

Od kdy je sůl kyselá aneb skutečně rozumíme hyperchloremickou acidózu?

Šitina M.

Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno

Oddělení biostatistiky, International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno

Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Článek porovnává 2 pohledy na acidobazické úvahy. Pohled formální, Stewartův, vhodný pro exaktní výpočty, ale méně intuitivně srozumitelný, neboť se nezabývá otázkou vnitřních mechanismů acidobazických dějů, ale stačí mu splnění formálních fyzikálně-chemických zákonitostí. A pohled intuitivní, který poskytuje srozumitelnou kvalitativní představu, jakým směrem (k acidóze nebo alkalóze) se bude acidobazie vyvíjet. Článek dále vysvětluje podstatu diluční a hyperchloremické acidózy a ukazuje, že nikoli NaCl, nýbrž voda v roztoku je její příčinou.

Klíčová slova: acidobazická rovnováha, Stewart, intuitivní, hyperchloremická acidóza.

Since when is salt acidic? Do we really understand hyperchloremic acidosis?

The article compares 2 perspectives on acid-base considerations. The formal view, of Stewart, is suitable for exact calculations, but less intuitively understandable, since it does not deal with the question of the internal mechanisms of acid-base processes, but suffices to satisfy formal physical-chemical laws. And the intuitive view, which provides a comprehensible qualitative idea of the direction, toward acidosis or alkalosis, in which acid-base will evolve. The article further explains the nature of dilutional and hyperchloremic acidosis and shows that not NaCl but water in solution is its cause.

Keywords: acid-base balance, Stewart, intuitive, hyperchloremic acidosis.

Při nedávném semináři ve Velkých Bílovicích jsem několika desítkám anesteziologů a intenzivistů položil otázku na acidobazický efekt fyziologického roztoku. Všichni věděli, že fyziologický roztok okyseluje. Většina však neuměla vysvětlit, proč okyseluje. Někteří argumentovali Stewartovým konceptem a nízkým SID fyziologického roztoku. To bylo správné zdůvodnění. Neuměli však jednoduše vysvětlit, jak z nízkého SID fyziologického roztoku vyplývá jeho acidita. Běžně lze též slyšet další zdůvodnění, vesměs chybná. Např. že fyziologický roztok okyseluje proto, že jeho pH je 7,0 či dokonce 5,5 nebo 4,6, kdežto pH krve je 7,4 [1–3]. Nebo že „kyselé jsou chloridy“, odkud pramení jistá obava z chloridů.

V tomto textu chci jednak objasnit, co je „skutečnou příčinou“ hyperchloremické acidózy, jednak, a to zejména, porovnat 2 přístupy k acidobazické teorii, přístup intuitivní a přístup Stewartův fyzikálně-chemický [4, 5]. Chci ukázat, že oba přístupy jsou správné, ale přístup Stewartův je formální, neintuitivní, bezprostředně málo srozumitelný, může se však uplatnit při analýze komplexních poruch. Jak jsem se nedávno dozvěděl, stoupenci Stewartova přístupu „trpí“, když slyší men-

tální konstrukty typu „příčinou tubulární acidózy je ztráta bikarbonátu sodného ledvinami“. Tvrdí, že „příčinou je disproporční ztráta silných kationtů a silných aniontů, která vede k poklesu SID“. Obě vysvětlení jsou přitom správná a do značné míry ekvivalentní. První je však bezprostředně srozumitelné, druhé nikoli.

Cílem textu je exaktní porozumění problému, nikoli jen povrchní seznámení. Text proto obsahuje menší množství matematiky, která snad nikoho neodradí. Některé úvahy jsou však bez matematiky mnohem složitější než s ní. Matematika navíc umožní některá tvrzení dokázat. V dalším textu není většina závěrů empirické povahy, nepochází z výsledků měření, nýbrž jsou odvozeny jako důsledky základních fyzikálně-chemických zákonů.

Začneme obecnou poznámkou, že sama otázka po příčině není jednoznačná. Proto mohou být různé odpovědi zároveň správné. Aristoteles rozlišoval 4 odpovědi na otázku „proč“, resp. 4 typy příčin – causa finalis, causa formalis, causa efficiens a causa materialis. Tak lze vidět i intuitivní versus Stewartovu odpověď na otázku „Proč se rozvíjí acidóza při podání fyziologického roztoku?“ jako odpověď materiální

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Šitina, MSc., Ph.D., EDIC, sitinmic@gmail.com

Článek přijat redakcí: 21. 4. 2024; Článek přijat k tisku: 27. 6. 2024

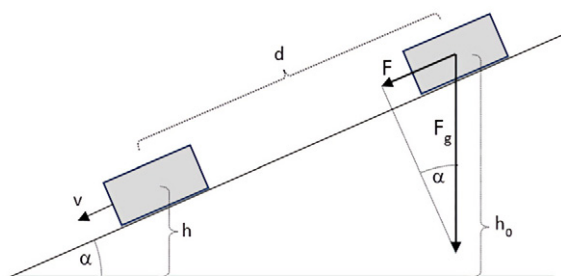
Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(4):229-235

versus formální. Formální odpověď argumentuje platností fyzikálně-chemických zákonů, materiální odpověď sděluje, odkud pocházejí H^+ způsobující acidózu.

