας διακομίστηκε στο νοσοκομείο με υπνηλία και σύγχυση, μετά από λοίμωξη των αεροφόρων οδών. Είχε $\text{ΑΠ}=170/95 \text{ mmHg}$ και τα κυριότερα ευρήματα από την φυσική εξέταση ήταν περιφερική κυάνωση και οιδήματα.

Από τα αέρια αίματος και τους ηλεκτρολύτες είχε: $\text{pH}=7,22$, $\text{PaCO}_2=80 \text{ mmHg}$, $\text{HCO}_3^-=32 \text{ mEq/L}$, $\text{Na}^+=141 \text{ mEq/L}$, $\text{K}^+=4,3 \text{ mEq/L}$ και $\text{Cl}^-=97 \text{ mEq/L}$.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής εμφάνισε ΑΟ (μείωση του pH με παράλληλη αύξηση της PaCO_2). Σε περιπτώσεις χρόνιας ΑΟ παρατηρείται αντιρροπιστική αύξηση της επανααρρόφησης HCO_3^- από τους νεφρούς και αύξηση των HCO_3^- του πλάσματος. Συγκεκριμένα παρατηρείται αύξηση των HCO_3^- κατά 3,5 mEq/L για κάθε αύξηση της PaCO_2 κατά 10 mmHg. Η αναμενόμενη συγκέντρωση HCO_3^- στο συγκεκριμένο ασθενή ήταν 38 mEq/L ($40 \text{ mmHg} \times 3,5 = 14 + 24 = 38 \text{ mEq/L}$). Ωστόσο είχε: $\text{HCO}_3^- = 32 \text{ mEq/L}$, εύρημα που υποδηλώνει τη συνύπαρξη ΜΟ (πιθανά γαλακτικής).

8^η περίπτωση

Ασθενής με οξεία αύξηση της PaCO_2 . Ποιες είναι οι πιθανές διαγνώσεις:

1 ^{ος} ασθενής	pH=7,02	$\text{PaCO}_2=96 \text{ mmHg}$	$\text{HCO}_3^-=20 \text{ mEq/L}$
2 ^{ος} ασθενής	pH=7,25	$\text{PaCO}_2=70 \text{ mmHg}$	$\text{HCO}_3^-=27 \text{ mEq/L}$
3 ^{ος} ασθενής	pH=7,30	$\text{PaCO}_2=50 \text{ mmHg}$	$\text{HCO}_3^-=38 \text{ mEq/L}$

Συζήτηση - Σχόλια

1^{ος} ασθενής: Σε οξεία ΑΟ η αναμενόμενη συγκέντρωση των HCO_3^- είναι 28 mEq/L. Επομένως στον ασθενή αυτό συνυπήρχε ΜΟ.

2^{ος} ασθενής: Είχε αμιγώς οξεία ΑΟ, αφού δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στη μετρούμενη και την αναμενόμενη συγκέντρωση των HCO_3^- .

3^{ος} ασθενής: Εμφάνιζε παράλληλα και ΜΑ που είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση των HCO_3^- .

9^η περίπτωση

Άνδρας με γνωστό ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ μεταφέρθηκε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) με σύγχυση. Οι συγγενείς του ανέφεραν κατανάλωση αλκοόλ μέχρι πριν μία εβδομάδα, οπότε στη συνέχεια ο ασθενής εμφάνισε εμετούς. Είχε ΑΠ=90/50 mmHg, αναπνοές=22/min, κρεατινίνη=0,9 mg/dl, ουρία=40 mg/dl, $\text{Na}^+=129$ mEq/L, $\text{K}^+=2,9$ mEq/L, $\text{Cl}^-=78$ mEq/L, pH=7,50, $\text{PaCO}_2=24$ mmHg, $\text{HCO}_3^-=18$ mEq/L και $\text{PaO}_2=95$ mmHg.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής εμφάνισε ΑΑ (αύξηση του pH με παράλληλη μείωση της PaCO_2). Η συγκέντρωση των HCO_3^- (18 mEq/L) δεν διέφερε απ' αυτήν που αναμένεται σε περιπτώσεις χρόνιας ΑΑ (μείωση των HCO_3^- κατά 4 mEq/L για κάθε μείωση της PaCO_2 κατά 10 mmHg). Ωστόσο, το ΧΑ του ορού ήταν ιδιαίτερα αυξημένο (32 mEq/L), εύρημα που υποδηλώνει τη συνύπαρξη ΜΟ (αλκοολική κετοξέωση/γαλακτική οξέωση). Ο προσδιορισμός της διορθωμένης συγκέντρωσης HCO_3^- μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διάγνωση μικτών διαταραχών της ΟΒΙ:

$$\text{Διορθωμένη συγκέντρωση } \text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^- + (\text{ΧΑ} - 10) = 18 - 22 = 40 \text{ mEq/L}$$

Αυτή η αυξημένη διορθωμένη συγκέντρωση HCO_3^- υποδηλώνει τη συνύπαρξη ΜΑ, επομένως ο ασθενής εμφάνιζε μία τριπλή διαταραχή της ΟΒΙ και συγκεκριμένα ΑΑ εξαιτίας της υποκείμενης νόσου (αλκοολική ηπατοπάθεια), ΜΑ (εξαιτίας των εμετών) και ΜΟ με αυξημένο ΧΑ (γαλακτική οξέωση/αλκοολική κετοξέωση). Πρέπει εδώ να υπογραμμιστεί ότι η παρουσία ανερμήνευτης ΑΑ θέτει την υποψία πνευμονικής εμβολής ή σηψαιμίας. Η συνύπαρξη πολλαπλών διαταραχών της ΟΒΙ μπορεί επίσης να αποκαλυφθεί από την προσεκτική ανάλυση του ιστορικού του ασθενούς σε συνδυασμό με τη σωστή αξιολόγηση των παράμετρων της ΟΒΙ και των ηλεκτρολυτών του ορού. Ο προσδιορισμός του ΧΑ του ορού, της διορθωμένης συγκέντρωσης HCO_3^- , της σχέσης

$\Delta\text{ΧΑ}/\Delta\text{HCO}_3^-$ και η αξιολόγηση των επιπέδων του Cl^- (σε σχέση με το Na^+) επιτρέπουν τη σωστή διάγνωση στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.

Ο ασθενής είχε επίσης υποκαλιαιμία, εξαιτίας της μειωμένης πρόσληψης, των εμέτων και της χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ, καθώς και της υπονατριαιμίας που πιθανά οφείλονταν στη συνυπάρχουσα συστολή του εξωκυττάριου όγκου υγρών (σχέση ουρίας/κρεατινίνης 40/0,9).

10^η περίπτωση

Ασθενής 42 χρόνων, χρόνιος αλκοολικός μεταφέρθηκε με οξεία μέθη στο ΤΕΠ. Βρέθηκε στο πάρκο μέσα σε μία λίμνη εμεσμάτων. Η θερμοκρασία ήταν 39°C, ενώ η ακτινογραφία θώρακα έδειξε πνευμονία. Στη φυσική εξέταση υπήρχαν ευρήματα ενδεικτικά συστολής του εξωκυττάριου όγκου. Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε αρτηριακό $\text{pH}=7,53$, $\text{PaCO}_2=25$ mmHg, $\text{HCO}_3^-=20$ mEq/L, αλβουμίνη=3,8 gr/dl, $\text{Na}^+=130$ mEq/L, $\text{K}^+=2,9$ mEq/L, $\text{Cl}^-=80$ mEq/L, κρεατινίνη=1,4 mg/dl, ουρία=34 mg/dl και γλυκόζη=270 mg/dl. Στην εξέταση υπήρχε μικρή ποσότητα κετονοσωμάτων.

Συζήτηση - Σχόλια

Ο ασθενής είχε αλκαλαιμία με μειωμένη PaCO_2 , δηλαδή ΑΑ που οφείλονταν στη συνυπάρχουσα λοίμωξη του αναπνευστικού (ή και στη συνυπάρχουσα αλκοολική ηπατοπάθεια). Σε περιπτώσεις οξείας ΑΑ παρατηρείται μικρή μείωση των HCO_3^- (κατά 2 mEq/L για μείωση της PaCO_2 10 mmHg). Επομένως τα αναμενόμενα HCO_3^- ήταν 21 mEq/L, τιμή παρόμοια με τη μετρούμενη συγκέντρωσή τους. Το ΧΑ του ορού (30 mEq/L) υποδηλώνει την ύπαρξη ΜΟ (γαλακτική οξέωση εξαιτίας υποξίας, χρόνιου αλκοολισμού και έλλειψης θειαμίνης ή αλκοολική κετοξέωση που συνοδεύεται από αυξημένη απέκκριση κετονοσωμάτων στα ούρα). Παράλληλα πρέπει να υπολογιστεί η διορθωμένη συγκέντρωση HCO_3^- που ήταν αυξημένη:

$$\text{Διορθωμένη συγκέντρωση } \text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^- + (\text{XA} - 10) = 20 + 20 = 40 \text{ mEq/L}$$

Η αυξημένη διορθωμένη συγκέντρωση HCO_3^- υποδηλώνει τη συνύπαρξη υποχλωραιμικής ΜΑ εξαιτίας των εμετών. Τέλος στον ασθενή που εμφανίζει υποξαιμία, πρέπει να υπολογιστεί η κυψελιδοτριχοειδική κλίση O_2 που στη συγκεκριμένη περίπτωση ήταν αυξημένη (60 mmHg), εύρημα που υποδηλώνει ενδογενή πνευμονική νόσο (κατά πάσα πιθανότητα οφείλονταν σε πνευμονία από εισρόφηση).

Χρήση των χασμάτων αίματος. Χρήση του ωσμωτικού χάσματος και του χάσματος ανιόντων των ούρων

Κώστας Μαυροματίδης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος

Γενικού Νοσοκομείου Κομοτηνής «Σισμανόγλειο»

1. Χάσμα ανιόντων ορού

Ορισμός

Φυσιολογικά στον ορό το άθροισμα των κατιόντων (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} κ.ά) είναι ίσο με το άθροισμα των ανιόντων (Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{--} , SO_4^{--} , λευκώματα και οργανικά οξέα), έτσι ώστε να διατηρείται η ηλεκτρική ισορροπία (Πίνακας 1):

$$(Na^+ + K^+ + Mg^{++} + Ca^{++}) = (HCO_3^- + Cl^- + \text{Λευκώματα} + \text{Οργανικά ανιόντα} + SO_4^{--} + PO_4^{--})$$

Μη μετρήσιμα ανιόντα και μη υπολογιζόμενα	mEq/L	Μη μετρήσιμα κατιόντα και μη υπολογιζόμενα	mEq/L
Λευκωματίνη	15	Ασβέστιο	5
Οργανικά οξέα	5	Μαγνήσιο	2
Φωσφορικές ρίζες	2		-
Θειικές ρίζες	1		-
		Κάλιο	4
Σύνολο	23		11

Πίνακας 1: Χάσμα ανιόντων=23-11=12 mEq/L

Επειδή στην κλινική πράξη συνήθως δεν προσδιορίζεται η πυκνότητα μερικών ανιόντων, όπως των θειικών ριζών (SO_4^{--}) και ορισμένων οργανικών οξέων, ούτε συνυπολογίζονται ορισμένα ανιόντα (λευκώματα), αλλά και κατιόντα (Ca^{++} , Mg^{++} , K^+),

προέκυψε ο όρος του χάσματος των ανιόντων (XA), τον οποίο εισήγαγε πρώτος ο Gamble, ο οποίος τόνιζε τότε τη σημασία της ηλεκτρικής ισορροπίας (ουδετερότητας) στην εκτίμηση της σύγχυσης που υπήρχε στο ιοντικό περιβάλλον του αίματος και των υγρών διαμερισμάτων του οργανισμού (*Gamble 1950*), αν και χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη μόνο τα τελευταία 30 περίπου χρόνια (*Narins & Emmett 1980*). Το XA λοιπόν παριστάνει τα ανιόντα που βρίσκονται στον ορό και δεν μπορούν να προσδιοριστούν εύκολα, ισούται με 25 mEq/L και δίδεται από τη σχέση:

$$(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Mg}^{++} + \text{Ca}^{++}) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 25 \text{ mEq/L}$$

Επειδή όμως και πάλι: α) στην πράξη τα επίπεδα του Ca^{++} και του Mg^{++} είναι σχετικά σταθερά και η μικρή μεταβολή τους δεν επηρεάζει σημαντικά την τιμή του XA και β) αυτά (Mg^{++} , Ca^{++} , λευκώματα) παρά το ότι προσδιορίζονται εύκολα, οι μονάδες στις οποίες συνήθως εκφράζονται είναι mg/dl ή gr/dl και είναι χρονοβόρο και πολλές φορές δύσκολο να γίνει μετατροπή σε mEq/L (που αποτελούν τις μονάδες που εκφράζεται το XA), γι' αυτό όλα αυτά παραλείπονται οπότε $\text{XA} = \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 10-12 \text{ mEq/L}$. Σήμερα βέβαια το XA πρέπει να σημειωθεί ότι είναι κατώτερο (3-11 mEq/L), εξ αιτίας του ότι με τους νεώτερους αναλυτές τα επίπεδα του Cl^- διαπιστώνονται υψηλότερα. Αυτό συμβαίνει, επειδή εκτιμώνται με ιοντοεπιλεκτικό αναλυτή (ειδικό ηλεκτρόδιο) και όχι χρωματομετρικά ή φωτομετρικά όπως γίνονταν παλαιότερα (*Winter et al 1990*, *Sadjadi 1995*), γεγονός που έχει πρακτική αξία και πρέπει να το γνωρίζουμε, διότι έτσι πολλές περιπτώσεις MO με αυξημένο XA μπορεί να μη διαγνωστούν (*Sadjadi 1995*, *Adams et al 2006*). Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι το XA είναι ακριβέστερο όταν κατά τον προσδιορισμό του περιλαμβάνεται και το K^+ (*Emmett & Narins 1977*), δηλαδή $\text{XA} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 15 \text{ mEq/L}$.

Στις περιπτώσεις με αύξηση του XA, συμβαίνει τα κατιόντα (H^+) του οξέος που προστέθηκαν στο αίμα (οπότε προκύπτει MO) να εξουδετερώνονται από τα HCO_3^- , γεγονός που σημαίνει ότι τα τελευταία μειώνονται και τη θέση τους καταλαμβάνει το συνοδό ανιόν του οξέος. Αυτό συμβαίνει ακόμη κι όταν τα HCO_3^- του αίματος είναι φυσιολογικά ή και αυξημένα.

