



Chloridy

Marek Lukeš
Anesteziologicko resuscitační klinika
FN u sv. Anny a LF MU v Brně

Chloride, the „forgotten electrolyte“

(Curr Opin Crit Care 1999; 5:429-35)



John A. Kellum

Fyziologický význam chloridů

- Hlavní aniont extracelulární tekutiny
- Vodní, elektrolytová a acidobazická rovnováha
- Transport CO_2 z periferie (chloridový posun)
- Produkce sekretů v GIT
- Funkce a procesy zprostředkované chloridovými kanály

Chloridové kanály

- **Strukturně a funkčně velmi rozmanitá skupina kanálů**
- **Široké spektrum fyziologických funkcí**
 - *klidový membránový potenciál buněk*
 - *regulace dráždivosti neuronů, myokardu a buněk kosterní či hladké svaloviny*
 - *sekrece a transepiteliální transport vody a solí*
 - *úprava a udržení buněčného objemu*
 - *buněčný cyklus a apoptóza*

Napětím řízené kanály (ClC)

- ClC 1 (kosterní svalstvo) – vrozené myotonie (Thomsenova, Beckerova)
- ClC Ka, Kb (Henleova klička) – tubulopatie (Bartterův syndrom)

Ligandem otevírané kanály glycinových receptorů a GABA

- benzodiazepiny zprostředkovaná anxiolýza

cAMP regulovaný kanál CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

- sekrece Cl⁻ v dýchacích cestách, pankreatu, aj., absorpce v potních žlázách

Vápníkem aktivované chloridové kanály (CaClCs)

- epiteliální sekrece, činnost neuronů, hladkého svalstva a smyslových orgánů

Volume regulated chloride channels (VRAC)

- regulace buněčného objemu v závislosti na tonicitě prostředí
- předpokládaná úloha v angiogenezi, buněčné proliferaci a apoptóze

Chloridové kanály v myokardu

- Doposud byla prokázána přítomnost kardiální varianty CIC, CFTR, CaCICs a Maxi Cl, další jsou pravděpodobné
- Fyziologická funkce není přesně známa, přesto :
 - *možné terapeutické cíle nových antiarytmik*
 - *možné terapeutické cíle léčby hypertrofie myokardu a komplikujícího srdečního selhání*
 - *potencionální úloha v ischemické prekondici*

Stölting G. Front Physiol 2014; Adkins GB. Pharmacol Ther 2015

Poruchy chloremie

- **Častý laboratorní nález, zejména mezi pacienty na ICU**
 - *důsledek základního onemocnění*
 - *důsledek terapeutických intervencí*
- **Hypochloremie**
 - *nadměrné ztráty chloridů*
 - *retence vody a hypervolémie*
- **Hyperchloremie**
 - *infuze roztoků bohatých na chloridy*
 - *ztráty čisté vody anebo ztráta vody převyšující ztrátu chloridů*
 - *nárůst tubulární reabsorbce chloridů*

Iatrogenní dyschlorémie

- Nejčastější příčina dysbalance chloridů na ICU

(Yunos NM. Critical Care 2010)

- **Hyperchloremie**

- krystaloidy
- koloidy

- **Hypocholemie**

- hypotonické roztoky

Fyziologický roztok

- Suprafyziologický obsah Na 154 mmol/l (135-145)
- Suprafyziologický obsah Cl 154 mmol/l (98-106)
- Nefyziologický poměr Na / Cl 1:1 (1.2:1-1.5:1)

„0.9% salt solution is neither normal nor physiological“

Wakim KG. Jama 1970

THE TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE

Since 1920

Tohoku University Medical Press

**The Influence of Some Neutral Salt Solutions, Intravenously
Administered, on the Reserve Alkali of the Blood.**

TSUTOMU ODAIRA.

J Exp Med 1923; 4-5: 523-526

THE TOHOKU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE
Since 1920

Tohoku University Medical Press

**The Influence of Some Neutral Salt Solutions, Intravenously
Administered, on the Reserve Alkali of the Blood.**

TSUTOMU ODAIRA.