Intuitivní versus formální řešení

Pojďme si nejprve ilustrovat rozdíl mezi intuitivním a formálním pohledem na jednoduchém příkladu, který se netýká acidobazie (Obr. 1). Jeho konkrétním detailům není třeba rozumět, jde pouze o zábavnou ilustraci. Mějme tedy těleso o hmotnosti m , které klouže po nakloněné rovině s úhlem α . Tření považujeme za zanedbatelné. Těleso je na počátku ve výšce h_0 . Ptáme se, jakou bude mít těleso rychlost, až bude ve výšce h .

Obr. 1. Pohyb tělesa na nakloněné rovině



Úlohu můžeme řešit dvěma způsoby – aplikací zákona zachování energie nebo úvahou o působení sil na těleso a užitím 2. Newtonova zákona (viz níže).

Matematická stránka druhého řešení je zjevně komplikovanější. Řešení je ale zároveň intuitivnější, mechanistické, protože „příčinou pohybu“ je síla, která táhne těleso dolů. V prvním případě není „příčina pohybu“ patrna, pouze se mění jistá abstraktní veličina, potenciální energie, v jinou abstraktní veličinu, kinetickou energii.

Viděli jsme tedy 2 způsoby řešení, z nichž jeden je „intuitivně srozumitelný“ a druhý, byť matematicky jednodušší, je formální, „in-

tuitivně neuchopitelný“. Oba jsou správné, oba vedou ke stejnému řešení. Oba jsou ekvivalentní, protože z 2. Newtonova zákona lze odvodit zákon zachování energie a naopak. Vraťme se ale zpět k acidobazické rovnováze. Uvidíme, že podobný je vztah „intuitivní“ klasické acidobazické koncepce a „neintuitivní“ Stewartovy koncepce. Milovníka intuitivního přístupu zajímá, odkud, z které kyseliny, pochází H^+ . Stoupence Stewartova přístupu zajímá, jak manipulace s roztokem ovlivnila tzv. nezávislé parametry SID , A_{tot} a pCO_2 .

Chemická rovnováha

Každý, kdo se někdy zabýval chemií, ví, že NaCl není kyselý a nikdy nebyl, protože nemůže být. Kyselina je látka, která uvolňuje protony H^+ , báze je látka, která H^+ přijímá. NaCl není schopen ani jednoho, nemá proto žádné acidobazické vlastnosti. Pokud nasypeme NaCl do vody, zcela disociuje na Na^+ a Cl^- , které budou ve vodě volně rozptýlené a nebudou prakticky nijak ovlivňovat chování molekul vody. Část molekul vody spontánně disociuje na H^+ a OH^- , a to tak dlouho, až je splněna rovnovážná podmínka

$$[H^+] \cdot [OH^-] = K_w$$

Symbol $[X]$ značí koncentraci látky X . Konstanta K_w je známa jako iontový součin vody, při teplotě 25 °C je $K_w = 10^{-14}$. Protože při disociaci vody nutně vznikne stejné množství H^+ jako OH^- , musí určitě platit $[H^+] = [OH^-]$. Proto jistě platí

$$K_w = [H^+] \cdot [OH^-] = [H^+]^2,$$

neboli

$$[H^+] = \sqrt{K_w} = \sqrt{10^{-14}} = 10^{-7}$$

pH vody, $pH = -\log [H^+]$, je proto při 25 °C rovno 7,0. Při teplotě 37 °C je $K_w = 2,5 \times 10^{-14}$, neutrální pH vody při 37 °C je pak 6,8. Ponechme stranou nepodstatný detail, že H^+ se v roztoku nevyskytuje jako samostatný H^+ , ale je hydratován v podobě H_3O^+ nebo třeba $H_{21}O_{10}^+$. Přítomnost NaCl

Zákon zachování energie

Část původní potenciální energie se přemění v energii kinetickou. Potenciální energie ve výšce h je mgh , kde g je gravitační zrychlení, kinetická energie při rychlosti v je $\frac{1}{2}mv^2$.