Ας θεωρηθεί λοιπόν ότι κάποιο οξύ (H^+-A^-) με ένα μη μετρήσιμο ανιόν (A^-) εισέρχεται στον οργανισμό. Τα HCO_3^- συνδέονται με τα H^+ του οξέος και σχηματίζουν H_2CO_3 , το οποίο κατόπιν μετατρέπεται σε CO_2 και H_2O . Το παραγόμενο CO_2 στη συνέχεια αποβάλλεται διάμεσου των πνευμόνων. Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι να μειώνονται τα HCO_3^- και να αντικαθίστανται από τα A^- . Μ' άλλα λόγια τα HCO_3^- του ορού μειώνονται όσο αυξάνονται τα ανιόντα (A^-), αφού όμως η ποσότητες του Na^+ και Cl^- του ορού παραμένουν σταθερές, είναι προφανές ότι το ΧΑ αυξάνεται, δηλαδή θα έχουμε:

$$XA = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-) > 12 \text{ mEq/L.}$$

Χρησιμότητα

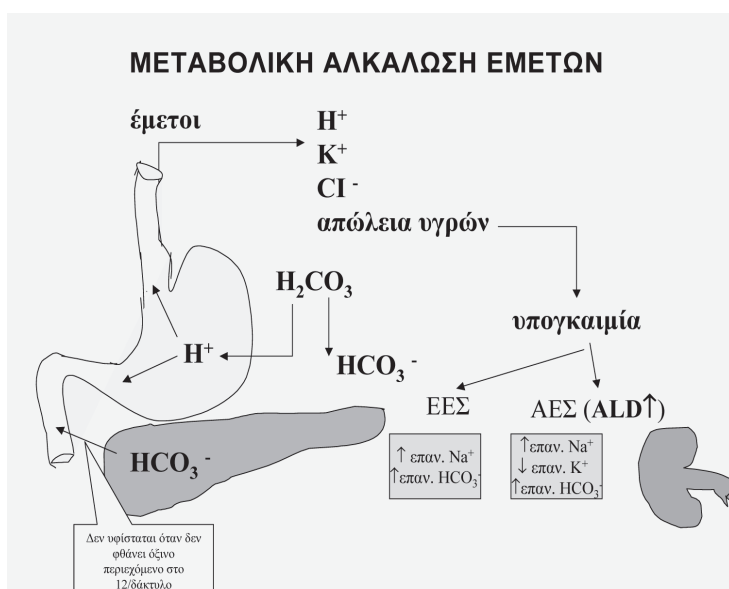
Ο υπολογισμός του ΧΑ ίσως είναι το σημαντικότερο βήμα στην εκτίμηση της παθογένειας της ΜΟ (με ή χωρίς ΧΑ) και πρέπει εξ αρχής να τονιστεί ότι η αύξησή του διαπιστώνεται πολύ συχνότερα απ' ότι η μείωσή του (*Emmett & Narins 1977*). Το ΧΑ πρέπει να υπολογίζεται σ' όλες τις περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία οξεοβασικής διαταραχής (ΟΒΔ), διότι μπορεί να αποκαλύψει ΜΟ ακόμη κι όταν το pH είναι φυσιολογικό ή αυξημένο (*Iberty et al 1990*). Μετά λοιπόν την επιβεβαίωση της παρουσίας ΜΟ, είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του ΧΑ για τη διαφορική της διάγνωση, αλλά και για την εκτίμηση μικτών διαταραχών (*Emmett & Narins 1977, Narins & Emmett 1980*).

Το ΧΑ χρησιμεύει:

1. Στο διαχωρισμό των ΜΟ με ή χωρίς αυξημένο ΧΑ. Η αναγνώριση ότι η υπερπαραγωγή οργανικών οξέων αυξάνει το ΧΑ, όχι όμως και η απώλεια HCO_3^- έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα ως διαγνωστικό μέσο. Έτσι με τον τρόπο αυτό διαχωρίζονται οι ΜΟ σε δύο μεγάλες ομάδες: α) σ' αυτές με αυξημένο ΧΑ, στις περισσότερες από τις οποίες υπεύθυνο για την οξέωση είναι ένα οργανικό οξύ (είναι γνωστές οι μνημοτεχνικές λέξεις KUSMAL ή MADPILES) και β) σ' αυτές με φυσιολογικό ΧΑ (υπερχλωραιμικές), στις οποίες η απώλεια των HCO_3^- συνοδεύεται από ταυτόχρονη αύξηση του Cl^- του ορού. Τονίζεται ότι σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των ΜΟ με αυξημένο ΧΑ διαδραματίζει και ο

βαθμός αύξησής του. Έτσι αυξημένο ΧΑ θέτει τη διάγνωση της ΜΟ, η οποία θεωρείται βέβαιη όταν αυτό είναι υψηλότερο από 30 mEq/L. Χάσμα ανιόντων μεταξύ 20 και 30 mEq/L συνήθως οφείλεται σε ΜΟ, χωρίς οι τιμές αυτές να είναι απόλυτα διαγνωστικές. Ασθενείς με $\text{ΧΑ} > 35 \text{ mEq/L}$ συνήθως πάσχουν από δηλητηρίαση με αιθυλενογλυκόλη (αντιψυκτικό ψυγείων) ή γαλακτική οξέωση.

2. Στη διάγνωση της συγκαλυμμένης ΜΟ ασθενών, οι οποίοι έχουν φυσιολογικό pH, HCO_3^- και PaCO_2 . Αυτό μπορεί εύκολα να διευκρινιστεί αν προσδιοριστεί το ΧΑ και βρεθεί αυξημένο, με αποτέλεσμα να αποκαλύπτεται η συνύπαρξη κι άλλης διαταραχής (λ.χ. αναπνευστικής οξέωσης, δηλαδή κατάστασης που αυξάνει τη συγκέντρωση των HCO_3^-).



Διάγραμμα 1: Επεξήγηση ΜΑ εμέτων (επαν.=Επαναρρόφηση, ALD=αλδοστερόνη, ΕΕΣ=Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, ΑΕΣ=Άπω εσπειραμένο σωληνάριο)

3. Στην αποκάλυψη συνύπαρξης ΜΑ παράλληλα με την ΜΟ με αυξημένο ΧΑ.

Θεωρητικά δεν υφίσταται ο συνδυασμός αυξημένου ΧΑ με φυσιολογικά επίπεδα HCO_3^- , ωστόσο στην πράξη αυτό μπορεί να συμβεί σε δύο περιπτώσεις: α) όταν χορηγούνται HCO_3^- σε ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, έτσι ώστε τα επίπεδά τους να ξεπεράσουν τα φυσιολογικά (είναι αυτονόητο ότι το αυξημένο ΧΑ παραμένει μέχρι να απομακρυνθεί το μη μετρήσιμο ανιόν) και β) όταν σε έδαφος ΜΟ με αυξημένο ΧΑ επιπροστίθεται ίσης βαρύτητας ΜΑ. Το pH αποκαθίσταται αλλά το αυξημένο ΧΑ παραμένει, επειδή η αλκάλωση δεν συμβάλλει καθόλου στη μεταβολή των επιπέδων του υψηλού ΧΑ.

4. Στην αναγνώριση μικτών ΜΟ. Όσον αφορά στο ΧΑ διαγνωστικά χρήσιμη είναι και η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην αύξησή του και στη μείωση των HCO_3^- του ορού. Έτσι σε μία απλή ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, η αύξηση του τελευταίου είναι συνήθως ίση με τη μείωση των HCO_3^- . Το άθροισμα των HCO_3^- και της αύξησης των μη μετρήσιμων ανιόντων (μεταβολή ΧΑ) προσδιορίζει τα επίπεδα των HCO_3^- που υπήρχαν στον ασθενή πριν την εγκατάσταση της ΜΟ. Για το υπόλοιπο της μεταβολής των HCO_3^- πιθανά να ευθύνεται μία ΜΟ χωρίς ΧΑ ή μία συνοδός ΜΑ.

5. Στην ανίχνευση κλινικών καταστάσεων για τις οποίες θέτει υπόνοιες. Λ.χ. αν πραγματικά το ΧΑ είναι χαμηλό, όχι όμως επειδή κάποιος ηλεκτρολύτης προσδιορίστηκε λάθος, τότε τίθεται η υποψία των αιτίων που το μειώνουν, όπως τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού (συχνότερη αιτία) ή η παρουσία θετικά φορτισμένων πρωτεϊνών (το πολλαπλό μυέλωμα, στο οποίο το μη μετρούμενο λεύκωμα είναι θετικά φορτισμένο).

Παγίδες στη χρήση του ΧΑ

Μερικοί ερευνητές διαπίστωσαν ότι η χρήση του ΧΑ στην καθημερινή πράξη εμπεριέχει πολλές «παγίδες».

Αυξημένο ΧΑ: Σε ορισμένους ασθενείς με μη κετωσική υπεργλυκαιμική κατάσταση, ακόμη κι όταν η συγκέντρωση των HCO_3^- του ορού είναι φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη, η υπερφωσφαταιμία που την συνοδεύει συμβάλλει στην αύξηση του ΧΑ (Salem &

Mujais 1992). Γι' αυτό επί απουσίας νεφρικής ανεπάρκειας ή κατακράτησης οργανικών ανιόντων, η σοβαρή υπερφωσφαταιμία πρέπει να θεωρείται πιθανή αιτία αυξημένου ΧΑ, γεγονός που βοηθά στη διαφορική διάγνωση τέτοιων ασθενών (*Kirschbaum 1998*). Αντίστοιχα και σε διαρροϊκές κενώσεις η ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ, οδηγεί σε έξοδο του φωσφόρου από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο (*Wang et al 1986*). Αυτό οδηγεί σε αύξηση των μη μετρήσιμων ανιόντων του εξωκυτταρίου χώρου, με αποτέλεσμα να μειώνεται το Cl^- και άρα να αυξάνεται το ΧΑ.

Υπάρχει βέβαια αυξημένο ΧΑ και σε άλλες καταστάσεις, όπως σε περιπτώσεις προσθήκης ανιόντων στο αίμα (πενικιλίνες).

Θεωρητικά αυξημένο ΧΑ μπορεί να υπάρξει και σε μείωση των μη μετρήσιμων κατιόντων (υπασβεστιαϊμία, υποκαλσιαιμία, υπομαγνησισαιμία), όμως τα κατιόντα αυτά βρίσκονται φυσιολογικά σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις και η μεταβολή τους μπορεί να αυξήσει το ΧΑ μόνο κατά 1-3 mEq/L.

Η αλκάλωση (αναπνευστική ή μεταβολική) σχετίζεται με αύξηση του ΧΑ κατά 3-10 mEq/L λόγω: α) αυξημένης παραγωγής γαλακτικών (εξ αιτίας διέγερσης της ενζυματικής δραστηριότητας της φωσφοφρουκτοκινάσης, η οποία αυξάνει την γλυκόλυση, οπότε εντείνεται η μετατροπή της γλυκόζης σε γαλακτικό), β) πιθανά λόγω της αφυδάτωσης (αύξηση συγκέντρωσης λευκωματίνης) και γ) κυρίως επειδή η αλκάλωση αυξάνει το αρνητικό φορτίο των λευκωμάτων του ορού (*Adroque et al 1978*). Παρά το γεγονός αυτό η σοβαρή αλκάλωση δεν αυξάνει το ΧΑ πάνω από 20 mEq/L (*Madias et al 1979*).

Τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής (λ.χ. αυτά που περιέχουν οξικά) μπορούν να αυξήσουν το ΧΑ. Σπάνια τα κιτρικά των φιαλών αίματος που χορηγούνται σε ασθενείς (πολλαπλές μεταγγίσεις) μπορούν να έχουν την ίδια επίδραση, δηλαδή να αυξήσουν το ΧΑ, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για αίμα διατηρημένο επί ημέρες.

Σε ασθενείς με αμιγή απώλεια H_2O αυξάνεται η πυκνότητα των ηλεκτρολυτών του ορού (αιμοσυμπύκνωση) και ανάλογα αυξάνεται και το ΧΑ. Όμως σε αιμοσυμπύκνωση το ΧΑ μπορεί να αυξηθεί και εξ αιτίας αύξησης της συγκέντρωσης των λευκωμάτων του ορού.

Μειωμένο ΧΑ: Χάσμα ανιόντων μικρότερο από τα γνωστά κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα αποτελεί σπάνιο εύρημα και βρέθηκε σε μελέτες ότι αφορούσε στο 0,8-3% των εξετασθέντων δειγμάτων, τα οποία ξεπερνούσαν τα 80.000 (*Goldstein et al 1980, Lolekha & Lolekha 1983*). Βεβαίως το αρνητικό ΧΑ είναι ακόμη σπανιότερο, αφού διαπιστώθηκε μόνο στο 0,12% των εξετασθέντων δειγμάτων (*Lolekha & Lolekha 1983*).

Η λευκωματίνη είναι το μη μετρήσιμο ανιόν του ορού, η οποία σε φυσιολογικές καταστάσεις βρίσκεται στη μεγαλύτερη συγκέντρωση. Η φυσιολογική της ποσότητα αντιστοιχεί περίπου σε 10 mEq/L ανιόντων, γεγονός που σημαίνει ότι η μείωση των επιπέδων της στο ήμισυ (2 gr/dl μειώνει τη συγκέντρωση των μη μετρήσιμων ανιόντων περίπου κατά 5 mEq/L) (*Figge et al 1998*). Σε τέτοιες περιπτώσεις (νεφρωσικό σύνδρομο ή προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια), η συσσώρευση μη μετρήσιμων ανιόντων δεν γίνεται αντιληπτή. Αν όμως σε υπολευκωματιναιμία το ΧΑ είναι φυσιολογικό ή μεγαλύτερο από 15 mEq/L, τίθεται υποψία μεταβολικής διαταραχής που το αυξάνει.

Όσον αφορά στους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) καλό είναι στο ΧΑ που διαπιστώνεται να προστίθεται το 5 (TAKE FIVE!!), διότι η λευκωματίνη που συμμετέχει περίπου κατά 10 mEq/L στο ΧΑ (περίπου 2,5 mEq/L/gr/dl λευκωματίνης), συνήθως είναι χαμηλή και μάλιστα γύρω στα 2 gr/dl, οπότε αφού αυτό συμβαίνει σταθερά και το ΧΑ θα είναι σταθερά μειωμένο κατά 5 mEq/L (*Figge et al 1998, Hatherill et al 2002*).

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την μείωση του ΧΑ σε περιπτώσεις υπολευκωματιναιμίας είναι: α) η μεταβολική αλκάλωση (ΜΑ) που προκαλεί η ίδια (*Fencel et al 2000*) και β) η αύξηση του Cl^- (*Wilkes 1998, Story et al 2007*) που οφείλεται στην υπολευκωματιναιμία και στην εξ αυτής αυξημένη νεφρική επαναρρόφησή του (*Wilkes 1998*).

Τελικά το κύριο πρόβλημα με το ΧΑ είναι η εμπιστοσύνη που πρέπει να έχουμε κατά τη χρήση του, αφού τα επίπεδά του σχετίζονται τόσο μ' αυτά της λευκωματίνης του ορού, όσο και μ' αυτά του φωσφόρου (σε μικρότερο βαθμό) κάτι που δίδεται διορθωμένο από τις παρακάτω σχέσεις:

Φυσιολογικό $XA = 2 \times [\text{λευκωματίνη (gr/dl)}] + 0,5 \times [\text{φωσφόρος (mg/dl)}]$

Φυσιολογικό $XA = 0,2 \times [\text{λευκωματίνη (gr/L)}] + 1,5 \times [\text{φωσφόρος (mmol/L)}]$

Σε περιπτώσεις αιμοαραιώσης, όπου ελαττώνεται η πυκνότητα των ηλεκτρολυτών του ορού, μειώνεται σε ανάλογο βαθμό και το ΧΑ (όχι πάνω από 2 mEq/L). Αν όμως μειωθεί η συγκέντρωση του Na^+ και δεν μειωθεί αυτή των HCO_3^- , όπως συμβαίνει σε απρόσφορη έκκριση ADH, τότε το ΧΑ του ορού αναμένεται χαμηλότερο σε μεγαλύτερο βαθμό (ακόμη και μηδενικό) (*Decaux et al 1994*). Γι' αυτό στην κλινική πράξη όταν αντιμετωπίζεται ασθενής με υπονατριαιμία και χαμηλά επίπεδα ΧΑ τίθεται η υποψία απρόσφορης έκκρισης ADH.