J Exp Med 1923; 4-5: 523-526

Annals of Internal Medicine

DILUTION ACIDOSIS *

By GEORGE T. SHIRES † and JAMES HOLMAN, ‡ M.D., *Dallas, Texas*

WOLFE, H. B. (1948) *Annals of Internal Medicine* 28: 557-559

Ann Intern Med 1948; 28: 557-559

**suprafyziologický obsah
chloridů**

```
graph TD; A[suprafyziologický obsah chloridů] --> B[hyperchlorémie]; B --> C[acidémie];
```

hyperchlorémie

acidémie

- **animální studie**
- **zdraví dobrovolníci:**

Williams EL. Anesth Analg 1999

Reid F. Clin Sci (Lond) 2003

- **různé populace chirurgických pacientů:**

Scheingraber S. Anesthesiology 1999

Waters JH. Crit Care Med 1999

Waters JH. Anesth Analg 2001

- **kriticky nemocní na ICU:**

Klemtz K. J Pharm Pract Res 2008

Mechanismus vzniku acidémie

- **Tradiční model založený na Henderson-Hasselbachově rovnici:**
 - $pH = pK + \log (HCO_3^- / CO_2)$
 - *bikarbonát je nezávislou determinantou pH*
- **Fyzikálně chemický model podle Stewarta**
 - *integruje v sobě homeostázu acidobazickou a elektrolytovou*
 - *pH závisí na SID, pCO_2 a A_{tot}*
 - *bikarbonát je pouze závislou proměnnou, změna jeho hladiny nastává sekundárně v důsledku změny jiné veličiny*

Strong ion difference

- Přesnější popis mechanismu vzniku poruchy ABR navozenou podáním roztoků bohatých na chloridy
- $SID = (Na^+ + K^+ + Ca^+ + Mg^+) - Cl^-$
- \uparrow chloremie (a/nebo \downarrow natremie) $\rightarrow \downarrow$ SID a MAC
- \downarrow chloremie (a/nebo \uparrow natremie) $\rightarrow \uparrow$ SID a MAL

Vliv chloridů na renální funkce

- **retence tekutiny v intersticiu a redukce objemu moči**

Drummer C. Am J Physiol 1992; Williams EL. Anesth Analg 1999

- **renální vasokonstrikce a pokles GFR**

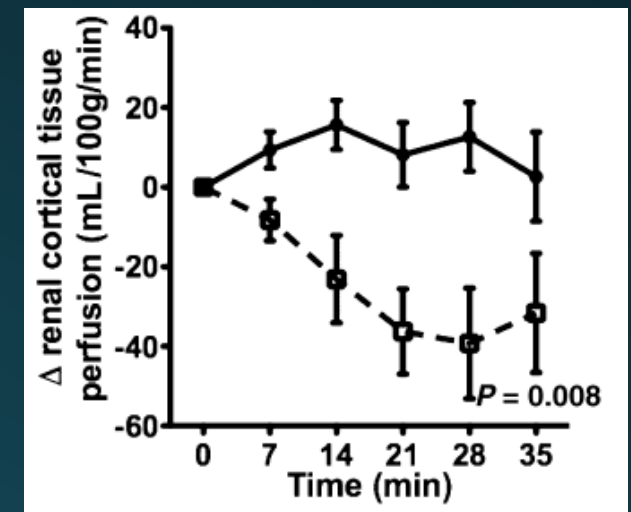
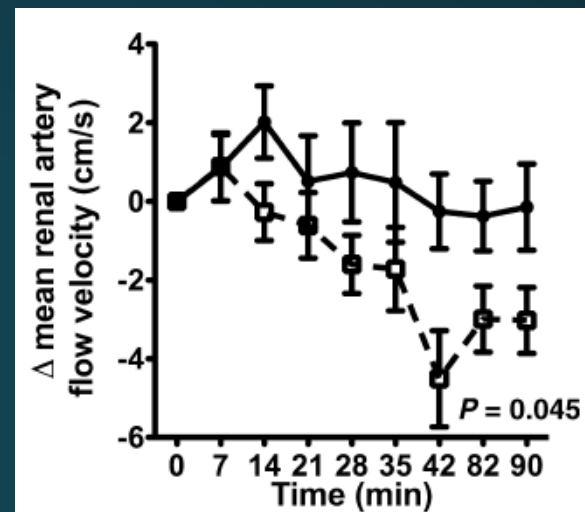
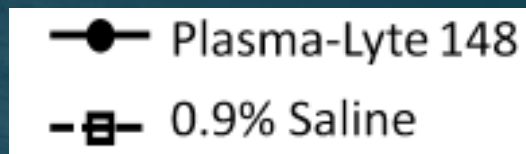
Jensen BL. Am J Physiol 1997; Hansen PB. Hypertension 1998