Platí tedy

počáteční potenciální energie = konečná potenciální energie + kinetická energie,

$$mgh_0 = mgh + \frac{1}{2}mv^2$$

Odtud ihned dostaneme, že

$$v = \sqrt{2g(h_0 - h)}$$

Působení sil

Na těleso působí gravitační síla $F_g = mg$. Pro posun po rovině je důležitá projekce síly do směru nakloněné roviny, tj.

$$F = F_g \cdot \sin \alpha$$

Platí 2. Newtonův zákon, $F = m \cdot a$. Těleso proto po rovině klouže se zrychlením

$$a = g \cdot \sin \alpha.$$

Do výšky h se těleso posune za dobu t po dráze d . Vzpomene si (či odvodíme), že pro zrychlený pohyb platí

$$d = \frac{1}{2}at^2 \rightarrow t = \sqrt{2d/a}$$

V čase t bude mít těleso rychlost

$$v = a \cdot t = g \cdot \sin \alpha \cdot \sqrt{\frac{2d}{g \cdot \sin \alpha}} = \sqrt{2d \cdot g \cdot \sin \alpha}$$

Z trojúhelníku nakloněné roviny je zjevné, že platí

$$\sin \alpha = \frac{h_0 - h}{d}$$

Po dosazení konečně dostáváme

$$v = \sqrt{2g(h_0 - h)}$$

v roztoku lehce zvyšuje hodnotu K_w a tím lehce snižuje pH, zhruba o 0,1 [6]. pH fyziologického roztoku při 37 °C je proto zhruba 6,7. Protože se fyziologický roztok, stejně jako voda či roztok glukózy, spontánně sytí atmosférickým CO_2 , je jeho pH nižší, okolo 5,5, jak ještě uvidíme dále.

Pojďme nyní spočítat pH 10^{-7} molární kyseliny chlorovodíkové HCl. Postupujeme nejprve „intuitivní“ cestou. HCl je velmi silná kyselina, proto kompletně disociuje na H^+ a Cl^- . Zčásti však též nadále disociuje voda sama, neboť stále musí platit podmínka pro iontový součin vody $[\text{H}^+][\text{OH}^-] = K_w$.

Veškeré H^+ tedy pochází buď z HCl, nebo z vody. Označme je H_{HCl}^+ a H_{voda}^+ . Můžeme tedy napsat

$$[\text{H}^+] = [\text{H}_{\text{HCl}}^+] + [\text{H}_{\text{voda}}^+]$$

Přitom $[\text{H}_{\text{HCl}}^+]$ musí být pochopitelně stejné jako $[\text{Cl}^-]$ a $[\text{H}_{\text{voda}}^+]$ jako $[\text{OH}^-]$. Určitě tedy platí

$$[\text{H}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{OH}^-]$$

$[\text{Cl}^-]$ známe, protože HCl disociuje úplně, tedy 10^{-7} M. Pro $[\text{OH}^-]$ platí iontový součin vody $[\text{H}^+][\text{OH}^-] = K_w$. Pokud z něj za $[\text{OH}^-]$ dosadíme a vztah upravíme, dostaneme kvadratickou rovnici

$$[\text{H}^+]^2 - [\text{H}^+] \cdot [\text{Cl}^-] - K_w = 0$$

Její řešení je pH = 6,79. Řešení je srozumitelné, máme 2 zdroje H^+ , HCl a vodu, proto je pH nižší než 7,0.

Jinou možností je formální řešení, kdy aplikujeme podmínku elektroneutality, tedy že je součet koncentrací kationtů roven součtu koncentrací aniontů:

$$[\text{H}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{OH}^-]$$

Okamžitě tak získáme předchozí rovnici, ale „nevidíme tolik dovnitř“. Jak roste složitost úlohy, je stále obtížnější rozmyslet všechny jednotlivé procesy, které výsledné pH ovlivňují. Mnohem jednodušší je pak aplikovat všechny fyzikálně-chemické podmínky, tj. elektroneutralitu, zákon zachování hmoty a současnou platnost všech rovnovážných rovnic. Tak získáme správné řešení, aniž bychom mu museli „rozumět“, podobně jako jsme nerozuměli důvodu přeměny potenciální energie v kinetickou.

Chemická rovnováha v krevní plazmě

Řešme nyní již reálnější úlohu. Mějme roztok, nazvěme jej pracovní, který bude napodobovat krevní plazmu. Pro přípravu 1 litru roztoku bylo využito 25 mmol bikarbonátu sodného (NaHCO_3) a 105 mmol NaCl. Roztok bude trvale ekvilibrován s CO_2 pod parciálním tlakem 40 mmHg. Dále bude obsahovat slabou kyselinu a její sodnou sůl. V plazmě má tuto úlohu zejména albumin a zčásti fosfáty. Anion této kyseliny označme A^- , kyselinu samu jako HA, její sodnou sůl jako NaA. Přidejme do litru roztoku 10 mmol HA a 10 mmol NaA. Výsledné koncentrace jsou $[\text{Na}^+] = 140$ mmol/l a $[\text{Cl}^-] = 105$ mmol/l, podobně jako v plazmě. Protože je HA kyselinou slabou, je disociována pouze část z ní a míra disociace závisí na pH. Disociaci kyseliny charakterizuje její disociační konstanta K_A . Musí vždy platit rovnovážná podmínka

$$K_A = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Koncentrace $[\text{A}^-]$ a $[\text{HA}]$ se vždy samy „nastaví“ tak, aby tato podmínka platila. Co ale zůstává konstantní, je součet koncentrací $[\text{A}^-] + [\text{HA}]$, což vyjadřuje zákon zachování hmoty. Označme tento součet jako celkovou koncentraci slabých kyselin A_{tot} .