Το ΧΑ μπορεί να είναι μειωμένο και σε περιπτώσεις αύξησης της συγκέντρωσης των μη μετρήσιμων κατιόντων, όπως είναι το Mg^{++} και το Ca^{++} ή σε συσσώρευση κατιόντων, τα οποία απουσιάζουν φυσιολογικά από τον ορό, όπως είναι τα κατιόντα αντιβιοτικών (πολυμυξίνη Β) και το λίθιο. Όμως και η παρουσία ορισμένων ανιόντων όπως το βρώμιο (βρωμισμός) και το ιώδιο (διότι αυτά φωτομετρικά μετρώνται ως Cl^-), σχετίζεται με μειωμένο ΧΑ όταν αυτό (το Cl^-) προσδιορίζεται με αυτόματο αναλυτή KodakEktachen 700 (*Ruiz et al 1992*). Στην πραγματικότητα κάθε mEq βρωμίου (λ.χ. που περιέχεται στη βρωμιούχο πυριδοστιγμίνη που αποτελεί το φάρμακο της μυασθένειας) μετράται ως 2-3 mEq Cl^- , με αποτέλεσμα να υπερεκτιμάται η συγκέντρωση του Cl^- του ορού και άρα να συμβάλλει ώστε να εκτιμάται το ΧΑ ως χαμηλό ή ακόμη και αρνητικό.

Μειωμένο ΧΑ υπάρχει και σε παραπρωτεϊναιμίες (IgG μύελωμα), εξ αιτίας του ότι τα λευκώματα αυτά περιέχουν κυρίως μεγάλες ποσότητες λυσίνης ή αργινίνης, που έχουν θετικά φορτία (κατιόντα) και δευτερευόντως αυξάνουν τη γλοιότητα του αίματος, η οποία μπορεί να προκαλέσει υποεκτίμηση των επιπέδων του Na^+ του ορού για τεχνικούς λόγους (κακό δείγμα). Ωστόσο στο μύελωμα όταν η υπερασβεσταιμία είναι σημαντικού βαθμού επηρεάζονται τα επίπεδα των ανιόντων του ορού, με αποτέλεσμα να μειώνεται το ΧΑ.

Μειωμένο ΧΑ υπάρχει και σε υπερλιπιδαιμίες (στην περίπτωση αυτή η διάθλαση του φωτός στη χρωματομετρική μέθοδο προσδιορισμού του Cl^- οδηγεί σε υπερεκτίμηση

των επιπέδων του, τα οποία συνήθως βρίσκονται πάνω από 200 mEq/L) ή/και λόγω εργαστηριακού λάθους (Πίνακας 2) (*Jurado et al 1998*).

1. Ελάττωση χάσματος ανιόντων (σπάνια)

- 1.1.. Ελάττωση μη μετρήσιμων ανιόντων
 - 1.1.1. Υπολευκωματιναιμία (*δεύτερο σε συχνότητα*)
- 1.2.. Αύξηση μη μετρήσιμων κατιόντων
 - 1.2.1. Μυέλωμα IgG
- 1.3. . Υπερεκτίμηση Cl⁻ ορού
 - 1.3.1. Βρωμισμός - Εργαστηριακό λάθος
- 1.4. Υποεκτίμηση νατρίου
 - 1.4.1. Αυξημένη γλοιότητα αίματος - Μυέλωμα
 - 1.4.2. Εργαστηριακό λάθος (*πρώτο σε συχνότητα*)

2. Αύξηση χάσματος ανιόντων

- 2.1. Αύξηση μη μετρήσιμων ανιόντων
 - 2.1.1. Ελαττωμένη απέκκριση ανιόντων (ONA και ΧΝΑ)
 - 2.1.2. Αυξημένη παραγωγή ανιόντων
 - 2.1.2.1. Κετοξέωση
 - 2.1.2.2. Γαλακτική οξέωση
 - 2.1.2.3. Λήψη σαλικυλικών, αιθανόλης, μεθανόλης, παραλδεύδης, αιθυλενογλυκόλης
 - 2.1.3. Εξωγενή ανιόντα
 - 2.1.3.1. Φάρμακα (καρβενικιλίνη, πενικιλίνη)
 - 2.1.3.2. Αιμοκάθαρση με διάλυμα οξικών
 - 2.1.3.3. Οξικό άλας
- 2.2. Ελάττωση μη μετρήσιμων κατιόντων
- 2.3. Εργαστηριακό λάθος

Πίνακας 2: Παράγοντες που επηρεάζουν το ΧΑ

Ωστόσο υπάρχουν και σημαντικές επιδράσεις του pH του αίματος πάνω στο φορτίο των λευκωμάτων και στα επίπεδα των οργανικών οξέων του πλάσματος. Η οξυαιμία μειώνει το ανιονικό φορτίο των πρωτεϊνών και τα όξινα προϊόντα της γλυκόλυσης. Η συνισταμένη της επίδρασης του pH και των οργανικών οξέων πάνω στο ΧΑ είναι η μείωσή του κατά 1-3 mEq/L σε οξυαιμικές καταστάσεις και η αύξησή του κατά 3-5 mEq/L σε αλκαλαιμικές, γεγονός που εξαρτάται από την σοβαρότητα της οξεοβασικής μεταβολής.

2. Χάσμα HCO_3^- ή Δέλτα Χάσμα

Ορισμός

Δέλτα Χάσμα (ΔΧ) ή χάσμα διττανθρακικών ή απόκλιση από τη σχέση 1:1:

Είναι απαραίτητος όπως αναφέρθηκε ο προσδιορισμός του ΧΑ, το οποίο όταν βρίσκεται αυξημένο πρέπει να υπολογίζεται και το χάσμα των HCO_3^- . Αυτό προσδιορίζεται με πολλούς τρόπους, όμως ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος είναι η διαφορά του ΧΑ ($\Delta\text{Χ} = \text{ΧΑ ασθενούς} - 12 \text{ mEq/L}$) μείον την διαφορά HCO_3^- ($\Delta\text{HCO}_3^- = 27 - \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς mEq/L}$) η οποία όταν είναι $>+6$ υποδηλώνει συνύπαρξη ΜΟ με ΧΑ μαζί με ΜΑ, ενώ όταν είναι <-6 υποδηλώνει συνδυασμό ΜΟ με ΧΑ μαζί με ΜΟ χωρίς ΧΑ (*Sherman & Schindlbeck 2006*). Ακόμη το ΔΧ δίδεται και από τη σχέση: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^-) - 39$, που προκύπτει ως εξής:

Αφού λοιπόν $\text{χάσμα } \text{HCO}_3^- \text{ ή } \Delta\text{έλτα Χάσμα} = \Delta\text{ΧΑ} - \Delta\text{HCO}_3^-$, όμως $\Delta\text{ΧΑ} = \text{ΧΑ ασθενούς} - 12 \text{ mEq/L}$ και $\Delta\text{HCO}_3^- = 27 - \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς mEq/L}$, οπότε

$$\Delta\text{Χ} = (\text{ΧΑ ασθενούς} - 12) - (27 - \text{HCO}_3^- \text{ ασθενούς})$$

$$\Delta\text{Χ} = (\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^- - 12) - (27 - \text{HCO}_3^-) \text{ και τελικά}$$

$\Delta\text{Χ} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- - 39$ (όπου $27 = \text{φυσιολογικά επίπεδα } \text{HCO}_3^- \text{ ορού} + \text{H}_2\text{CO}_3$ και $12 = \text{φυσιολογικό ΧΑ}$), του οποίου η φυσιολογική τιμή ισούται με 0.

Επίσης το ΔΧ παριστάνεται και από τον λόγο του ΔΧΑ, προς την ΔHCO_3^- (Διάγραμμα 2), εκτιμά την αύξηση του ΧΑ σε σχέση με τη μείωση των HCO_3^- και φυσιολογικά σε ΜΟ με ΧΑ θα έπρεπε να έχει τιμή ίση με 1-1,6. Διότι λ.χ. αν η διαφορά στον αριθμητή είναι ίση με 14 ($26 - 12 = 14$), δηλαδή όταν ο ασθενής έχει $\text{ΧΑ} = 26$, το ίδιο θα έπρεπε να συμβαίνει και στον παρονομαστή ($24 - 14 = 10$), δηλαδή θα έπρεπε να έχει $\text{HCO}_3^- = 14 \text{ mEq/L}$. Τιμές κάτω από 1 για το δεδομένο ΧΑ υποδηλώνουν ότι ο παρονομαστής είναι μεγαλύτερος, δηλαδή τα HCO_3^- του ασθενούς είναι λιγότερα, άρα συνυπάρχει και μία άλλη ΜΟ χωρίς ΧΑ (η οποία αυξάνει κι αυτή σημαντικά με την σειρά της τα HCO_3^-) ή μία αναπνευστική αλκάλωση (της οποίας η αντιρρόπηση χαρακτηρίζεται από μείωση

των HCO_3^-) (*Rastegar 2007*). Αντίθετα τιμές $>1,6$ υποδηλώνουν μικρό παρονομαστή, δηλαδή αυξημένα HCO_3^- ασθενούς, δηλαδή συνύπαρξη και MA (*Fall 2000*). Αυτό βέβαια δεν πρέπει να αναμένεται πάντοτε για πολλούς λόγους, όπως:

$$\Delta\epsilon\lambda\tau\alpha\ \chi\acute{\alpha}\sigma\mu\alpha = \frac{\Delta\text{XA}\ (\text{XA}\ \text{ασθενούς}-12)}{\Delta\text{HCO}_3^- \ (24-\text{HCO}_3^- \ \text{ασθενούς})}$$

Διάγραμμα 2

α) **Εξαιτίας του ότι H^+ που προκύπτουν από ένα οργανικό οξύ εξουδετερώνονται από τα εξωκυττάρια HCO_3^-** , με αποτέλεσμα να προκύπτει οξέωση, οπότε και αυξάνει η νεφρική παραγωγή HCO_3^- (διαδικασία που αρχίζει σχεδόν άμεσα και φθάνει στο μέγιστο της απόδοσης σε 3-5 24ωρα), ενώ παράλληλα μπορεί να είναι αυξημένη και η αποβολή των ανιόντων που ευθύνονται για την οξέωση (*Adrogué et al 1982, Kim et al 2001*), β) **εισόδου και παραμονής οξέος στον εξωκυττάριο χώρο**, όπου η επιροή που ασκεί εξαρτάται από το πώς θα συμπεριφερθεί στον οργανισμό το οξύ αυτό (ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια κατανομή), γ) **εισόδου οξέος στον οργανισμό και μετακίνησής του στον ενδοκυττάριο χώρο** (αν δηλαδή το οξύ που θα εισέλθει στον εξωκυττάριο χώρο, δεν παραμένει εκεί και μετακινηθεί προς τον ενδοκυττάριο χώρο, τότε παρά το ότι το XA θα αυξηθεί κατά X, η επίπτωση στα HCO_3^- του εξωκυττάριου χώρου θα είναι διαφορετική, δηλαδή η μείωση θα είναι μικρότερη), δ) **εισαγωγής οξέος στον εξωκυττάριο χώρο και εισόδου μόνο του ανιόντος στον ενδοκυττάριο** (αυτό μπορεί να γίνει είτε με ταυτόχρονη είσοδο ενδοκυττάρια του ανιόντος και ενός κατιόντος ή με ανταλλαγή με ένα ανιόν του ενδοκυττάριου χώρου) (*Oh et al 1990*), ε) **εισόδου στον εξωκυττάριο χώρο οξέος, όπου το H^+ εγκαταλείπει τον χώρο αυτό και παραμένει το ανιόν** (αν ο οργανισμός απαλλαγεί από το H^+ , θα διορθωθούν τα επίπεδα των HCO_3^- ενώ θα παραμείνουν τα ανιόντα) (*Adrogué et al 1984, Adrogué & Madias 2005*), στ) **σε προσθήκη οξέος σε «ανεφρικούς»** (λ.χ. σε κετοξέωση όλα τα κετοξέα θα παραμείνουν εξωκυττάρια και φυσικά θα εμφανιστεί MO με αυξημένο XA,

ενώ τα H^+ θα εισέλθουν ενδοκυττάρια) (*Streicher et al 1981, Carlisle et al 1991*) και ζ) σε προσθήκη οξέος όπου το ανιόν απομακρύνεται με τα ούρα (λ.χ. σε κετοξέωση το β-υδροξυβουτυρικό και το ακετοξικό θα απομακρύνονταν διαμέσου των νεφρών ως άλατα του Na^+ , οπότε θα πλεόναζαν στον οργανισμό τα H^+ , με αποτέλεσμα μία ΜΟ με αυξημένο ΧΑ να μετατρέπεται σε ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ). Μία άλλη παράμετρος που παίζει ρόλο είναι και η κλασματική απέκκριση του ανιόντος διάμεσου των νεφρών (*Kim et al 2001*).

Χρησιμότητα

Το ΔΧ προσδιορίζεται για να ελεγχθεί η παρουσία ή μη πρόσθετης διαταραχής της ΟΒΙ σε ασθενείς που έχουν ΜΟ με αυξημένο ΧΑ (*Wren 1990, Emmett 2006*). Αν λ.χ. το ΧΑ είναι αυξημένο, τα HCO_3^- πρέπει να είναι μειωμένα κατά τον ίδιο βαθμό. Αν τα HCO_3^- είναι μειωμένα λιγότερο από το ΔΧΑ συνυπάρχει και ΜΑ. Βέβαια επειδή δεν συμβαίνουν όλα αυτά απόλυτα όπως περιγράφονται, αλλά υπάρχουν διακυμάνσεις εξ αιτίας της διαφορετικής κατανομής των ιόντων που ευθύνονται για τη μεταβολή (οξέα), του διαφορετικού τρόπου αποβολής, της κατάστασης του εξωκυττάριου χώρου, της νεφρικής λειτουργίας κ.ά, συστήνεται σήμερα η χρήση του λόγου να γίνεται με προσοχή και με παράλληλη χρήση κάθε μέσου που βοηθά στη διάγνωση των μικτών διαταραχών της ΟΒΙ (*DiNubile 1988, Rastegar 2007*).

Κατά τον προσδιορισμό του ΔΧ που προκύπτει από τη διαφορά του $\Delta CHA - \Delta HCO_3^-$ αν το αποτέλεσμα είναι < -6 (γεγονός που υποδηλώνει αυξημένα επίπεδα Cl^-), πρόκειται για συνύπαρξη και υπερχλωραιμικής ΜΟ (μαζί με την ΜΟ με αυξημένο ΧΑ), ενώ αν είναι $> +6$ (γεγονός που υποδηλώνει μειωμένα επίπεδα Cl^-), συνυπάρχει και ΜΑ (μαζί με την ΜΟ με αυξημένο ΧΑ). Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένοι αντί για το ± 6 ως όριο χρησιμοποιούν το ± 10 , οπότε πιο ειδικά αν το ΔΧ είναι $+10$ mEq/L αυτό σημαίνει ότι τα HCO_3^- του ασθενούς είναι κατά 10 mEq/L περισσότερα από τα αναμενόμενα (άρα συνυπάρχει και ΜΑ). Αντίθετα αν το ΔΧ είναι -10 mEq/L σημαίνει ότι τα HCO_3^- είναι κατά

10 mEq/L λιγότερα από τα αναμενόμενα (άρα συνυπάρχει και μία ακόμη ΜΟ χωρίς αυξημένο ΧΑ).