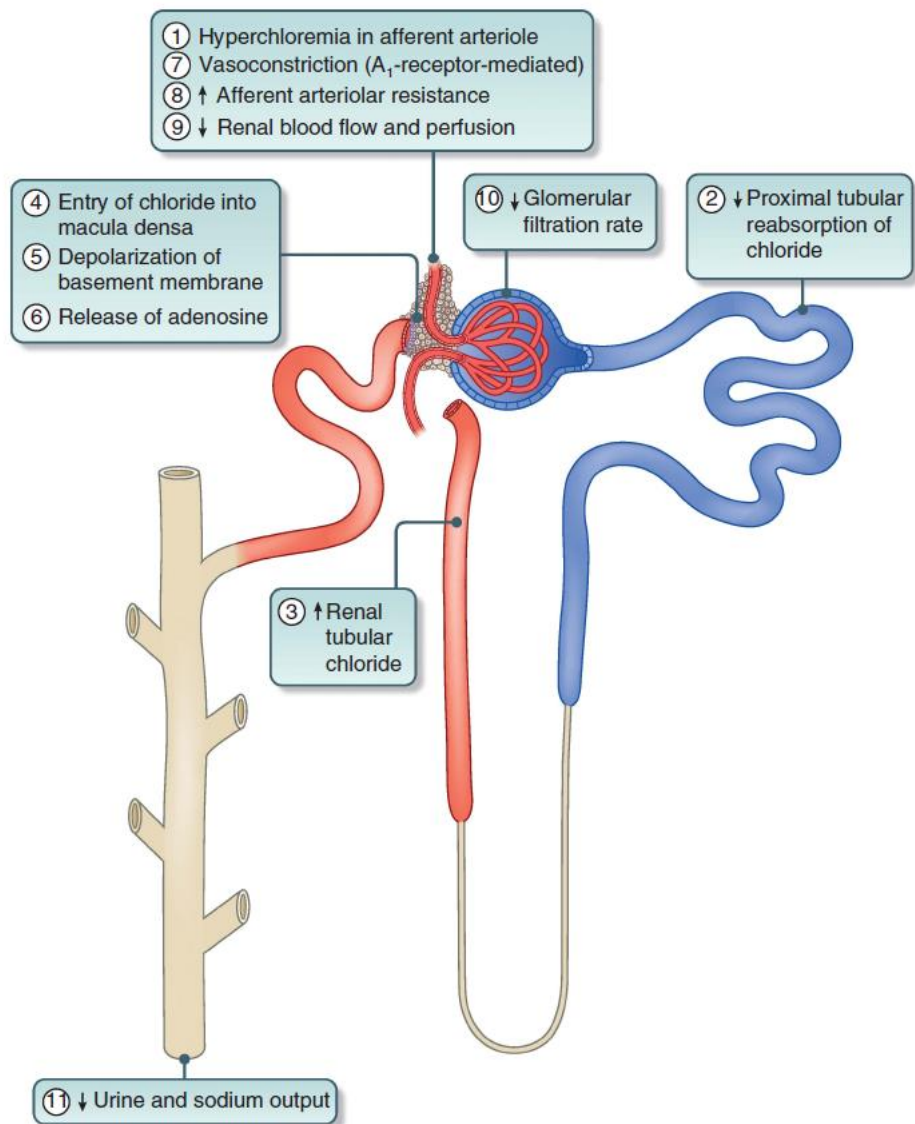
- **inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron**

Lobo DN. Crit Care Med 2010

A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte[®] 148 on Renal Blood Flow Velocity and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers

- 12 zdravých dobrovolníků
- 2000ml 0,9% NaCl v.s Plasma-Lyte během 60min.
 - hyperchlorémie, pokles SID
 - pokles rychlosti krevního průtoku v a.renalis
 - pokles perfuze v oblasti renálního kortexu





- inhibice reabsorpce chloridů v proximálním tubulu
- vzestup hladiny chloridů v distálním nefronu
- průnik do buněk macula densa s následnou depolarizací basolaterální membrány
- uvolnění adenosinu a vazba na receptor A_1
- vasokonstrikce aferentní arterioly
- pokles krevního průtoku a GFR
- pokles objemu definitivní moči a snížení exkrece Na

Vliv hyperchlorémie na morbiditu

- **nárůst intraoperační krevní ztráty a potřeby transfuzí**

Waters JH. Anesth Analg 2001; Martin G. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002