$$A_{\text{tot}} = [\text{A}^-] + [\text{HA}]$$

V naší úloze je $A_{\text{tot}} = 20$ mmol/l. Podobná rovnovážná podmínka platí pro HCO_3^- a CO_2 , zde je pouze „komplikace“ s rozpouštěním CO_2 a reakcí CO_2 s vodou. Koncentrace rozpouštěného CO_2 je přímo úměrná jeho parciálnímu tlaku,

$$[\text{CO}_2] = \alpha \cdot p\text{CO}_2,$$

kde α je koeficient rozpustnosti CO_2 . Reakci CO_2 s vodou ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$) charakterizuje rovnovážná konstanta a rovnice

$$K_1 = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2]}$$

a disociaci H_2CO_3 ($\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) konstanta a rovnice

$$K_2 = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Všechny 3 rovnice spojíme v jednu a konstanty K_1 a K_2 sloučíme v jednu novou konstantu K . Dostaneme tak dobře známou rovnici

$$K = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot p\text{CO}_2}$$

Pozor, zákon zachování hmoty pro systém $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$ neplatí, protože CO_2 můžeme retinovat nebo vydýchat.

Zbývá nám podmínka elektroneutality, kterou vyjadřuje rovnice

$$[\text{Na}^+] + [\text{H}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-] + [\text{OH}^-]$$

Tušíme, že výsledné pH vyjde okolo 7, proto se musí $[\text{H}^+]$ i $[\text{OH}^-]$ pohybovat okolo 10^{-7} M, tedy v řádech stovek nanomolů, kdežto $[\text{Na}^+]$, $[\text{Cl}^-]$, $[\text{HCO}_3^-]$ i $[\text{A}^-]$ se pohybují v řádech desítek až stovek milimolů, tedy až milionkrát výše. Proto můžeme $[\text{H}^+]$ i $[\text{OH}^-]$ v podmínice pro elektroneutralitu zanedbat. Rovnici elektroneutality tak zjednodušíme na

$$[\text{Na}^+] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-]$$

Po přeuspořádání dostaneme

$$[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] = [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-]$$

Na levé straně rovnice nyní vystupují pouze silné ionty, jejichž koncentrace jsou dané a známé a v průběhu acidobazických reakcí se nemění. Levou stranu rovnice označme jako strong ion difference, SID, jak jej známe ze Stewartovy teorie [5]. Tedy

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] = [\text{HCO}_3^-] + [\text{A}^-]$$

Napišme znovu všechny podmínky – rovnováhu kyseliny uhlíkové, rovnováhu slabé kyseliny, konstantnost celkové koncentrace slabé kyseliny a podmínku elektroneutality:

$$1) \quad K = \frac{[H^+] \cdot [HCO_3^-]}{a \cdot pCO_2}$$

$$2) \quad K_A = \frac{[H^+] \cdot [A^-]}{[HA]}$$

$$3) \quad A_{tot} = [A^-] + [HA]$$

$$4) \quad SID = [Na^+] - [Cl^-] = [HCO_3^-] + [A^-]$$

Nyní máme 4 rovnice a 4 neznámé $[HCO_3^-]$, $[HA]$, $[A^-]$ a $[H^+]$. Můžeme proto $[H^+]$ přímo vyjádřit jako funkci parametrů SID, A_{tot} a pCO_2 . Po několikrát pracnějších matematických úpravách obdržíme rovnici

$$5) \quad [H^+] = \frac{aK \cdot pCO_2 + K_A \cdot A_{tot} - K_b \cdot SID + \sqrt{[(aK \cdot pCO_2 + K_A \cdot A_{tot} - K_b \cdot SID)^2 + 4aK \cdot K_A \cdot pCO_2 \cdot SID]}}{2 \cdot SID}$$

Tím docházíme k obdobnému výsledku jako kdysi Peter Stewart [5]. $[H^+]$, resp. pH, je určena 3 parametry, tzv. nezávislými proměnnými, které můžeme nastavit, jejich hodnoty jsou známy a námi určeny – SID, celková koncentrace slabých kyselin A_{tot} a pCO_2 . Na obrázku 2 jsou vykresleny závislosti pH na těchto 3 parametrech podle rovnice 5. Křivky jsou téměř identické se Stewartovými křivkami [5].

Z rovnice 5 či obrázku 2 nyní můžeme říci, že pokles SID způsobí acidózu. Je to sice pravda, ale vcelku neintuitivní. Zároveň vidíme, že „Stewartovská“ rovnice 5 vznikla z rovnic 1–4. Neobsahuje proto nic více, než rovnice 1–4. Pokud se tedy budeme ptát, jak se v určitých situacích změní pH, může odpověď hledat v rovnici 5 nebo přímo v rovnicích 1–4. Uvidíme, že druhý přístup je mnohdy názornější.