Υπολογιζόμενα ή αναμενόμενα ή διορθωμένα HCO_3^- : Αν τα υπολογιζόμενα HCO_3^- $= (\text{ΧΑ ασθενούς-φυσιολογικό ΧΑ}) + \text{HCO}_3^-$ ασθενούς είναι >30 mEq/L τότε ο ασθενής μαζί με την ΜΟ με αυξημένο ΧΑ θα έχει και ΜΑ. Αντίθετα αν τα υπολογιζόμενα HCO_3^- είναι <23 mEq/L τότε μαζί με την ΜΟ με αυξημένο ΧΑ θα έχει και ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ (Ghosh 2006).

3. Χάσμα ανιόντων ούρων

Ορισμός

Τα κατιόντα που υπάρχουν φυσιολογικά στα ούρα είναι το Na^+ , το K^+ , το NH_4^+ , το Ca^{++} και το Mg^{++} . Αντίστοιχα τα ανιόντα είναι το Cl^- , τα HCO_3^- , οι SO_4^{--} , οι PO_4^{--} και ορισμένα οργανικά οξέα, σύμφωνα δε με την αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας ισχύει η ισότητα:

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NH}_4^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{SO}_4^{--} + \text{PO}_4^{--} + \text{Οργανικά ανιόντα}$$

Όμως σε μία φυσιολογική δίαιτα η ποσότητα του Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , HCO_3^- , SO_4^{--} , PO_4^{--} και των οργανικών ανιόντων είναι σταθερή, γεγονός που σημαίνει ότι και η ποσότητά τους στα ούρα θα είναι σταθερή (Goldstein et al 1986), με αποτέλεσμα η αντίστοιχη διαφορά των μετρήσιμων ανιόντων και κατιόντων (συμπεριλαμβανομένων και των NH_4^+) που βρέθηκε να είναι ίση με 80, διαμορφώνει την παραπάνω σχέση ως εξής (Bagga & Sinha 2007):

$$\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NH}_4^+ + \text{Μη μετρήσιμα κατιόντα} = \text{Cl}^- + \text{Μη μετρήσιμα ανιόντα}$$

$$(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{NH}_4^+) - \text{Cl}^- = 80 \text{ και}$$

$$\text{NH}_4^+ = 80 - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-) \text{ ή}$$

$$\text{NH}_4^+ = 80 - (\text{ΧΑ ούρων})$$

Είναι προφανές ότι η διαφορά: $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ αντανακλά ουσιαστικά στην ποσότητα του NH_4^+ που υπάρχει στα ούρα (*Goldstein et al 1986, Battle et al 1988, Kumar et al 1998*). Έτσι αν το ΧΑ των ούρων είναι αρνητικό, δηλαδή αν $\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$, τότε αυτό υποδηλώνει την παρουσία μεγάλης ποσότητας μη μετρήσιμου κατιόντος που δεν είναι άλλο από το NH_4^+ και άρα τα άπω σωληνάρια λειτουργούν φυσιολογικά (*Battle et al 1988*). Αντίθετα αν το ΧΑ των ούρων έχει θετικό πρόσημο (δηλαδή αν $\text{Cl}^- < \text{Na}^+ + \text{K}^+$), τότε αυτό υποδηλώνει χαμηλά επίπεδα μη μετρήσιμων κατιόντων (δηλαδή NH_4^+), γεγονός που δείχνει ότι τα άπω σωληνάρια δεν παράγουν NH_4^+ (δηλαδή υπάρχει άπω ΝΣΟ ή ΝΣΟ τύπου II).

Φυσιολογικά το ΧΑ των ούρων κυμαίνεται από -10 έως +10 και δίδεται από τη σχέση:

$$\text{ΧΑ ούρων} = \text{Μετρήσιμα ανιόντα} - \text{Μετρήσιμα κατιόντα} = [\text{Cl}^-] - [\text{Na}^+ + \text{K}^+]$$

Χρησιμότητα

Το ΧΑ των ούρων χρησιμεύει για τη διαφορική διάγνωση της ΜΟ νεφρικής απ' αυτή μη νεφρικής αιτιολογίας (λ.χ. γαστρεντερικής), δηλαδή για τη διαφορική διάγνωση των υπερχλωραιμικών ΜΟ (φυσιολογικού ΧΑ). Η υπερχλωραιμική ΜΟ διακρίνεται σε επιμέρους ομάδες (απώλεια HCO_3^- από τους νεφρούς, απώλεια HCO_3^- από τον ΓΕΣ και εξωγενής προσθήκη οξέων- HCl). Παρά το ότι η διάγνωση μεταξύ των τριών αυτών ομάδων είναι πρόδηλη, μερικές φορές είναι καλό να χρησιμοποιούνται κι άλλοι τρόποι για να τίθεται η σωστή διάγνωση (*Battle et al 1988*).

Αν λοιπόν σε μία ΜΟ η απώλεια HCO_3^- γίνεται διαμέσου του εντέρου (λ.χ. διαρροϊκές κενώσεις), οι νεφροί αναμένεται να απαντήσουν ανάλογα και να αυξήσουν την αποβολή NH_4^+ (μαζί με το συνοδό Cl^- , αφού κάθε επιπλέον H^+ εκκρίνεται στα ούρα ως NH_4^+ , δηλαδή ως NH_4Cl) προκαλώντας έτσι μεγαλύτερη απώλεια οξέων για να βελτιωθεί η ΟΒ κατάσταση του ασθενούς. Αυτό σημαίνει ότι στα ούρα θα υπάρχει περισσότερο Cl^- , οπότε το αλγεβρικό άθροισμα των μετρήσιμων ιόντων των ούρων (Na^+ , K^+ , Cl^-) θα είναι

ένας αρνητικός αριθμός, ακόμη μεγαλύτερος απ' αυτόν που προϋπήρχε της ΟΒΔ και άρα θα διαπιστώνεται μειωμένο ΧΑ ούρων. Αν αντίθετα σε μία ΜΟ η απώλεια των HCO_3^- γίνεται διαμέσου των νεφρών, τότε αφού αυτοί πάσχουν δεν θα είναι προφανώς ικανοί να αποβάλλουν περισσότερο NH_4^+ και άρα το ΧΑ των ούρων δεν θα είναι αυξημένο. Όσο δηλαδή περισσότερο είναι το NH_4^+ , τόσο πιο αρνητική θα είναι η τιμή του ΧΑ των ούρων.

Συμπεραίνεται ότι σε μία υπερχλωραιμική ΜΟ, αν το ΧΑ των ούρων είναι αρνητικό, υπάρχει γαστρεντερική απώλεια HCO_3^- (λ.χ. διαρροϊκές κενώσεις) και αν είναι θετικό υποδηλώνεται διαταραχή της νεφρικής οξινοποίησης των ούρων (ΝΣΟ II). Μνημοτεχνικά βρέθηκε η λέξη neGUTive, γεγονός που σε παράφραση υποδηλώνει ότι το αρνητικό ΧΑ των ούρων (neGATive) καταδεικνύει γαστρεντερική απώλεια HCO_3^- (Batlle et al 1987). Το ΧΑ των ούρων είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις ΜΟ φυσιολογικού ΧΑ, όπου ο ασθενής δεν παρέχει ειλικρινές ιστορικό (λ.χ. δεν αναφέρει την λήψη καθαρτικών) και δημιουργεί δυσκολίες στην κατεύθυνση της σωστής διάγνωσης.

Καθαρό φορτίο ούρων (ΚΦΟ): Τα ίδια δεδομένα δίδονται και από τον όρο ΚΦΟ, το οποίο παριστάνει το συνώνυμο του ΧΑ των ούρων. Είναι λοιπόν γνωστό ότι η οξυαιμία διεγείρει την καθαρή έκκριση οξέων από τους νεφρούς, διαμέσου αύξησης της τιτλοποιήσιμης οξύτητας και της παραγωγής NH_4^+ . Επειδή όμως είναι δύσκολο να προσδιοριστεί το NH_4^+ και η τιτλοποιήσιμη οξύτητα, βρέθηκε ένας έμμεσος τρόπος προσδιορισμού τους, που αναφέρεται ως ΚΦΟ και δίδεται από τη γνωστή σχέση: $[\text{Na}^+ \text{ ούρων}] + [\text{K}^+ \text{ ούρων}] - [\text{Cl}^- \text{ ούρων}]$. Όταν το ΚΦΟ είναι αρνητικό (<0) είναι προφανές ότι πλεονάζει το Cl^- , δηλαδή $\text{Cl}^- > \text{Na}^+ + \text{K}^+$, γεγονός που σημαίνει ότι στα ούρα υπάρχει και αυξημένη ποσότητα NH_4^+ (για να υπάρχει ηλεκτρική ουδετερότητα). Αντίστοιχα όταν το ΚΦΟ είναι θετικό (>0), δηλαδή όταν $\text{Na}^+ + \text{K}^+ > \text{Cl}^-$, είναι προφανές ότι η ποσότητα του NH_4^+ είναι μικρή και άρα οι νεφροί δεν οξινοποιούν ικανοποιητικά.

Προβλήματα από τη χρήση του ΧΑ των ούρων

Το ΧΑ των ούρων δεν είναι βοηθητικό εργαλείο και δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Σε ύπαρξη λοίμωξης από μικρόβια που διασπούν την ουρία (ούρα με $\text{pH} > 7$, δηλαδή αλκαλικά), διότι τότε περιέχουν υψηλή συγκέντρωση HCO_3^- (τα οποία παρά το ότι είναι ανιόντα δεν προσμετρώνται κατά τον υπολογισμό του ΧΑ).

2. Σε υπογκαιμία υπάρχει έντονη εγγύς επαναρρόφηση Na^+ , γεγονός που διαταράσσει την άπω οξינוποίηση των ούρων. Στην περίπτωση αυτή το Na^+ επαναρροφάται έντονα στα εγγύς σωληνάρια με όσο Cl^- διατίθεται εκεί, οπότε η ποσότητά του που φθάνει στα άπω σωληνάρια είναι ελάχιστη, με αποτέλεσμα να μην δίδεται η δυνατότητα αποβολής οξέων (στα πλαίσια της διαδικασίας επαναρρόφησης του Na^+). Είναι τόσο έντονος ο λόγος αυτός που ακόμη και σε ασθενείς με διαρροϊκές κενώσεις (που έχουν υπερχλωραιμική ΜΟ, όπου οι νεφροί θα έπρεπε να αποβάλλουν την περίσσεια των οξέων), η υπογκαιμία αποτελεί το μείζον πρόβλημα του οργανισμού και όχι η οξέωση, με αποτέλεσμα αυτοί να αδυνατούν να αποβάλλουν το πλεόνασμα των οξέων (*Halperin et al 1992*).

3. Σε ύπαρξη β-υδροξυβουτυρικού οξέος στα ούρα (κετοξέωση), το οποίο δεν επιτρέπει να προσμετρηθεί το συνοδό NH_4^+ (δηλαδή το μη μετρήσιμο β-υδροξυβουτυρικό εξουδετερώνει ένα μη μετρήσιμο κατιόν, που είναι το NH_4^+).

4. Σε θεραπεία με μεγάλες δόσεις πενικιλλίνης, η οποία είναι μη μετρήσιμο ανιόν (ίδιος μηχανισμός μ' αυτόν της ύπαρξης β-υδροξυβουτυρικού).

5. Μεταβολική οξέωση γαστρεντερικής αιτιολογίας, που συνοδεύεται από υποκαλιαιμία: Στις περιπτώσεις αυτές για να διατηρηθεί η ηλεκτρική ουδετερότητα, η ΜΟ οδηγεί σε έξοδο του K^+ από τα κύτταρα (αυτό αφορά και στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων), αφού δεν μπορούν να βγουν απ' αυτά ανιόντα (επειδή τα κύρια ενδοκυττάρια ανιόντα είναι οι πρωτεΐνες και οι φωσφορικές ρίζες, που αποτελούν μόρια μεγαλύτερου ΜΒ) και είσοδο σ' αυτά Na^+ ή H^+ , με αποτέλεσμα να εγκαθίσταται

ενδοκυττάρια οξέωση, η οποία με τη σειρά της διεγείρει την παραγωγή και αποβολή NH_4^+ στα ούρα (ανεξάρτητα από το διακυτταρικό pH).

4. Ωσμωτικό χάσμα ορού και ούρων

4.1. Ωσμωτικό χάσμα ορού

Ορισμός

Το ΩΧ είναι η διαφορά που προκύπτει αν από την μετρούμενη με ωσμώμετρο ΩΠ αφαιρεθεί η ΩΠ που υπολογίζεται με τον τύπο:

Υπολογιζόμενο $\text{XA} = 1,86 \times \text{Na}^+ + \text{Γλυκόζη} : 18 + \text{Ουρία} : 6$

Δηλαδή, $\text{ΩΧ} = \text{Μετρούμενη ΩΠ} - \text{Υπολογιζόμενη ΩΠ}$

Η χρησιμότητα του ΩΧ προκύπτει από το γεγονός ότι σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις μερικά από τα μόρια που ασκούν ΩΠ στους χώρους όπου ευρίσκονται (μόρια που αυξάνουν την ΩΠ του ορού εκτός από την γλυκόζη και την ουρία είναι και διάφορες αλκοόλες, όπως η μεθανόλη και η αιθυλενογλυκόλη), έχουν μεταβολικά προϊόντα που προκαλούν ΜΟ με αυξημένο ΧΑ. Επειδή λοιπόν αυτές οι ουσίες είναι υπεύθυνες και για ΜΟ με αυξημένο ΧΑ (*Charles & Heilman 2005*), οι οποίες μάλιστα είναι επικίνδυνες καταστάσεις (συνήθως συνοδεύονται από σοβαρή τοξικότητα του υπεύθυνου μορίου), για να αποφευχθούν μόνιμες βλάβες χρειάζεται επαγρύπνηση και άμεση παρέμβαση.

Χρησιμότητα

Ο υπολογισμός του ΩΧ του ορού βοηθά στη διαφορική διάγνωση των ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, κυρίως όταν τίθεται υποψία δηλητηρίασης από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη, ιδιαίτερα όταν δεν είναι εύκολο να προσδιοριστούν τα επίπεδά τους στον ορό. Στις

περιπτώσεις αυτές η μετρήσιμη ή προσδιοριζόμενη ΩΠ του ορού είναι αυξημένη έναντι της υπολογιζόμενης από το γνωστό τύπο. Ωσμωτικό χάσμα μεγαλύτερο από 20 mOsmol/L υποδηλώνει την παρουσία σημαντικής ποσότητας μη μετρήσιμου μορίου όπως η μεθανόλη ή η αιθυλενογλυκόλη, κάτι που πρέπει να επιβεβαιωθεί με ειδικές εξετάσεις. Τελικά η ΜΟ με αυξημένο ΧΑ όταν συνοδεύεται από αυξημένο ΩΧ οφείλεται συνήθως σε δηλητηριάσεις από αιθυλενογλυκόλη ή μεθανόλη, αλλά και στην ουραιμία.