- **nárůst inflamačních markerů**

Kellum JA. Chest 2006; Wu BU. Clin Gastroenterol Hepatol 2011

- **infekční komplikace**

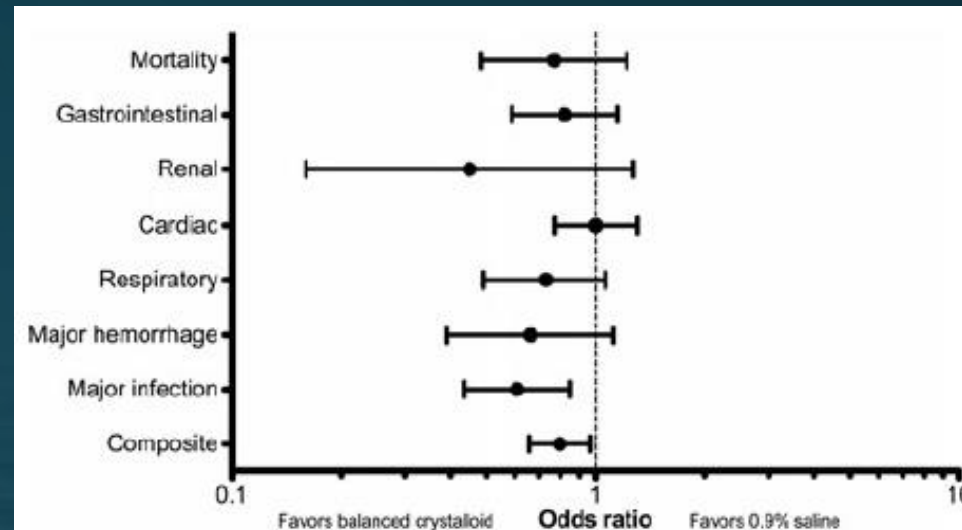
Shaw AD. Ann Surg 2012

- **renální dysfunkce (AKI, potřeba RRT)**

Major Complications, Mortality, and Resource Utilization After Open Abdominal Surgery

0.9% Saline Compared to Plasma-Lyte

- n=30 994 (0,9% NaCl) vs. n=926 (Plasmalyte)
- 0.9% NaCl zvyšuje riziko AKI včetně potřeby dialýzy
- 0.9% NaCl zvyšuje riziko pooperační infekce a dalších komplikací



Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults

JAMA®

2012;308(15):1566-1572

kontrolní skupina:

- n = 760
- roztoky s vysokým obsahem chloridů
 - 0,9% NaCl (150 mmol/l)
 - 4% albumin (128 mmol/l)
 - 4% GEL (120 mmol/l)

intervenční skupina:

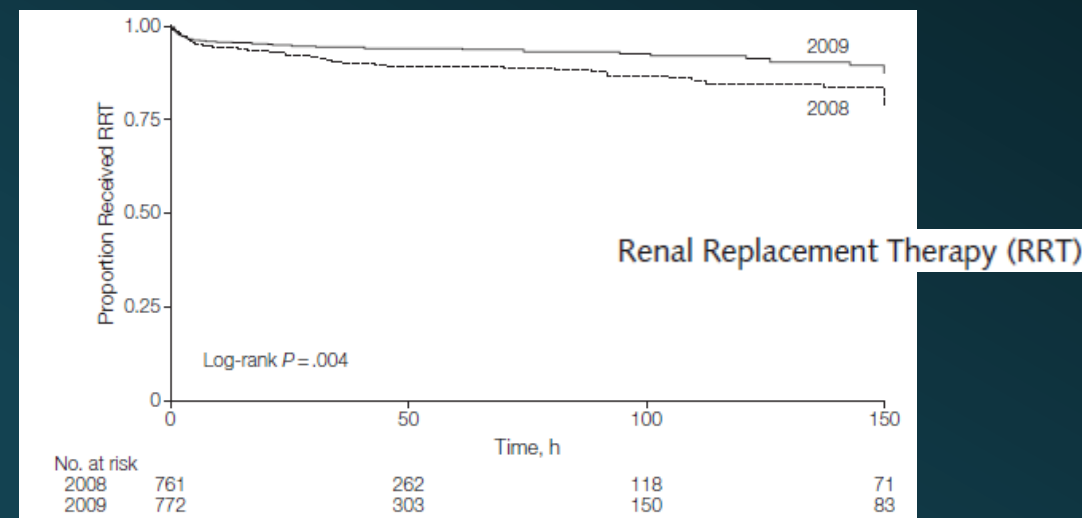
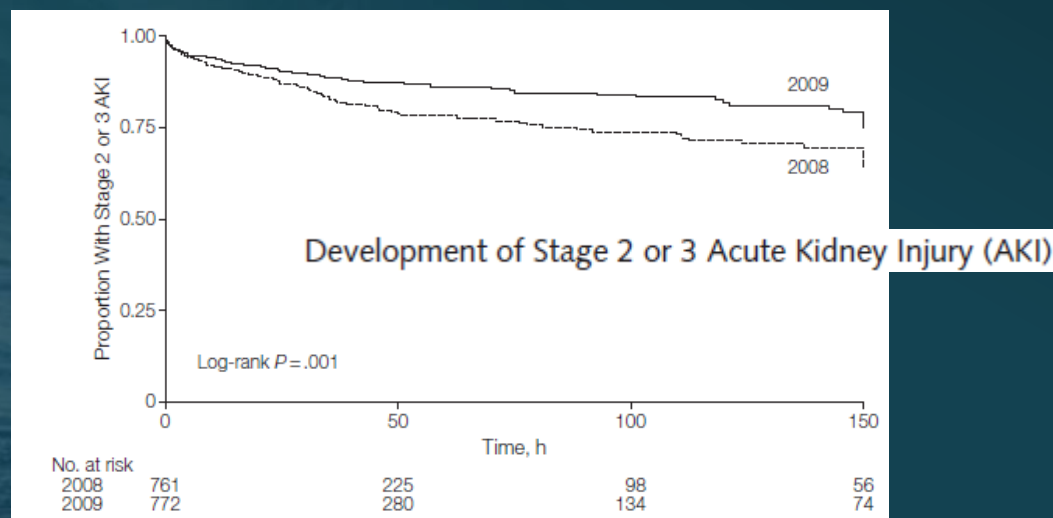
- n = 773
- roztoky se sníženým obsahem chloridů
 - Hartmann (103 mmol/l)
 - Plasmalyte (98 mmol/l)
 - 20% albumin (19 mmol/l)

Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults

JAMA®

2012;308(15):1566-1572

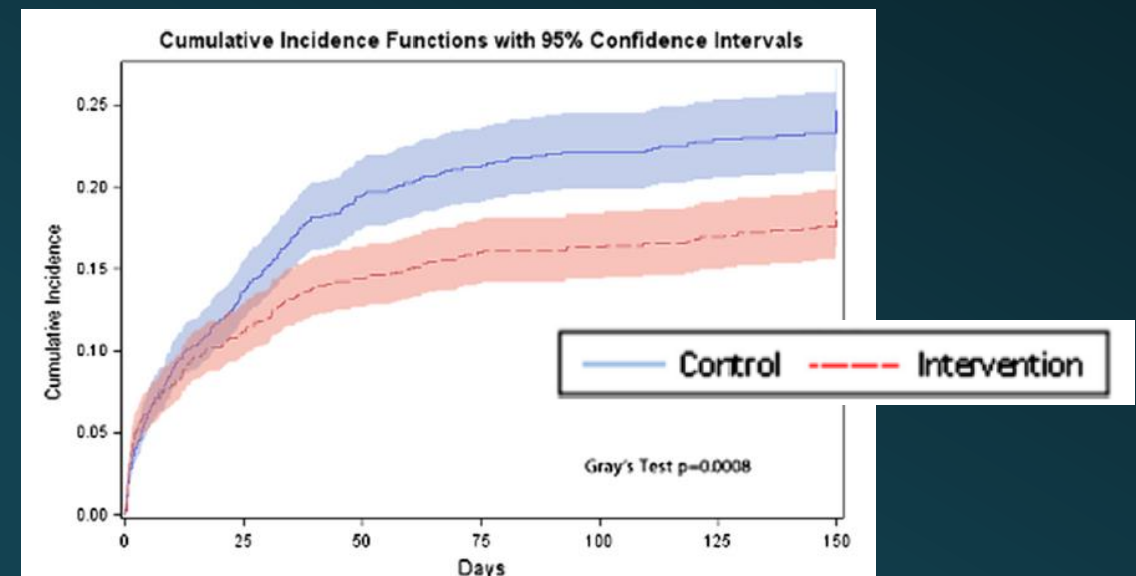
- nižší vzestup hladiny kreatininu v intervenční skupině
- nižší incidence AKI ve fázi I a F dle RIFLE v intervenční skupině
- nižší incidence RRT v intervenční skupině