Diluční a hyperchloremická acidóza

Věnujme se dále již hyperchloremické acidóze. Abychom jí intuitivně rozuměli, potřebujeme zjistit, odkud a proč, tedy z které kyseliny, pochází H^+ , které při acidóze nutně musely vzniknout. Některé procesy si budeme představovat rozfázovaně, jako by probíhaly postupně, ačkoli víme, že vše probíhá zároveň. Dále si znovu uvědomme, že se za fyziologických okol-

ností bude $[H^+]$ pohybovat okolo 10^{-7} mol/l, zatímco koncentrace HCO_3^- , HA i A^- jsou o mnoho řádů vyšší. Kdykoli tedy budou nějakou reakcí, třeba vnějším přidáním silné kyseliny, vznikat H^+ , budou okamžitě prakticky zcela neutralizovány reakcí s HCO_3^- či A^- . V případě primární poruchy vedoucí k poklesu H^+ budou tyto naopak ihned doplněny z HA či H_2CO_3 . Neutralizace však nebude úplná a dojde proto k minimálnímu nárůstu či poklesu H^+ „ve směru původní výchylky“. Má tedy smysl zkoumat, zda v nějakém procesu přibudou či ubudou H^+ , protože zjistíme, kterým směrem se vychýlí pH. Např. ztráta bikarbonátu sodného ledvinami poruší rovnost v rovnici 1, proto se bude bikarbonát doplňovat z H_2CO_3 . Tím však budou zároveň vznikat nové H^+ , které budou ihned neutralizovány reakcí s A^- . Malé množství H^+ navíc však zůstane a výsledné pH proto klesne. Viděno formálně, Stewartovsky, při ztrátě $NaHCO_3$ klesá koncentrace sodíku, tím klesá SID a tudíž i pH.

Osolení plazmy

Zkusme nyní promyslet, co se stane s naším pracovním roztokem, pokud do něj přispějeme NaCl. Ten ihned disociuje na Na^+ a Cl^- a vzroste tak koncentrace obou iontů o stejnou hodnotu x. V rovnicích 1–3 $[Na^+]$ ani $[Cl^-]$ nevystupují, zde se nic nemění. Pro rovnici 4 nyní platí

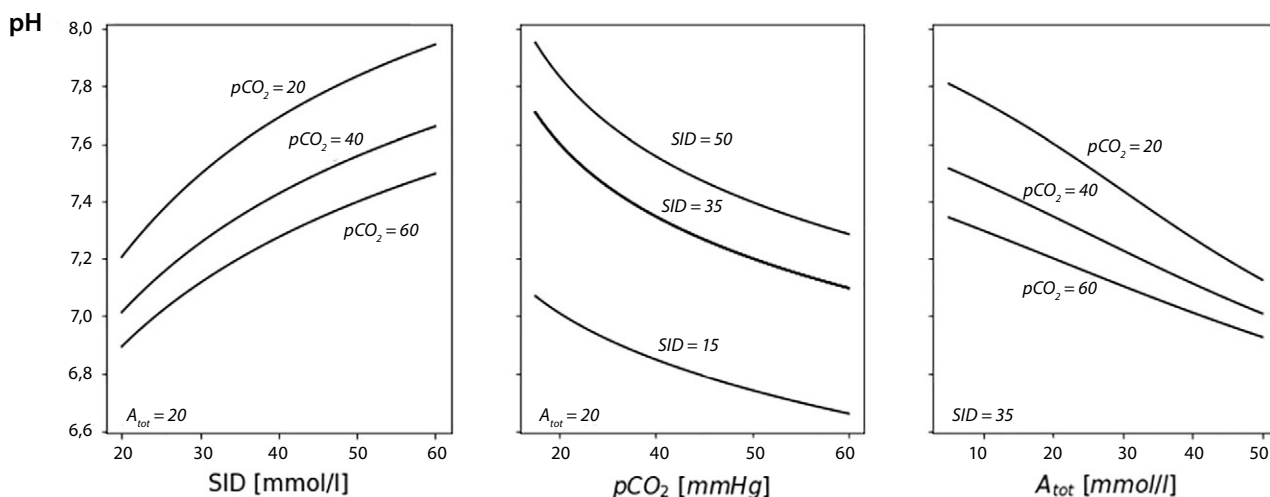
$$[HCO_3^-] + [A^-] = ([Na^+] + x) - ([Cl^-] + x) = [Na^+] - [Cl^-] = SID$$

Ani v rovnici 4 se tedy nic nezměnilo. Nutně to znamená, že se osolením pH nezmění. Samozřejmě totéž zjistíme přímo v rovnici 5, neboť se osolením nezmění SID, A_{tot} ani pCO_2 , tedy ani pH. Znovu jsme potvrdili, co už jsme věděli, totiž že NaCl sám není kyselý a nemá žádné acidobazické projevy!