4.2. Ωσμωτικό χάσμα ούρων

Ορισμός

Όταν υπάρχει θετικό ΧΑ στα ούρα είναι εύκολο να εκτιμηθεί ότι οι νεφροί δεν οξιντοποιούν ικανοποιητικά. Αν όμως στα ούρα υπάρχει ένα μη μετρήσιμο ανιόν (το οποίο προφανώς δεν επιτρέπει να αποκαλυφθεί και το συνοδό του μη μετρήσιμο κατιόν που είναι το NH_4^+), προκύπτουν εσφαλμένα συμπεράσματα για την οξινποιητική ικανότητα των νεφρών, διότι δεν είναι πρόδηλη η παρουσία του NH_4^+ στα ούρα (*Carlisle et al 1991, Halperin et al 1992*).

Έτσι σε χρόνια ΜΟ αναμένεται στα ούρα να υπάρχουν πάνω από 200 mEq $\text{NH}_4^+/\text{24ωρο}$. Αυτά βέβαια εκκρίνονται όπως αναφέρθηκε μαζί με Cl^- , οπότε το καθαρό φορτίο των ούρων γίνεται πολύ αρνητικό. Αν όμως τα ούρα δεν είναι αρνητικά και ο ασθενής είναι οξεωτικός, πρέπει να προσδιορίζεται το ΩΧ του ορού, διότι μάλλον περιέχουν μη μετρήσιμο ανιόν σε μεγάλη ποσότητα (κετοξέα, μεταβολίτες οξέων ή ιππουρικό). Σ' αυτές τις περιπτώσεις βοηθά το ΩΧ, το οποίο είναι πολύτιμο εργαλείο στην αποκάλυψη της παρουσίας ίσης ποσότητας μη μετρήσιμου ανιόντος και κατιόντος στα ούρα (συνήθως του NH_4^+).

Χρησιμότητα

Η ύπαρξη ΩΧ καταδεικνύει την παρουσία ποσότητας NH_4^+ στα ούρα (που δεν είναι εμφανής, αφού δεν συνοδεύεται από γνωστό μετρήσιμο ανιόν, όπως το Cl^-), τονίζει την καλή οξινοποιητική λειτουργία των νεφρών και αναδεικνύει την αιτία της ΜΟ.

Έτσι, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε τέτοιες περιπτώσεις η επιπλέον παρουσία ιόντων που ευθύνονται για μεταβολή του ΧΑ των ούρων και δεν υπολογίζονται στη σχέση: $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - \text{Cl}^- = 80$, πρέπει να είναι κατιόντα και ανιόντα σε ίση ποσότητα μεταξύ τους. Αυτό συνήθως συμβαίνει σε διαβητική κετοξέωση, όπου εκτός από το β-υδροξυβουτυρικό που ως ανιόν υπάρχει στα ούρα, παράλληλα υπάρχει και NH_4^+ το οποίο εξουδετερώνει το πρώτο (δηλαδή πρόκειται για την μη προσμέτρηση των αλάτων του NH_4^+) (*Carlisle et al 1991*). Αντίστοιχα σε δηλητηρίαση από τολουένιο το μη μετρήσιμο ανιόν είναι το ιππουρικό. Ενώ δηλαδή δεν φαίνεται η παρουσία του NH_4^+ , αφού δεν φαίνεται το συνοδό ανιόν του, θεωρείται έμμεσα ότι δεν είναι ικανοποιητική η οξινοποιητική ικανότητα των νεφρών, κάτι που φυσικά είναι εσφαλμένο. Η ποσότητα του NH_4^+ (κατιόν) που δεν προσμετρήθηκε θα είναι ίση με το ήμισυ της τιμής του ΩΧ, διότι το άλλο μισό θα είναι το μη μετρήσιμο ανιόν. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι το β-υδροξυβουτυρικό στα ούρα στη μεγαλύτερή του ποσότητα είναι αδιάλυτο και άρα, ενώ παίζει ρόλο στην ΩΠ, δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην φαινομενική αδυναμία της οξινοποιητικής ικανότητας των νεφρών, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι στην κετοξέωση η ποσότητα του ακετοξικού ανιόντος στα ούρα είναι δπλάσια αυτής του β-υδροξυβουτυρικού (*Owen et al 1981*).

Υπόνοια ύπαρξης των ουσιών αυτών στα ούρα θέτει και η διαπίστωση χαμηλού σημείου ψύξης των ούρων, γεγονός που οφείλεται συνήθως στην παρουσία υδατοδιαλυτών ουσιών, όπως η μεθανόλη, η αιθυλενογλυκόλη και η αιθανόλη.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΕΙΣ

- Όταν το $\text{XA} > 20 \text{ mEq/L}$ είναι βέβαιη η διάγνωση της ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, άσχετα από τα επίπεδα των HCO_3^-
- Σε πρωτοπαθείς ΟΒΔ η μεταβολή του ΧΑ είναι ίση με την μεταβολή των HCO_3^-
- Αν τα υπολογιζόμενα HCO_3^- είναι $> 30 \text{ mEq/L}$, τότε ο ασθενής μαζί με την ΜΟ με αυξημένο ΧΑ έχει και ΜΑ. Αντίθετα αν τα υπολογιζόμενα HCO_3^- είναι $< 23 \text{ mEq/L}$ τότε μαζί με την ΜΟ με αυξημένο ΧΑ έχει και ΜΟ με φυσιολογικό ΧΑ
- Το Δέλτα Χάσμα είναι χρήσιμο σε μία ΜΟ με ΧΑ και επιτρέπει να τεθεί η διάγνωση της ΜΑ ακόμη και αν υπάρχει ΜΟ με αυξημένο ΧΑ
- Το ΧΑ των ούρων χρησιμεύει για τη διαφορική διάγνωση της ΜΟ νεφρικής απ' αυτή μη νεφρικής αιτιολογίας. Προσοχή στις περιπτώσεις φαινομενικής αδυναμίας οξινοποίησης των ούρων (ύπαρξη μη μετρήσιμου ανιόντος στα ούρα)
- Το ΧΑ των ούρων είναι έμμεσος δείκτης εκτίμησης της αποβαλλόμενης ποσότητας NH_4^+ στα ούρα
- Το ΩΧ του ορού βοηθά στη διαφορική διάγνωση των ΜΟ με αυξημένο ΧΑ, κυρίως όταν τίθεται υποψία δηλητηρίασης από μεθανόλη ή αιθυλενογλυκόλη

5. Βιβλιογραφία

1. Adams BD, Bonzani TA, Hunter CJ. The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. *Emergency Med Journal* 2006; 23: 179-182.
2. Adroque HJ, Brensilver J, Madias NE. Changes in plasma anion gap during chronic metabolic acid-base disturbances. *Am J Physiol* 1978; 235: F291-F297.
3. Adroque HJ, Eknayan G, Suki WN. Diabetic ketoacidosis: Role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984; 25: 591-598.
4. Adroque HJ, Madias NE. Diabetic and other forms of ketoacidosis. In: Acid-base disorders and their treatment, *Edited by Genari FJ, Adroque HJ, Madias NE, London, Taylor & Francis, 2005; pp 313-351.*
5. Adroque HJ, Wilson H, Boyd AE, Suki WN, Eknayan C. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603-1610.

6. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 679-686.
7. Batlle DC, von Rott A, Schlueter W. Urinary sodium in the evaluation of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1987; 316(3):140-144. Erratum in: *N Engl J Med* 1987; 316(24): 1556.
8. Battle DC, Hizon M, Cohen E, Gatterman C, Gupta R. The use of urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 594-599.
9. Carlisle EJ, Donnolly SM, Vasuvattakul S, et al. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: Sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1019-1127.
10. Charles JC, Heilman RL. Metabolic acidosis. *Hospital Physician* 2005; 37-42.
11. Decaux G, Schlessner M, Coffernils M, et al. Uric acid anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol* 1994; 42: 102-108.
12. DiNubile MJ. The increment in the anion gap; overestimation of a concept? *Lancet* 1988; 2: 951-953.
13. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 38-54.
14. Emmett M. Anion gap interpretation. The old and the new. *Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 4-6.
15. Fall PJ. A stepwise approach to acid-base disorders. *Postgrad Med* 2000; 107: 249-263.
16. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 2246-2251.
17. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1807-1810.
18. Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 1985; 27: 472-483.
19. Gamble J. Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid. Cambridge, Harvard University Press, 1950.

20. Ghosh AK. Diagnosing acid-base disorders. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 720-724.
21. Goldstein MB, Bear R, Richardson RMA, Mardsen PA, Halperin ML. The urine anion gap. The anion gap: A clinical useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 1986; 292: 198-202.
22. Goldstein RJ, Lichtenstein NS, Souder D. The myth of the low anion gap. *JAMA* 1980; 243: 1737-1738.
23. Haber RJ. A practical approach to acid-base disorders. *West J Med* 1991; 155: 146-151.
24. Halperin ML, Vasuvattakul S, Bayoumi A. A modified classification of metabolic acidosis. A pathophysiologic approach. *Nephron* 1995; 60: 129-133.
25. Hatherill M, Waggle Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. *Arch Dis Child* 2002; 87: 526-529.
26. Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, et al. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 275-277.
27. Jurado RL, del Rio C, Nassar G, Navarette J, Pimantel JL. Low anion gap. *South Med* 1998; 91: 624-629.
28. Kim HY, Han JS, Joen US, et al. Clinical significance of the fractional excretion of anions in metabolic acidosis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 448-452.
29. Kirschbaum B. The acidosis of exogenous phosphate intoxication. *Arch Intern Med* 1998; 158: 405-408.
30. Kumar S, Vaswani M, Srivastava RN, Bagga A. Urinary net charge in hyperchloremic metabolic acidosis. *Indian Pediatrics* 1998; 35: 13-18.
31. Lolekhe PH, Lolekhe S. Value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. *Clin Chem* 1983; 29: 279-283.
32. Madias NE, Ayus JC, Adroque HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis: The role of plasma protein equivalency. *N Engl J Med* 1979; 300: 1421-1423.
33. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical

approach. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 161-187.

34. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 1990; 54: 1-6.

35. Owen OE, Licht JH, Sapir DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981; 30: 510-518.

36. Rastegar A. Use of the DAG/DHCO_3^- ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2429-2431.

37. Ruiz JP, Oster JR, Navaro J, Perez GO, Bisno AL, Briggles TV. Low anion gap resulting from unexplained exposure to bromide in a patient with renal amyloidosis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30: 663-676.

38. Sadjadi SA: A new range for the anion gap. *Ann Intern Med* 1995; 123: 807.

39. Salem MM, Mujais SK. Caps in the anion gap. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1625-1629.

40. Sherman SC, Schindlbeck M. When is venous blood gas analysis enough? *Emerg Med* 2006; 38: 44-48.

41. Story DA, Morimatsu H, Egi M, Bellomo R. The effect of albumin concentration on plasma sodium and chloride measurements in critically ill patients. *Anesth Analg* 2007; 104: 893-897.

42. Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, Kono D, Kaehny WD. Syndromes of toluene sniffing in adults. *Ann Intern Med* 1981; 94: 758-762.

43. Wang F, Butler T, Rabbani GH, Jones PK. The acidosis of cholera. Contributions of hyproproteinemia, lactic acidemia and hyperphosphatemia to an increase anion gap. *N Engl J Med* 1986; 315: 1591-1595.

44. Wilkes P. Hypoproteinemia, strong ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1740-1748.

45. Winter SD, Pearson R, Gabow PA, et al. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 1990; 150: 311-313.

46. Wren K. The delta gap: an approach to mixed acid-base disorders. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 1310-1313.

Συμβολή των ηλεκτρολυτών, της λευκωματίνης και άλλων παραμέτρων στην επίλυση οξεοβασικών προβλημάτων

Γεώργιος Κουτρούμπας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β' Νεφρολογικού Τμήματος

Γενικού Νοσοκομείου Βόλου

1. Εισαγωγή

Οι ηλεκτρολύτες λόγω της αλληλεπίδρασής τους με τα υπόλοιπα ιόντα επηρεάζουν και επηρεάζονται από τις οξεοβασικές (OB) διαταραχές. Μήπως όμως είναι και οι ηλεκτρολύτες μέρος του προβλήματος της OB ισορροπίας (OBI); Σύμφωνα με τη θεωρία του Bronsted, οξύ είναι ο δότης πρωτονίων (H^+) και βάση κάθε λήπτης H^+ . Έτσι, όλα τα ανιόντα μπορούν να χαρακτηριστούν ως οξέα και όλα τα κατιόντα ως βάσεις.

Επιπλέον σύμφωνα με τις εργασίες του Stewart (το «Αμερικανικό» μαθηματικό μοντέλο κατανόησης της OBI) οι ηλεκτρολύτες και τα υπόλοιπα ανιόντα είναι απαραίτητα για την κλινική εκτίμηση των OB διαταραχών και καλύπτουν τις 2 από τις 3 εξισώσεις που χρησιμοποιεί. Τη διαφορά ισχυρών ιόντων $[SID]=[Na^+]+[K^+]+[Ca^{++}]+[Mg^{++}]-[Cl^-]-[Other\ Strong\ Anions]$ και τον προσδιορισμό της ολικής ποσότητας των οξέων που διίστανται σε ανιόντα: $A_{total}=[HA]+[A^-]$.

Μία σημαντική αρχή για την κατανόηση των OB διαταραχών είναι η αρχή της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υδατικών διαλυμάτων. Το άθροισμα των ηλεκτρικών φορτίων των ιόντων είναι ίσο με μηδέν. Έτσι η αύξηση ή μείωση ενός ανιόντος προκαλεί άμεσα τη μείωση ή αύξηση αντίστοιχα ενός άλλου ανιόντος που ανήκει στα μέρη που διίσταται ένα ασθενές οξύ, όπως για παράδειγμα το HCO_3^- .

Στη συνέχεια θα γίνει αναφορά στη συμβολή χωριστά καθενός από τους ηλεκτρολύτες, της λευκωματίνης, του φωσφόρου και τελικά του ιστορικού στην επίλυση των OB προβλημάτων.

2. Ηλεκτρολύτες

2.1. Νάτριο (Na^+)

Το Na^+ είναι ο κύριος ηλεκτρολύτης του εξωκυττάριου και διάμεσου υγρού και λόγω της σχετικής αδιαπερατότητας των μεμβρανών σ' αυτό είναι ο κύριος ρυθμιστής του όγκου και της ωσμωτικότητας των υγρών αυτών. Η ρύθμιση του Na^+ γίνεται στα νεφρικά σωληνάκια, όπου εκεί χρησιμοποιεί πρωτεϊνικούς μεταφορείς σε συνδυασμό με H^+ ή HCO_3^- που επηρεάζουν την OBI.

Η «επαναρρόφηση» HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια (περίπου το 85% των διηθούμενων HCO_3^-) γίνεται διαμέσου του αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-H}^+$ στον αυλό των σωληναρίων και διαμέσου του συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-3HCO}_3^-$ στα περισωληναρικά τριχοειδή. Επίσης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια το Na^+ επαναρροφάται με τον συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-οργανικά ανιόντα}$. Στα αθροιστικά σωληνάκια η επαναρρόφηση του Na^+ αλλά και η έκκριση H^+ ρυθμίζεται από την αλδοστερόνη (ALD), η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα της $\text{H}^+\text{-ATPάσης}$ που εκκρίνει H^+ στον αυλό, αλλά αυξάνει και την επαναρρόφηση του Na^+ από τα βασικά κύτταρα των σωληναρίων.