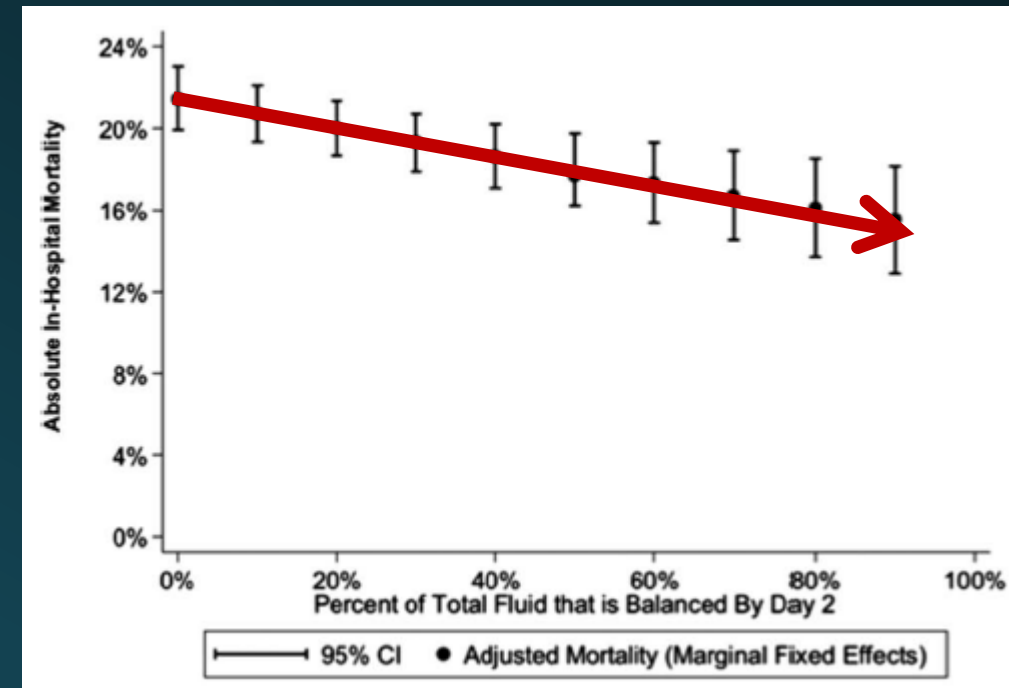
Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis

- prodloužení kontrolní a intervenční periody o 6měsíců
- riziko AKI a potřeby RRT zůstává signifikantně nižší ve skupině s restringovaným přísunem chloridů



Association Between the Choice of IV Crystalloid and In-Hospital Mortality Among Critically Ill Adults With Sepsis*

- n = 53 448; sepse vyžadující vasopresorickou podporu
- čistě balancované roztoky obdrželo < 1% pacientů !!!
- mortalita klesá s nárůstem poměru balancovaných roztoků



Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS

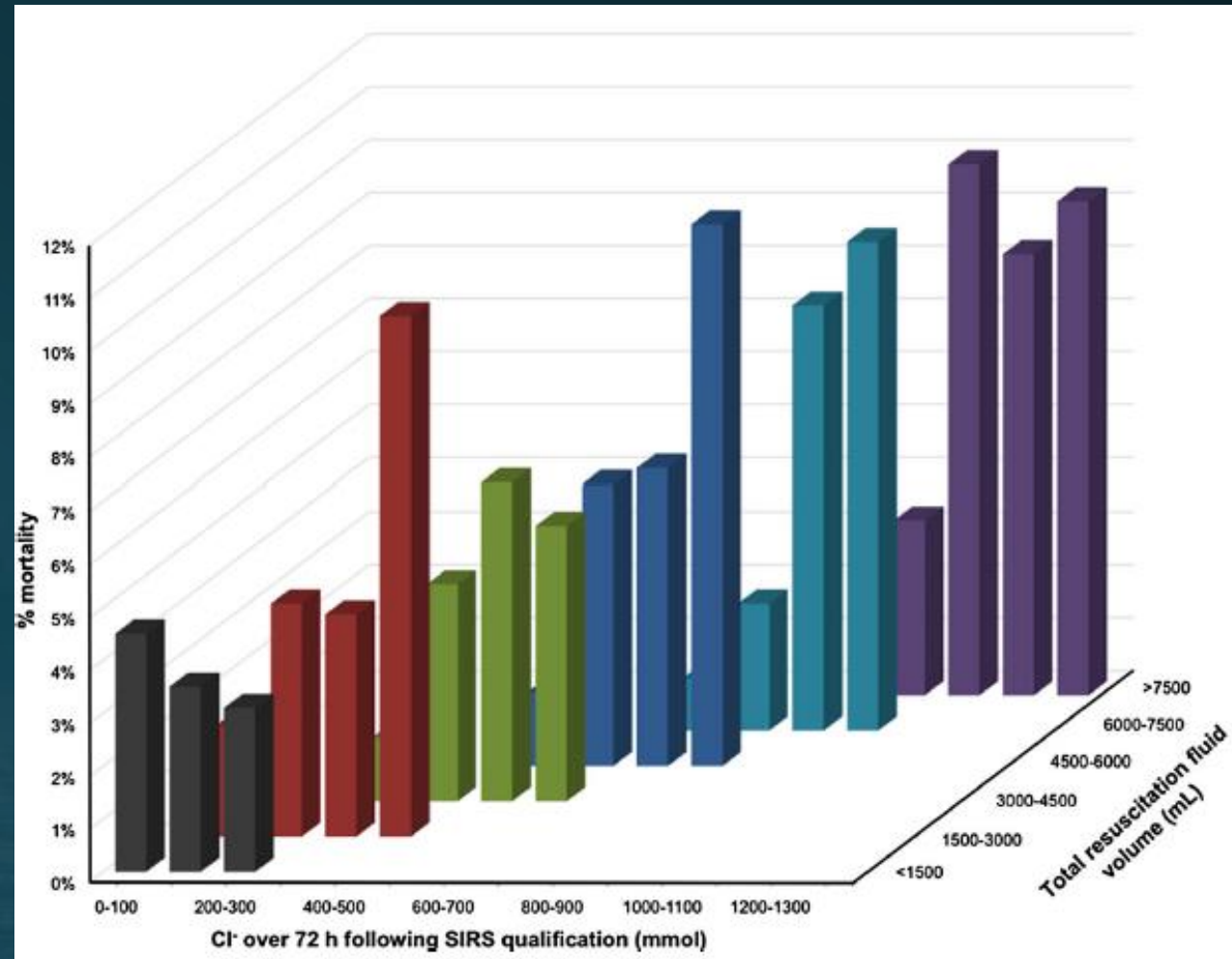
Intensive Care Med (2014) 40:1897–1905



- n = 109 836; známky systémové zánětlivé reakce
- nárůst mortality koreluje s:
 - a) *baseline (100-110 vs. 130-140; 3.4% vs. 31.1%)*
 - b) *peakovou koncentrací (100-110 vs. 140-150; 3.0% vs. 33.3%)*
 - c) *nárůstem sérové hladiny (0-10 vs. 30-40; 3.7% vs. 9.7%)*
 - d) *celkovým příjmem chloridů (bez ohledu na tekutinovou bilanci)*

Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS

Intensive Care Med (2014) 40:1897–1905



Závěr

Význam připisovaný chloridům narůstá s prohlubujícími se znalostmi molekulární biologie, fyziologie a patofyziologie

Alterace chlorémie má zásadní vliv na homeostázu organismu a negativně ovlivňuje prognózu nemocných



děkuji za pozornost

Strong ion difference

Metabolic	<ul style="list-style-type: none">• Hyperchloremic acidosis• ↑ Need for buffers to correct acidosis
Body water	<ul style="list-style-type: none">• Possible damage to the endothelial glycocalyx• ↑ Interstitial fluid volume leading to edema
Renal	<ul style="list-style-type: none">• Renal edema and capsular stretch leading to intrarenal tissue hypertension• Renal vasoconstriction, ↓ renal blood flow and renal tissue perfusion• ↓ Glomerular filtration rate, urine volume, and sodium excretion
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal edema, intestinal stretch• Ileus, impaired anastomotic healing
Hematological	<ul style="list-style-type: none">• ↑ Intraoperative blood loss• ↑ Need for blood product transfusion
Clinical outcomes	<ul style="list-style-type: none">• ↑ Postoperative complications• ↑ Mortality• ↑ Incidence of acute kidney injury and need for renal replacement therapy