Diluční acidóza

Diluční acidóza je stav, kdy do organismu přidáváme čistou vodu, např. v podobě 5% glukózy, a při tomto „ředění“ stejnoměrně klesá koncentrace všech látek. Představme si nyní, že náš pracovní roztok uzavřeme, aby už neměl kontakt s vnějším zdrojem CO_2 . To na složení a vlastnostech roztoku včetně jeho pH bezprostředně nic nemění. Nyní ponecháme roztok uzavřený, ale budeme jej ředit čistou vodou (nějak to

Obr. 2. Závislost pH na SID, pCO_2 a A_{tot} dle rovnice 5 pro různé hodnoty SID a pCO_2 . Hodnoty konstant odpovídají hodnotám v krevní plazmě: $a = 0,03$, $pK = 6,1$, $pK_A = 7,0$



uděláme). Koncentrace všeho, včetně rozpuštěného CO_2 , klesne r -krát. Co se stane s pH? Zkusme dosadit „nové“ koncentrace do rovnic 1–4.

$$K = \frac{[\text{H}^+]}{\alpha} \cdot \frac{r \cdot [\text{HCO}_3^-]}{r \cdot p\text{CO}_2} = \frac{[\text{H}^+]}{\alpha} \cdot \frac{[\text{HCO}_3^-]}{p\text{CO}_2}$$

$$K_A = [\text{H}^+] \cdot \frac{r \cdot [\text{A}^-]}{r \cdot [\text{HA}]} = \frac{[\text{H}^+]}{[\text{HA}]} \cdot \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$r \cdot A_{\text{tot}} = r \cdot [\text{A}^-] + r \cdot [\text{HA}]$$

$$r \cdot [\text{Na}^+] - r \cdot [\text{Cl}^-] = r \cdot \text{SID} = r \cdot [\text{HCO}_3^-] + r \cdot [\text{A}^-]$$

Vidíme, že se r ve všech rovnicích vykrátí. Ani v tomto případě se tedy rovnice nezmění a H^+ i pH zůstanou na původní hodnotě. Viděno Stewartovsky, všechny nezávisle proměnné klesnou r -krát. Není to tak zjevné, ale i v tomto případě se r v rovnici 5 vykrátí a původní rovnice 5 se nezmění. Nyní zkombinujeme osolení a ředění vodou, což je při vhodném poměru totéž, jako kdybychom roztok ředili fyziologickým roztokem. pH roztoku se nezmění, ač chloremie i natremie vzrostou. Proč tedy hovoříme o diluční a hyperchloremické acidóze, když jsme právě dokázali, že přidání NaCl ani vody pH nezmění?

Správně tušíte, že chyták je ve větě „roztok uzavřeme, aby už neměl kontakt s vnějším zdrojem CO_2 “. Uvažujeme nyní náš první roztok, osolený, ale ještě nenaředený, a obnovme kontakt s vnějším CO_2 . Vnější $p\text{CO}_2$ se nezměnil, pouhým osolením se však $p\text{CO}_2$ uvnitř roztoku též nezměnil. Proto se opět nezměnilo nic v rovnicích 1–4 resp. 5, tedy ani pH.

Nyní „otevřeme“ druhý roztok, osolený a zředěný vodou. Zředěním kleslo $p\text{CO}_2$ uvnitř. Proto se po otevření bude roztok sytit vnějším CO_2 a koncentrace $[\text{CO}_2]$ poroste. Tím přestane platit rovnost 1. Aby se její platnost obnovila, bude CO_2 , resp. H_2CO_3 disociovat na HCO_3^- a H^+ , čímž poroste jejich koncentrace. Po jisté době by se ustavila nová rovnováha s vyšším H^+ (a nižším pH). Tím by byla ovšem porušena rovnost 2. Ta se musí obnovit reakcí H^+ s A^- za vzniku HA. Celkově tedy dojde k tomu, že H_2CO_3 bude generovat nové H^+ (a HCO_3^-), které budou ihned neutralizovány reakcí s A^- . Vidíme, že systém HA/A^- funguje jako pufr pro kyselinu uhličitou. Vše bude probíhat do obnovy nové rovnováhy, kdy vzroste bikarbonát, klesne A^- , vzroste HA a vzroste H^+ .

Nyní už je důvod diluční acidózy zjevný a srozumitelný. Příčinou je pokles koncentrace bikarbonátu při zachovaném $p\text{CO}_2$. Acidóza vzniká dodatečnou disociací kyseliny uhličitě. Tvrdíme, že počáteční událostí byl pokles koncentrace bikarbonátu. V roztoku je však přítomen i A^- a HA. Proč není i zde primární porucha? Protože A^- i HA při diluci klesnou stejně, r -krát. Pro rovnici 2 je důležitý poměr A^-/HA , nikoli absolutní koncentrace. A poměr zůstane zachován. Výjimkou je právě CO_2 v otevřeném systému, kdy bikarbonát diluci klesne, ale CO_2 zůstane nezměněno.