Μάλιστα, επειδή το ενδιαφέρον του οργανισμού για την διατήρηση του ισοζυγίου του Na^+ είναι εντονότερο από το ενδιαφέρον του για την διατήρηση της OBI, κάθε παράγοντας που επηρεάζει το ισοζύγιο του Na^+ επηρεάζει και την OBI. Έτσι, οποιοδήποτε ερέθισμα οδηγεί σε κατακράτηση Na^+ οδηγεί σε αύξηση της επαναρρόφησης HCO_3^- και αύξηση της αποβολής H^+ . Οδηγεί επομένως σε μεταβολική αλκάλωση (MA).

Από τις διαταραχές του ισοζυγίου του Na^+ , η υπερνατριαιμία δεν συνδυάζεται με κάποια συγκεκριμένη OB διαταραχή και αναλόγως της αιτιολογίας της και των συνοδών παθήσεων μπορεί να συνυπάρχει με οξέωση ή αλκάλωση. Η υπονατριαιμία συνδυάζεται με μεταβολική οξέωση (MO) όταν οφείλεται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) ή επινεφριδιακή ανεπάρκεια οπότε το κάλιο (K^+) είναι φυσιολογικό ή αυξημένο ή σε διάρροιες, παροχέτευση εντερικών εκκρίσεων, οπότε το K^+ είναι φυσιολογικό ή

μειωμένο. Συνδυάζεται με ΜΑ όταν οφείλεται σε εμέτους, αναρρόφηση γαστρικών υγρών με ρινογαστρικό καθετήρα ή διουρητικά οπότε το K^+ είναι φυσιολογικό ή μειωμένο.

2.2. Κάλιο (K^+)

Το K^+ είναι ο κύριος ηλεκτρολύτης του ενδοκυττάριου υγρού. Ένας από τους κυριότερους παράγοντες που ρυθμίζουν την ενδο-εξωκυττάρια κατανομή του K^+ είναι η ΟΒΙ. Ουσιαστικά δεν πρέπει να γίνεται αναφορά σε διαταραχές του K^+ χωρίς να συνεκτιμάται η ΟΒΙ. Το χαμηλό pH του εξωκυττάριου χώρου μειώνει τη δραστηριότητα της $Na^+-H^+-ATPάσης$, με αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na^+ , η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας της $Na^+-K^+-ATPάσης$, μειώνεται η είσοδος K^+ στα κύτταρα, ενώ η παθητική έξοδος παραμένει κι έτσι αυξάνεται η συγκέντρωση του K^+ εξωκυττάρια και μειώνεται ενδοκυττάρια. Στην οξέωση (κυρίως μεταβολική) επίσης παρατηρείται και αναστολή της αποβολής K^+ από τα σωληναριακά κύτταρα. Τα αντίστροφα συμβαίνουν σε αύξηση του pH του εξωκυττάριου χώρου (Πίνακας 1). Ακόμη, η αύξηση του επιπέδου των HCO_3^- , χωρίς να υπολογίζεται η αύξηση του pH, προκαλεί μείωση των επιπέδων του K^+ ορού, κατά 0,13 mEq/L για κάθε 1 mEq/L αύξησής του.

	ΔpH	Μεταβολή K^+
Μεταβολική οξέωση Ανόργανα οξέα Οργανικά οξέα	↓0,1 ↓0,1	↑0,6-0,7 ↑0-0,1
Αναπνευστική οξέωση	↓0,1	↑0,1
Μεταβολική αλκάλωση	↑0,1	↓0,3
Αναπνευστική αλκάλωση	↑0,1	↓0,2

Πίνακας 1: Μεταβολές επιπέδων K^+ ορού σε σχέση με τις μεταβολές του pH επί ποικίλων ΟΒ διαταραχών

Έτσι, η υπερκαλιαιμία γενικά συνδυάζεται με οξέωση και η υποκαλιαιμία με αλκάλωση. Η υποκαλιαιμία με την αλκάλωση πολύ συχνά οφείλονται στο ίδιο αίτιο (επαναρρόφηση NaHCO_3 , έμετοι), αλλά έχουν και αμφίδρομη αιτιολογική συσχέτιση. Η υποκαλιαιμία προκαλεί αλκάλωση και η αλκάλωση υποκαλιαιμία. Η υποκαλιαιμική ΜΑ είναι συνήθης επιπλοκή της διουρητικής θεραπείας ασθενών με οιδηματικές καταστάσεις (κίρρωση ήπατος, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο) και είναι σπάνια σε μη οιδηματικούς ασθενείς. Αλλά, και η χρόνια αναπνευστική αλκάλωση (ΑΑ) συνοδεύεται συχνά από υποκαλιαιμία.

Αντίθετα η οξέωση μπορεί να συνδυάζεται με υπερκαλιαιμία, νορμοκαλιαιμία ή υποκαλιαιμία. Ο συνδυασμός ΜΟ και υποκαλιαιμίας συνοδεύεται από μεγάλη μείωση του ολικού K^+ του οργανισμού και έχει τον μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης της επικίνδυνης για τη ζωή υποκαλιαιμίας με τη θεραπευτική διόρθωση της οξέωσης. Τυπικά οι οξέώσεις που συνδέονται από υποκαλιαιμία οφείλονται σε απώλειες υγρών από τον κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα (χολώδεις έμετοι, διάρροιες, καθαρτικά), σε νεφροσωληναριακές οξέώσεις (ΝΣΟ) τύπου I και II, σε ουρητηροσιγμοειδοστομία ή σε νεφροπάθειες με απώλεια άλατος (salt-wasting nephropathies).

Επειδή ακριβώς η υποκαλιαιμία σχετίζεται με τη ΜΑ και με αρκετές περιπτώσεις ΜΟ, η ύπαρξη υποκαλιαιμίας σε ασθενείς με φυσιολογικό pH , PaCO_2 και HCO_3^- θα πρέπει να θέτει την υπόνοια μικτής ΟΒ διαταραχής, ΜΑ και ΜΟ.

2.3. Ασβέστιο (Ca^{++})

Το 99% του Ca^{++} του οργανισμού είναι στο σκελετό, το 0,5% στα δόντια και το άλλο 0,5% κατανέμεται κυρίως στον εξωκυττάριο χώρο και λιγότερο στον ενδοκυττάριο. Στον ορό είναι συνδεδεμένο κατά 45% με λευκώματα και κυρίως (75-90%) με λευκωματίνη, 10% είναι συνδεδεμένο με ανιόντα και το υπόλοιπο 45% είναι ιονισμένο. Η μεταβολή του pH μεταβάλλει τη σύνδεση του Ca^{++} με τα λευκώματα αλλά και με τα ανιόντα. Έτσι η αλκάλωση αυξάνει τη σύνδεση του ελεύθερου-ιονισμένου Ca^{++} ενώ η οξέωση έχει τα

αντίθετα αποτελέσματα (μεταβολή του Ca^{++} κατά 0,16 mg/dL για κάθε 0,1 μεταβολή του pH). Η οξέωση μειώνει τη δραστικότητα της 1α-υδροξυλάσης με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή 1,25-διϋδροξυ-βιταμίνης D_3 . Το φωσφορικό ασβέστιο του σκελετού αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα ρυθμιστικά διαλύματα σε χρόνια οξέωση και η απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων Ca^{++} οδηγεί σε υπερασβεστιουρία, αρνητικό ισοζύγιο Ca^{++} , ραχίτιδα και οστεομαλακία (ΝΣΟ I & II).

Σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία από πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό διαπιστώνεται υπερχλωραιμική ΜΟ λόγω της διτανθρακουρίας που προκαλεί η παραθορμόνη (PTH). Αντίθετα η υπερασβεστιαμία των κακοήθων νόσων συνοδεύεται από ΜΑ, υποχλωραιμία, αγνώστου παθογένειας, όπως και του συνδρόμου γάλακτος-αλκάλεος. Γενικώς η υπερασβεστιαμία επιτείνει την οξινοποίηση των ούρων. Υπαρβεστιαμία εμφανίζουν κάποιοι ασθενείς με ΝΣΟ τύπου I.

2.4. Μαγνήσιο (Mg^{++})

Το Mg^{++} αποτελεί το 4^ο σε σειρά κατιόν του οργανισμού και το 2^ο στον ενδοκυττάριο χώρο. Το 99% του Mg^{++} βρίσκεται ενδοκυττάρια. Γενικά ακολουθεί τις κινήσεις του K^+ , αντίθετα όμως απ' αυτό βρίσκεται ενδοκυττάρια συνδεδεμένο με διάφορα λευκώματα και ανιόντα και η μετακίνησή του δυσχεραίνεται. Η ΜΟ αυξάνει τη νεφρική αποβολή του Mg^{++} ενώ η ΜΑ τη μειώνει.

Η υπομαγνησισμιά συνδέεται γενικά με υποκαλιαιμία και ΜΑ και η θεραπευτική της διόρθωση είναι απαραίτητη για τη διόρθωση της υποκαλιαιμικής ΜΑ. Υπομαγνησισμιά, υποκαλιαιμία και ΜΑ εμφανίζεται επίσης στα σύνδρομα Bartter, Gitelman και γάλακτος-αλκάλεος, ενώ υπομαγνησισμιά με ΜΟ εμφανίζεται στις ΝΣΟ I και II λόγω της υπερασβεστιουρίας. Η υπερμαγνησισμιά συνοδεύει συχνά την ΜΟ των ασθενών με ΧΝΑ.

2.5. Χλώριο (Cl^-)

Το Cl^- είναι το κυριότερο ανιόν του εξωκυττάριου χώρου. Οι μεταβολές της συγκέντρωσής του έχουν άμεση σχέση με τις μεταβολές στη συγκέντρωση των HCO_3^- (λόγω της ηλεκτρικής ουδετερότητας των υδατικών διαλυμάτων) και επομένως έχουν άμεση σχέση με την OBI. Έτσι, εκτός από την περίπτωση που προστίθεται ένα οργανικό οξύ-ανιόν, υπερχλωραιμία είναι ισοδύναμη της οξέωσης και υποχλωραιμία είναι ισοδύναμη της αλκάλωσης. Επειδή όμως η συγκέντρωση του Cl^- έχει σχέση και με τον εξωκυττάριο όγκο, για την καλύτερη προσέγγιση της OBI χρησιμοποιείται ο λόγος Na^+/Cl^- . Έτσι $\text{Na}^+/\text{Cl}^- > 1,4$ υποδηλώνει MA και $\text{Na}^+/\text{Cl}^- < 1,27$ υποδηλώνει υπερχλωραιμική MO, είτε πραγματικές είτε αντιρροπιστικές αναπνευστικών διαταραχών.

Η μέτρηση του Cl^- του ορού είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της OBI (προσδιορισμός του χάσματος ανιόντων-ΧΑ). Η μέτρηση του Cl^- των ούρων χρησιμεύει για τον προσδιορισμό του ΧΑ των ούρων σε περιπτώσεις διαφορικής διάγνωσης υπερχλωραιμικών MO και για τη διαφορική διάγνωση της νεφρικής ή μη αιτιολογίας της MA.

2.6. Φώσφορος (PO_4^{3-})

Ο PO_4^{3-} αποτελεί το 1% περίπου του σωματικού βάρους. Ως ασθενές ανιόν (κυρίως ενδοκυττάριο) αποτελεί ένα από τα σημαντικά ρυθμιστικά συστήματα της OBI. Αποτελεί επίσης μηχανισμό νεφρικής αποβολής H^+ με τη μορφή τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Είναι φανερό ότι η εμπλοκή του στην OBI και οι αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικές. Γενικά η οξέωση συνδέεται με υπερφωσφαταιμία και η αλκάλωση με υποφωσφαταιμία. Ο συνηθέστερος συνδυασμός MO με υπερφωσφαταιμία είναι η ΧΝΑ.

Η οξεία αναπνευστική οξέωση (ΑΟ) συνδέεται με υπερφωσφαταιμία και φωσφατουρία, ενώ η χρόνια μόνο με φωσφατουρία. Η MO προκαλεί σημαντική φωσφατουρία όπως επίσης και η οξεία MA, ενώ η χρόνια MA μείωση της αποβολής PO_4^{3-} . Στη MO παρότι ο PO_4^{3-} στον ορό μπορεί να είναι φυσιολογικός, κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής

διόρθωσης της οξέωσης μπορεί να παρουσιαστεί σημαντική υποφωσφαταιμία, λόγω μετακίνησής του ενδοκυττάρια.

Η ΑΑ συνοδεύεται από σοβαρή υποφωσφαταιμία (PO_4^{--} μέχρι και 0,3 mg/dl) ενώ αντίθετα η ΜΑ δεν προκαλεί σημαντική υποφωσφαταιμία (PO_4^{--} = 3-3,5 mg/dl). Αυτό οφείλεται στη διέγερση από το μειωμένο CO_2 της γλυκόλυσης και της επακόλουθης εισόδου του PO_4^{--} στα κύτταρα για να χρησιμοποιηθεί στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η γαλακτική οξέωση και λιγότερο η διαβητική κετοξέωση οδηγούν σε σημαντική υπερφωσφαταιμία, η οποία είναι αποτέλεσμα ανακατανομής.

Η χρόνια υποφωσφαταιμία μειώνει την επαναρρόφηση HCO_3^- , την παραγωγή NH_4^+ και την αποβολή H^+ διαμέσου τιτλοποιήσιμης οξύτητας. Έτσι τείνει να οδηγήσει σε χρόνια ΜΟ, η οποία εμφανίζεται μόνο όταν εξαντληθεί η αλκαλική παρακαταθήκη του σκελετού.

3. Λευκωματίνη

Η ίδια η λευκωματίνη είναι ένα ασθενές οξύ-ανιόν. Έτσι η μείωση των επιπέδων της στον ορό τείνει σε ΜΑ, ενώ η αύξησή της σε ΜΟ. Η υπολευκωματιναιμία που συνήθως εμφανίζουν βαριά πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) οδηγεί συχνά σε υποεκτίμηση του ΧΑ, η οποία μπορεί να είναι σημαντική αν συνδυάζεται από υποφωσφαταιμία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η θεραπευτική χορήγηση ενός οξέος, όπως η λευκωματίνη, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της οξέωσης.

Γενικά, η μέτρηση όλων των ηλεκτρολυτών αλλά και της λευκωματίνης του ορού είναι απαραίτητη για την εκτίμηση μιας ΟΒ διαταραχής. Ο υπολογισμός του ΧΑ του ορού και ο υπολογισμός της περίσσειας του ΧΑ είναι απαραίτητα και χωρίς τους υπολογισμούς αυτούς η πιθανότητα λάθους και των πιο έμπειρων γιατρών στην εκτίμηση των μικτών ΟΒ διαταραχών είναι μεγάλη. Ας εξετάσουμε ένα παράδειγμα:

pH	7,40
PaCO ₂	40 mmHg
HCO ₃ ⁻	24 mEq/L
Na ⁺	145 mEq/L
Cl ⁻	100 mEq/L
XA	145-100-24=21 mEq/L

Περίσσεια XA: 21-12=9 mEq/L, XA+HCO₃⁻=9+24 mEq/L=33 mEq/L

Άρα στον ασθενή αυτό που είχε φυσιολογικά εργαστηριακά, διαπιστώνεται ΜΟ από οργανικά οξέα (με αυξημένο XA) και υποχλωραιμική ΜΑ. Πράγματι, πρόκειται για έναν ουραιμικό ασθενή με ΧΝΑ που ξεκίνησε εμέτους με την επιδείνωση της νεφρικής του λειτουργίας.