Víme tedy, že diluce v otevřeném systému způsobí acidózu a že přispívání NaCl v otevřeném systému nemá žádný acidobazický efekt. Kombinace obou procesů ve vhodném poměru je ekvivalentní podání fyziologického roztoku. Stewartovským pohledem diluce způsobila po-

kles SID a A_{tot} . Přidání NaCl nezpůsobilo nic, s výjimkou navýšení natremie i chloremie.

Hyperchloremická acidóza

Promysleme to ještě přesněji. Před dilucí máme koncentraci natria a chloridů např. 140 a 100 mmol/l. Po diluci klesnou obě koncentrace např. o 20 %, proto $[\text{Na}^+] = 0,8 \times 140 = 112$ mmol/l, $[\text{Cl}^-] = 0,8 \times 100 = 80$ mmol/l. $[\text{Na}^+]$ tedy klesla o 28, $[\text{Cl}^-]$ o 20 mmol/l a SID klesl ze 40 na 32 mmol/l. Pokud nyní roztok dosolíme na původní hodnotu $[\text{Na}^+]$, tedy o 28 mmol/l, vzroste $[\text{Cl}^-]$ též o 28 na 108 mmol/l, ale SID zůstane na hodnotě 32 mmol/l. Poměr $[\text{Na}^+]/[\text{Cl}^-]$ vzrostl, je tedy relativně více chloridů než před přidáním fyziologického roztoku. Odtud název hyperchloremická acidóza. Jasně ale nyní vidíme, že podstatou hyperchloremické acidózy je diluční acidóza a naprosto nijak nesouvisí s NaCl. Pokles SID byl způsoben dilucí. Jde pouze o „misnomer“². Pro úplnost dodejme, že vyšší koncentrace chloridů sama o sobě může mít nějaké sekundární důsledky, které nemají prvotně acidobazický význam. Existují např. chloridové kanály a jistý gradient koncentrací chloridů na membráně, v distálním tubulu ledvin je detegována koncentrace chloridů apod.

Abychom definitivně vyvrátili mylnou představu, že příčinou kyselosti fyziologického roztoku je jeho nižší pH, než je pH plazmy, zkusme odhadnout, jak bude pH ovlivněno přidáním 10^{-5} M roztoku hydroxidu sodného (NaOH), který má naopak jasně alkalické pH = 9. Přidání 100 ml roztoku NaOH opět rozdělme na 2 dílčí úkony. Nejprve přidejme k 1 l naší „plazmy“ 100 ml vody. Tím klesne $[\text{HCO}_3^-]$ z 25 na 22,5 mmol/l. K tomu pak přidáme 10^{-6} molu NaOH (tj. NaOH obsažený ve 100 ml 10^{-5} M roztoku). Přidali jsme tedy 25 tisíckrát méně NaOH, než je bikarbonátu v 1 litru plazmy. Tak minimální množství prakticky nezmění koncentrace $[\text{HCO}_3^-]$, $[\text{A}^-]$ ani $[\text{HA}]$, a proto nezmění ani pH. U takto slabého roztoku NaOH tedy diluční efekt vody násobně převyšuje alkalický efekt přítomného NaOH a způsobí diluční acidózu!

Mimochodem, pH fyziologického roztoku, který „stojí na stole“, je skutečně okolo 5,5. Příčinou je nasycení atmosférickým oxidem uhličitým a disociace vzniklé kyseliny uhličitě. Protože voda ani fyziologický roztok neobsahují žádné pufrы, pH klesne takto významně, ač $p\text{CO}_2$ ve vzduchu je velmi nízké, zhruba 0,3 mmHg. Hodnotu 5,5 si snadno můžeme ověřit výpočtem. Pro kyselinu uhličitou platí rovnice 1,

$$K = \frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-]}{\alpha \cdot p\text{CO}_2}$$

$\alpha = 3 \times 10^{-5}$ mol/l.mmHg a $K = 4,45 \times 10^{-7}$ (při 25 °C) [1]. Pokud disociuje H_2CO_3 , vznikne stejné množství H^+ a HCO_3^- , budou tedy $[\text{H}^+] = [\text{HCO}_3^-]$ (pokud zanedbáme dodatečné H^+ vzniklé vlastní disociací vody) a rovnici upravíme na tvar

$$K = \frac{[\text{H}^+]^2}{\alpha \cdot p\text{CO}_2} \rightarrow [\text{H}^+] = \sqrt{\alpha K \cdot p\text{CO}_2}$$

¹ Mohlo by se zdát, že jsme se svévolně rozhodli snížit všechny koncentrace r -krát a náhodou jsme zjistili, že pokud zůstane $[\text{H}^+]$ nezměněná, všechny 4 rovnosti platí. Dokazuje to však, že jde o správné řešení, že neexistují jiná řešení? Ano, dokazuje. Soustava rovnic 1–4 je v posledku kvadratická (jak je vidět z rovnice 5), existují proto právě 2 řešení, jedno s kladnou a druhé se zápornou hodnotou $[\text{H}^+]$. Víme, že fyzikální smysl má pouze kladná hodnota. Existuje tedy jediné kladné řešení. Námí nalezené řešení s nezměněnou $[\text{H}^+]$ a r -krát nižšími všemi ostatními koncentracemi je kladné řešení, a tudíž jediné, a tedy správné řešení.