4. Ιστορικό

Το ιστορικό του ασθενούς είναι από τους βασικότερους παράγοντες στη διάγνωση των ΟΒ διαταραχών. Ασθενείς με τα ίδια αέρια αίματος μπορεί να έχουν διαφορετική ΟΒ διαταραχή. Ένα διδακτικό παράδειγμα είναι το παρακάτω:

Δύο ασθενείς είχαν τα ίδια αέρια αίματος:

pH	7,10
PaCO ₂	70 mmHg
PaO ₂	75 mmHg
HCO ₃ ⁻	27 mEq/L

1^{ος} ασθενής: Άνδρας 37 ετών υποβλήθηκε σε χολοκυστεκτομή υπό αναισθησία με N₂O/Enflurane/Pancuronium. Δεν ανέφερε καμία πάθηση, δεν λάμβανε φάρμακα και τα προεγχειρητικά εργαστηριακά του και οι ηλεκτρολύτες ήταν φυσιολογικά.

2^{ος} ασθενής: Άνδρας 75 ετών με ιστορικό σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), εισήχθη στο νοσοκομείο με πυρετό, σύγχυση και σοβαρή δύσπνοια. Ζούσε μόνος του, αλλά ένας γείτονας ανέφερε ότι δεν τον έβλεπε να είναι καλά στην

υγεία του εδώ και μία εβδομάδα και τις τελευταίες 3 μέρες χειροτέρεψε. Δεν ήταν επίσης γνωστά τα υπόλοιπα εργαστηριακά του.

Στον πρώτο ασθενή υπήρχε μία τυπική οξεία ΑΟ με την αντιρρόπησης της (+1 mEq HCO_3^- για κάθε άνοδο κατά 10 mmHg της PaCO_2).

Στο δεύτερο ασθενή με την χρόνια ΑΟ τα HCO_3^- υπολείπονταν στην αντιρρόπηση κι έτσι θα έπρεπε να συνυπήρχε και ΜΟ (+4 mEq HCO_3^- για κάθε άνοδο κατά 10 mmHg της PaCO_2). Δηλαδή με τα ίδια αέρια αίματος λόγω του διαφορετικού ιστορικού εντοπίζονται διαφορετικές ΟΒ διαταραχές.

Παθήσεις, κλινικές καταστάσεις αλλά και θεραπευτικές πράξεις προκαλούν ΟΒ διαταραχές ή μεταβάλλουν την αρχική ΟΒΙ και είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την κατανόηση της ΟΒΙ η γνώση τους. Οι παθήσεις αυτές σχετίζονται με συγκεκριμένη ΟΒ διαταραχή άσχετα από το τελικό pH αίματος του ασθενούς. Έτσι όπως θα αναφερθεί παρακάτω ο ασθενής με ΧΝΑ 5^{ου} σταδίου έχει ΜΟ ακόμη κι αν το pH του αίματός του είναι 7,50 ή ο ασθενής με ΧΑΠ έχει ΑΟ ακόμη κι αν το pH του αίματός του είναι 7,50. Στις αναπνευστικές διαταραχές, επειδή η νεφρική αντιρρόπηση δεν είναι άμεση, είναι σημαντική και η γνώση του χρόνου εξέλιξης των κλινικών γεγονότων.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν κάποιες παθήσεις, κλινικές καταστάσεις και θεραπευτικές πράξεις και η σύνδεσή τους με την ΟΒΙ.

ΧΝΑ: Μικτή ΜΟ (υπερχλωραιμική και με αυξημένο ΧΑ) ανάλογη του σταδίου.

Ηπατική ανεπάρκεια: Αναπνευστική αλκάλωση από τη δράση της αυξημένης NH_3 και προγεστερόνης και από την υποξία (ενδοπνευμονικά αρτηριοφλεβικά shunts). Μπορεί να εμφανιστεί αναλόγως των επιπλοκών και της θεραπείας οποιαδήποτε ΟΒ διαταραχή. Μεταβολική αλκάλωση από τα διουρητικά, υπογκαιμία-υποκαλιαιμία, εμέτους, πολλαπλές μεταγγίσεις κ.ά. Μεταβολική οξέωση, είτε γαλακτική από ανεπαρκή μεταβολισμό του γαλακτικού, είτε υπερχλωραιμική από διάρροιες-υπακτικά-κλύσματα, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ΝΣΟ τύπου Ι και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Αναπνευστική οξέωση από καταστολή του αναπνευστικού κέντρου (κώμα, τοξίνες), από πίεση λόγω ασκίτη υπό τάση, μεγάλες πλευριτικές συλλογές, μυϊκή κόπωση από υποκαλιαιμία-υποφωσφαταιμία.

Καρδιακή ανεπάρκεια: Συνήθως συνδέεται με ΑΑ και ΜΑ. Η ΑΑ οφείλεται στην υποξία λόγω της πνευμονικής συμφόρησης, αλλά σε επιδεινούμενο οξύ πνευμονικό οίδημα εμφανίζεται ΑΟ. Η ΜΑ οφείλεται στο δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και στα διουρητικά.

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια: Συνδέεται με ΑΟ.

Υποθυρεοειδισμός: Συνδέεται με ΑΟ λόγω πολλαπλής αιτιολογίας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση ραβδομύωσης προστίθεται ΜΟ με αυξημένο ΧΑ.

Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ): Η διαβητική κετοξέωση είναι μία συνήθους επιπλοκή του ΣΔ. Υπερχλωραιμική ΜΟ με υπερκαλιαιμία παρατηρείται σ' ένα ποσοστό ασθενών που αυξάνεται με τα χρόνια της πάθησης (75% των ασθενών μετά τη 10ετία) και οφείλεται σε υπορρενιναιμικό υποαλδοστερονισμό. Γαλακτική οξέωση διαπιστώνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν διγουανίδια (κυρίως φαινορμίνη αλλά και μετφορμίνη).

Υπερπαραθυρεοειδισμός: Συνδέεται με υπερχλωραιμική ΜΟ λόγω μείωσης της «επαναρρόφησης» HCO_3^- στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια από τη δράση της ΡΤΗ στην αντλία Na^+-H^+ .

Νόσος Addison: Υπερχλωραιμική ΜΟ.

Υπορρενιναιμικός υποαλδοστερονισμός-ΝΣΟ τύπου IV: Υπερχλωραιμική ΜΟ.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός-Νόσος Conn: Μεταβολική αλκάλωση.

Σύνδρομο Cushing: Μεταβολική αλκάλωση.

Φαιοχρωμοκύττωμα: Γαλακτική οξέωση (ιστική υποξία σε συνδυασμό με μείωση του μεταβολισμού του γαλακτικού).

IgG μυέλωμα: Μεταβολική αλκάλωση με αυξημένο ΧΑ.

Κύηση: Μικτή ΑΑ (προγεστερόνη) και ΜΟ (μείωση μέγιστης επαναρρόφησης HCO_3^-).

Σήψη: Συνδέεται με ΑΑ (πρώιμο σημείο) και γαλακτική οξέωση.

Πυρετός: Αναπνευστική αλκάλωση.

Έμετοι: Όταν περιέχουν γαστρικό περιεχόμενο οδηγούν σε ΜΑ. Όταν όμως περιέχουν χολώδες ή εντερικό υλικό σε υπερχλωραιμική ΜΟ (ειλεός).

Διάρροιες: Υποκαλλαιμική υπερχλωραιμική ΜΟ.

Μηχανική αναπνοή: Αναπνευστική οξέωση ή αλκάλωση. Δεν υπάρχει αναπνευστική αντιρρόπηση στις μεταβολικές διαταραχές.

5. Φάρμακα

5.1. Αναπνευστική οξέωση

Βαρβιτουρικά, εισπνεόμενα αναισθητικά, ναρκωτικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, κουράριο, σουκυνυλοχολίνη, αμινογλυκοσίδες, οργανοφωσφορικά.

5.2. Αναπνευστική αλκάλωση

Νικεταμίδη, ξανθίνες, κατεχολαμίνες, αγγειοτενσίνη II, υπερτασικοί παράγοντες, προγεστερόνη, δινιτροφαινόλη, νικοτίνη, σαλικυλικό οξύ.

5.3. Μεταβολική οξέωση

α) Υπερχλωραιμική ΜΟ: Χλωριούχο αμμώνιο, ταχεία έγχυση ορού NaCl 0,9%, χλωριούχο ασβέστιο, χολεστυραμίνη, υπακτικά, κλύσματα, βαλπροϊκό οξύ, βρωμισμός και φάρμακα που προκαλούν ΝΣΟ.

ΝΣΟ τύπου I: Αμφοτερικίνη Β, λίθιο, αμιλορίδη.

ΝΣΟ τύπου II: Ακεταζολαμίδη, καρβοπλατινόλη, ληξιπρόθεσμη τετρακυκλίνη, γενταμυκίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη.

ΝΣΟ τύπου IV: Σπειρονολακτόνη, επλερενόνη, α-MEA, ηπαρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

β) Μεταβολική οξέωση με αυξημένο ΧΑ: Δηλητηριάσεις με αιθανόλη (κετοξέωση), μεθανόλη, αιθυλενογλυκόλη, παραδεϋδρ, σαλικυλικά, θειικά, τολουένιο, υπερσίτιση με λευκώματα, σε έδαφος ανεπάρκειας γλυκίνης από σήψη ή υποθρεψία (ακεταμινοφαίνη, bigabatin, φλουκλοξακιλλίνη, νετιλμυκίνη), προπυλενογλυκόλη (έκδοχο σε ενέσιμες μορφές λοραζεπάμης, διαζεπάμης, ετομιδάτης, νιτρογλυκερίνης).

γ) Γαλακτική οξέωση: Διγουανίδια, προποφόλη, λινεζολίδη, ισονιαζίδη.

5.4. Μεταβολική αλκάλωση

Διουρητικά της αγκύλης, θειαζίδες, χορήγηση NaHCO_3 , μεγάλες δόσεις νατριούχου καρβενικιλίνης ή πενικιλίνης, φθοριοϋδροκορτιζόνη, υδροκορτιζόνη, πρεδνιζολόνη, γλυκύρριζα, λικορίνη, καρβενoxολόνη, αντιόξινα σε συνδυασμό με γάλα ή ιοντανταλλακτικές ρητίνες.

Συντμήσεις

Ξενόγλωσσες

ADH	Αντιδιουρητική ορμόνη
AG-II	Αγγιοτενσίνη-II
ALD	Αλδοστερόνη
ARDS	Adult respiratory distress syndrome
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
CA	Καρβονική ανυδράση
CaCO ₃	Ανθρακικό ασβέστιο
CaO ₂	Περιεκτικότητα σε O ₂ αρτηριακού αίματος
CPAP	Continous positive airway pressure
CT	Αξονική τομογραφία
CvO ₂	Περιεκτικότητα σε O ₂ του μικτού φλεβικού αίματος
FiO ₂	Συγκέντρωση εισπνεόμενου αέρα σε O ₂ %
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
Hb	Αιμοσφαιρίνη
HbCO ₂	Καρβαμυλαιμοσφαιρίνη
MRI	Μαγνητική τομογραφία
NHCOO	Καρβαμιδικές ενώσεις
NIMV	Non invasive mechanical ventilation
PaCO ₂	Μερική πίεση CO ₂ αρτηριακού αίματος
PaO ₂	Μερική πίεση O ₂ αρτηριακού αίματος
PEEP	Θετική τελοεκπνευστική πίεση
P _v O ₂	Μερική πίεση οξυγόνου μικτού φλεβικού αίματος
SID	Strong ion difference
SIDapparent	Ηλεκτρικό φορτίο ισχυρών ιόντων
SIDeffective	Ηλεκτρικό φορτίο ασθενών οξέων
SIG	Strong ion gap
V/Q	Σχέση αερισμού/αιμάτωσης
V _A	Κυψελιδικός αερισμός
V _{CO2}	Παραγωγή CO ₂ στη μονάδα του χρόνου
V _D /V _T	Κλάσμα του νεκρού χώρου προς τον αναπνεόμενο όγκο
V _E	Κατά λεπτό αερισμός
VIDI	Ventilator-Induced diaphragmatic injury
VILI	Ventilator-Induced Lung Injury
VO ₂	Κατανάλωση O ₂

Συντμήσεις

Ελληνικές

ΑΑ	Αναπνευστική αλκάλωση
ΑΕΕ	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
ΑΟ	Αναπνευστική οξέωση
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΓΕΣ	Γαστρεντερικός σωλήνας
HCO_3^-	Διαφορά διττανθρακικών
ΔΟΚ	Δραστικός όγκος κυκλοφορίας
ΔΡΠ	Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος
ΔΧ	Δέλτα χάσμα
ΔΧΑ	Διαφορά χάσματος ανιόντων
ΕΝΥ	Εγκεφαλονωτιαίο υγρό
ΚΑ	Καρβονική ανυδράση
ΚΝΣ	Κεντρικό νευρικό σύστημα
ΚΦΟ	Καθαρό φορτίο οξέων
ΚΦΠ	Κεντρική φλεβική πίεση
ΜΑ	Μεταβολική αλκάλωση
ΜΕΘ	Μονάδα εντατικής θεραπείας
ΜΟ	Μεταβολική οξέωση
ΝΣΟ	Νεφροσωληναριακή οξέωση
ΟΒ	Οξεοβασική
ΟΒΔ	Οξεοβασική διαταραχή
ΟΒΙ	Οξεοβασική ισορροπία
ΟΝΑ	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
ΡΑΑ	Ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
ΣΝΣ	Συμπαθητικό νευρικό σύστημα
ΤΕΠ	Τμήμα επειγόντων περιστατικών
ΧΑ	Χάσμα ανιόντων
ΧΑΠ	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
ΧΝΑ	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
ΩΧ	Ωσμωτικό χάσμα

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή του 2^{ου} Ετήσιου Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου ΥΓΡΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΩΝ & ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ **“Μεταβολική αλκάλωση - Αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση - Μικτές οξεοβασικές διαταραχές”**, ευχαριστεί θερμά τις παρακάτω εταιρείες για την οικονομική τους υποστήριξη και συμμετοχή ως χορηγοί στο Σεμινάριο:

ABBOTT LABORATORIES HELLAS A.B.E.E.

ARITI A.E.

CANA S.A.

DEMO A.B.E.E.

DIOPHAR A.E.

GENESIS PHARMA S.A.

GENZYME ΕΛΛΑΣ Ε.Π.Ε.

HOSPAL HELLAS

LEO PHARMA HELLAS LTD

MEDICAL PRODUCTS LTD

MEDIPRIME S.A.

NEPHROTECH A.E.

OMIKPON MENTIKAL A.E.

ROCHE HELLAS A.E.

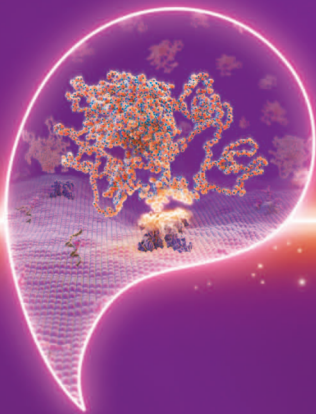
SANOFI AVENTIS S.A.

Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
“Υγρών Ηλεκτρολυτών & Οξεοβασικής Ισορροπίας”

2^ο Σεμινάριο
“Μεταβολική αλκάλωση - Αναπνευστική οξέωση και αλκάλωση - Μικτές οξεοβασικές διαταραχές”

26 - 27 Σεπτεμβρίου 2008
Ξενοδοχείο Αρκάδια, Κομοτηνή

ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ



**ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ
ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ**

ΣΤΑΘΕΡΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΗΒ

**ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΜΕ
ΜΗΝΙΑΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ**

MIRCERA 50 ή 75 ή 100 ή 150 ή 200 ή 250 μικρογραμμία/0,3 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο. Ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση: Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 50 ή 75 ή 100 ή 150 ή 200 ή 250 μικρογραμμία methoxy polyethylene glycol-epoetin beta* σε συγκέντρωση των 167 ή 250 ή 333 ή 500 ή 667 ή 833 μικρογραμμία αντίστοιχα. Η περιεκτικότητα υποδηλώνει την ποσότητα του πρωτεϊνικού τμήματος του μορίου της methoxy polyethylene glycol-epoetin beta χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η γλυκοζύλιωση. *Πρωτεΐνη παραγόμενη με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα Οσθήκης Κινεζικού Κρικικού (CHO) και ισοθενάς συζευγμένη σε γραμμική μεθόξυ-πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). Η δραστηριότητα της methoxy polyethylene glycol-epoetin beta δεν πρέπει να συγκρίνεται με κάποια άλλη πεκυκλωμένη ή μη πεκυκλωμένη πρωτεΐνη της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Μη ελεγχόμενη υπέρταση. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Συμπληρωματική θεραπεία σιδήρου συνιστάται για όλους τους ασθενείς με τιμές ορού φερριτίνης κάτω από 100 μικρογραμμία/l ή με κορεσμό τρανσφερίνης κάτω από 20%. Για να διασφαλιστεί η αποτελεσματική ερυθροποίηση, το επίπεδο του σιδήρου πρέπει να εκτιμάται για όλους τους ασθενείς πριν και μετά τη θεραπεία. **Η αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία με MIRCERA πρέπει να παρακινήσει την αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων.** Ανεπάρκειες σιδήρου, φολικό οξύς ή βιταμίνης B12 μειώνουν την αποτελεσματικότητα των ESAs και για το λόγο αυτό θα πρέπει να διορθώνονται. Παρεμπιπτόουσες λοιμώξεις, φλεγμονώδη ή τραυματικά επεισόδια, λανθάνουσα αιμορραγία, αμυλία, σοβαρά τοξικά ή αρθρική, υποδόσιους αμασολογικές ασθένειες ή ίνωση του μυελού των οστών μπορεί επίσης να καταστούν την ερυθροποιητική ανταπόκριση. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην αξιολόγηση. Εάν όλες οι αναφερθείσες συνθήκες αποκλειστούν και ο ασθενής έχει μία αιφνίδια πτώση της αιμοσφαιρίνης σχετιζόμενη με δικτυοερυθροκυτταροπενία και αντιπώματα κατά τη ερυθροποίηση, πρέπει να ληφθεί υπόψη η εξέταση του μυελού των οστών για διάγνωση αιμικής απλασίας της ερυθράς σειράς (PRCA). Σε περίπτωση που διαγνωστεί αιμική ερυθροκυτταρική απλασία, η θεραπεία με MIRCERA πρέπει να διακοπεί και οι ασθενείς δεν πρέπει να μεταδοθούν σε κάποιον άλλο ESA. **Αιμής Απλασία της Ερυθράς Σειράς** προκαλούμενη από ανοσώματα κατά τη ερυθροποίηση έχει αναφερθεί σε σχέση με τους ESAs. Έχει καταδειχθεί ότι τα αντισώματα αυτά ανηρούν με τρόπο διασταυρούμενο με όλους τους ESAs και οι ασθενείς που είναι πιθανόν ή είναι επιβεβαιωμένοι ότι έχουν αντισώματα κατά τη ερυθροποίηση πρέπει να μεταδοθούν στο MIRCERA. **Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης:** Σε ασθενείς με χρόνια νόσο των νεφρών, η συγκέντρωση διατήρησης της αιμοσφαιρίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει το ανώτατο όριο της συγκέντρωσης στόχου της αιμοσφαιρίνης. Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτων και σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν οι παράγοντες διεγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) χορηγήθηκαν ώστε η αιμοσφαιρίνη να αυξηθεί περισσότερο από 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική οφέλη απόδοσης στη χορήγηση των ερεθιστικών όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μεταβιβάστηκε πέραν του επιπέδου το οποίο είναι ικανό να ρυθμίσει τα συμπτώματα της αναιμίας και να αποφευχθεί η μετάγγιση αίματος. **Παρακολούθηση αρθρικής πίεσης:** Όπως και με άλλους ESAs, η αρθρική πίεση μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MIRCERA. Η αρθρική πίεση πρέπει να ελεγχθεί επαρκώς σε όλους τους ασθενείς πριν, κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MIRCERA. Εάν η υψηλή αρθρική πίεση είναι δύσκολο να ελεγχθεί με ιατρική αγωγή ή διαλογικά μέσα, η δόση πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί η χορήγηση. **Αποτέλεσμα στην ανάπτυξη όγκου:** Το MIRCERA, όπως άλλοι ESAs, είναι ένας αυξητικός

MIRCERA
methoxy polyethylene glycol-epoetin beta

Continuous activity. Targeted stability.

παράγοντας που διεγείρει κατά κύριο λόγο την παραγωγή ερυθροκυττάρων. Οι υποδοχές της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκφράζονται στην επιφάνεια μιας ποικιλίας κυττάρων όγκου. Όπως συμβαίνει με όλους τους αυξητικούς παράγοντες, υπάρχει ο προβληματισμός ότι οι ESAs θα μπορούσαν να διεγείρουν την ανάπτυξη κακοήθειας οποιουδήποτε είδους. Σε δύο ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν epoetins σε ασθενείς με διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου κεφαλής και του τραχήλου και του καρκίνου του μαστού, εμφανίστηκε ανεξήγητη μεγάλη θνητότητα. Το MIRCERA δεν είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνο. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με MIRCERA δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με αιμοφαιρινονοδόσεις, επιληπτικές κρίσεις, αιμορραγία ή πρόσφατο ιστορικό αιμορραγίας που χρειάζονται μετάγγιση ή με επίπεδα αιμοπεταλίων υψηλότερα από 500 x 10⁹/l. Επομένως πρέπει να δίδεται προσοχή στους ασθενείς αυτούς. **Κατάχρηση** του MIRCERA από υγιείς ανθρώπους μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές του καρδιαγγειακού συστήματος. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η βάση δεδομένων ασφαλείας από κλινικές δοκιμές περιλαμβάνει 2737 ασθενείς με χρόνια νόσο των νεφρών συμπεριλαμβανομένων 1789 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MIRCERA και 948 με έναν άλλο παράγοντα διεγερσης ερυθροποίησης. Περίπου το 6 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MIRCERA αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η υπέρταση (συχνές). Οι συχνότητες καθορίζονται ως ακολούθως: Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100, < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1000, < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000, < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). **Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στη θεραπεία με MIRCERA σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με χρόνια νόσο των νεφρών:** Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Όχι συχνές: Κεφαλαλγία. Σπάνιες: Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Σπάνιες: Εξάνθημα κηλιδωτοειδές. **Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών:** Όχι συχνές: Θρομβωτική κατά την προσέλαση αγγείου. **Αγγειακές διαταραχές:** Συχνές: Υπέρταση. Σπάνιες: Έμφρα. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Σπάνιες: Υπερευαισθησία. Όλες οι άλλες ενέργειες που αποδίδονται στο MIRCERA αναφέρθηκαν με σπάνια συχνότητα και η πλειονότητα ήταν ήπιες έως μέτριες σοβαρότητας. Αυτές οι ενέργειες ήταν σύμφωνες με τις γνωστές συνδυασμένες παθολογικές καταστάσεις στον πληθυσμό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MIRCERA, παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες μία ελαφρά μείωση των αριθμών αιμοπεταλίων εντός του φυσιολογικού εύρους. Αριθμός αιμοπεταλίων μικρότερος από 100 x 10⁹/l παρατηρήθηκε στο 7% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MIRCERA και στο 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έναν παράγοντα διεγερσης της ερυθροποίησης. **Ημερομηνία ανανέωσης της κυκλοφορίας του προϊόντος:** 5 Σεπτεμβρίου 2008. Για το πλήρες κείμενο της Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παρακαλούμε απευθυνθείτε στη Roche (Hellas) A.E., Αλαμάνος 4 & Δελφών, 151 25 Μαρούσι, Αττική, τηλ: 210 61 66 100.



We Innovate Healthcare

ARANESP®

Aranesp® (darbepoetin alfa)

Δύναμη Υπεροχής στη θεραπεία της αναιμίας

Θεραπευτικές ενδείξεις: Η θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας που σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Η θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Το Aranesp θα πρέπει να χορηγείται είτε υποδόρια είτε ενδοφλέβια προκειμένου η αύξηση της αιμοσφαιρίνης να μην είναι μεγαλύτερη από 12g/dl (7,5mmol/l). **Φάση διόρθωσης:** Η αρχική δόση με υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση είναι 0,45 μg/kg σωματικού βάρους, ως εφάπαξ ένεση, μία φορά την εβδομάδα. Εναλλακτικά, σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, μία αρχική δόση 0,75 μg/kg μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια ως εφάπαξ ένεση μία φορά κάθε δύο εβδομάδες. Σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το Aranesp μπορεί να εξακολουθήσει να χορηγείται ως εφάπαξ ένεση μία φορά την εβδομάδα ή μία φορά κάθε δύο εβδομάδες. **Φάση συντήρησης:** Κατά τη φάση συντήρησης, το Aranesp μπορεί να χορηγείται με τη χορήγηση της δόσης μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, το Aranesp μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως μία φορά το μήνα, χρησιμοποιώντας ως αρχική δόση τη διπλάσια της προηγούμενης, χορηγούμενης μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, δόσης. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται κατάλληλα, προκειμένου να διατηρηθεί η αιμοσφαιρίνη-στόχος. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν r-HuEPO μία, δύο ή τρεις φορές εβδομαδιαίως, είναι δυνατόν να μεταταχθούν σε θεραπεία με Aranesp με συχνότητα μία φορά εβδομαδιαίως ή μία φορά κάθε δύο εβδομάδες. Η αρχική εβδομαδιαία δόση του Aranesp(μg/εβδομάδα) μπορεί να προσδιοριστεί με διαίρεση της ολικής εβδομαδιαίας δόσης της r-HuEPO(IU/εβδομάδα) με το 200. Λόγω της πολικότητας μεταξύ των ασθενών, ο προσδιορισμός της βέλτιστης θεραπευτικής δόσης για τον κάθε ασθενή αναμένεται να επιτευχθεί με τιτλοποίηση. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στην darbepoetin alfa, την r-HuEPO ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προκειμένου να διασφαλιστεί η αποτελεσματική ερυθροποίηση, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να αξιολογείται η κατάσταση του σιδήρου για όλους τους ασθενείς – συμπληρωματική δε θεραπεία με σίδηρο μπορεί να είναι απαραίτητη. Η μη απόκριση στη θεραπεία με Aranesp θα πρέπει να αποτελεί αιτία διερεύνησης των αιτιολογικών παραγόντων. Οι ανεπάρκειες του σιδήρου, του φυλλικού οξέος ή της βιταμίνης B12 μειώνουν την αποτελεσματικότητα των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης και επομένως θα πρέπει να αποκαθίστανται. Οι ενδιάμεσες λοιμώξεις, τα φλεγμονώδη ή τραυματικά επεισόδια, η λανθάνουσα απώλεια αίματος, η αιμόλυση, η σοβαρή τοξίκωση αργιλίου, οι υποκείμενες αιματολογικές ασθένειες ή η ύπωση του μυελού των οστών ενδέχεται επίσης να μειώσουν την ερυθροποιητική απόκριση. Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων θα πρέπει να θεωρείται μέρος της αξιολόγησης. Στην περίπτωση που οι τυπικές αιτίες μη ανταπόκρισης έχουν αποκλειστεί, και ο ασθενής εμφανίζει δικτυοερυθροκυτταροπενία, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση ελέγχου του μυελού των οστών. Αν η εικόνα του μυελού των οστών είναι συμβατή με αμιγή ερυθροκυτταρική απλασία (PRCA), θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος για αντι-ερυθροποιητικά αντισώματα. Αμιγής ερυθροκυτταρική απλασία λόγω ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντι-ερυθροποιητικών αντισωμάτων έχει αναφερθεί να σχετίζεται με τις ανασυνδυασμένες ερυθροποιητικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της darbepoetin alfa. Έχει καταδειχθεί, ότι τα αντισώματα αυτά χαρακτηρίζονται από διασταυρούμενη αντίδραση με όλες τις ερυθροποιητικές πρωτεΐνες, και ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένη παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε ερυθροποιητίνη, δεν πρέπει να μετατάσσονται σε darbepoetin alfa. Η ενεργή ηπατοπάθεια ήταν κριτήριο αποκλεισμού σε όλες τις μελέτες του Aranesp και, συνεπώς, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ασθενείς με βλάβη της ηπατικής λειτουργίας. Επειδή το ήπαρ θεωρείται ότι αποτελεί την κύρια οδό αποβολής του Aranesp και της r-HuEPO, το Aranesp θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Το Aranesp θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία ή επιληψία. Η εσφαλμένη χρήση του Aranesp από υγιή άτομα μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση του όγκου των ερυθρών κυττάρων του αίματος, κατάσταση που ίσως σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα. Το κάλυμμα της βελόνας της προνεγμένης σύριγγας περιέχει εφάπαξ φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης συντήρησης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το ανώτερο όριο της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης-στόχου. Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) χορηγήθηκαν για την επίτευξη αιμοσφαιρίνης υψηλότερης των 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν έδειξαν σημαντικά οφέλη αποδεδειγμένα στη χορήγηση ερυθροποιητινών όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξάνεται πάνω από το επίπεδο που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποφυγή των μεταγγίσεων αίματος. **Κύηση και γαλουχία:** Μελέτες με πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου/κυνησίου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται σε εγκύους γυναίκες. Καθώς δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με θηλάζουσες γυναίκες, το Aranesp δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν. Όταν η θεραπεία με Aranesp ενδείκνυται απόλυτα, οι γυναίκες πρέπει να σταματήσουν το θηλασμό. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η ασφάλεια του Aranesp έχει αξιολογηθεί με βάση μία ολοκληρωμένη βάση δεδομένων ασφαλείας, η οποία περιελάμβανε 1800 ασθενείς περίπου με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους χορηγήθηκε το φάρμακο για διάστημα έως και 24 μηνών, καθώς και 1200 ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για διάστημα έως και τέσσερις μήνες. **Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου:** Κεντρικό νευρικό σύστημα / περιφερικό νευρικό σύστημα: Κεφαλαλγία (> 1%, ≤ 10%), Καρδιαγγειακό: Υπέρταση (> 1%, ≤ 10%), Αγγειακές διαταραχές: Θρόμβωση αγγειακής προσέλασης (> 1%, ≤ 10%), Σημείο χορήγησης: Άλγος στο σημείο της ένεσης (> 1%, ≤ 10%). Περαιτέρω πληροφορίες περιλαμβάνονται στο φύλλο οδηγιών του προϊόντος.



GENESIS Pharma SA

Λ. Κηφισίας 274, 152 32 Χαλάνδρι Τηλ: 210 8771500, Fax: 210 6891918, 210 6859786
e-mail address: info@ genesispharma.com, http address: \www.genesispharma.com

AMGEN