² Peter Stewart ani jeho příznivci však nejspíše nejsou autory tohoto zavádějícího pojmenování.

Po dosazení obdržíme pH okolo 5,5. Kyselost je podmíněna oxidem uhličitým rozpuštěným ve vodě a nesouvisí s přítomností NaCl v roztoku. Stejně nízké je i pH čisté vody či 5% roztoku glukózy, které „stojí na stole“ [3]. V PVC obalech může být pH ještě nižší, až okolo 4,5 [2].

Celkem jsme tedy viděli 3 situace – přidání 5% glukózy, 0,9% NaCl a 10-5 M NaOH. Výsledkem bude ve všech 3 případech prakticky stejná velká diluční acidóza, protože přidání vody, ale nikoli NaCl nebo NaOH je příčinou diluční acidózy. Poznamenejme na okraj, že navzdory stejné podstatě se však diluční acidóza po 5% glukóze a 0,9% NaCl budou chovat klinicky odlišně. Vyloučení volné vody je totiž mnohem rychlejší než vyloučení vody a soli (v případě absence selhání ledvin), proto je rozvoj výraznější diluce po 5% glukóze nepravděpodobný.

Balancované roztoky (Tab. 1) řeší problém diluce bikarbonátu jednoduše tím, že bikarbonát nebo jeho prekurzor, např. laktát, acetát či glukonát, obsahují. Nevedou proto k diluci bikarbonátu, a tím neporuší rovnost v rovnici 1. Vedou ovšem k diluci A- i HA, ale stejnoměrně, jejich poměr, důležitý v rovnici 2, se nezmění. SID balancovaných roztoků je blízký SID plazmy (40 mmol/l).

Tab. 1. Složení infuzních roztoků (v mmol/l)

Table with 7 columns: Ion, Balancované roztoky (Plasmalyte, Isolyte, Hartmann), 0,9% NaCl, Ringerův roztok, 5% glukóza. Rows include Na+, K+, Mg2+, Ca2+, Cl-, Acetát, Glukonát, Laktát, and SID.

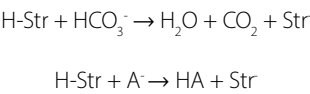
Acidóza při změně SID a A_tot

Z rovnice 5 a obrázku 2 můžeme zjistit, že izolovaný pokles SID způsobí acidózu a izolovaný pokles A_tot alkalózu. Není ale možná bezprostředně jasná, proč se tak stane.

Izolovaný pokles SID

Jak víme z rovnice 4, SID = [HCO3-] + [A-], odpovídá poklesu SID pokles součtu koncentrací HCO3- a A-. Jak můžeme realizovat izolovaný pokles SID? [HCO3-] můžeme snížit třemi způsoby: dilucí, ztrátou bikarbonátu sodného ledvinami nebo střevem, anebo reakcí bikarbonátu s jinou silnou kyselinou, např. s kyselinou mléčnou nebo ketokyselinou.

Přidání silné kyseliny, označme ji H-Str, H+ přímo přidává a následně reakce s HCO3- a A- je (téměř zcela) neutralizují:



Ubydou tedy HCO3- i A-, ale A_tot zůstane zachována, neboť vznikne stejné množství HA, jako ubyde A-. Jedná se proto skutečně o izolovaný pokles SID. Nové H+ pocházejí z přidání silné kyseliny. Pokud bychom jako silnou kyselinu přidali přímo kyselinu chlorovodíkovou,

HCl, vytvořili bychom „pravou“ hyperchloremickou acidózu bez diluce, s nezměněnou A_tot.

Při ztrátě bikarbonátu sodného ledvinami či střevem klesne [HCO3-], čímž se poruší rovnováha v rovnici 1 a bude disociovat další kyselina uhličitá na H+ a HCO3-. Zdrojem dodatečných H+ tedy bude CO2, resp. kyselina uhličitá. Stewartovským pohledem dochází k disproporční ztrátě silných kationtů a aniontů (ubývá Na+), čímž klesá SID a vzniká acidóza.

Povšimněme si, že formulace „ztráta bikarbonátu sodného ledvinami“ není totožná se „ztrátou bikarbonátu ledvinami“. Jak se změní acidobazie, když se bude ledvinami ztrácet bikarbonát amonný? To je složitější proces. Nejprve se do tubulů glomerulární filtrací dostane bikarbonát sodný. Amoniak se vytváří v renálních tubulech odštěpením z glutaminu a H+ jsou secernovány tubulárními buňkami intraluminálně, výměnou za Na+. Do moči pak odejde bikarbonát amonný NH4HCO3. S každým secernovaným H+ v tubulární buňce však vznikne jeden anion HCO3- (z kyseliny uhličité), který se vrátí zpět do organismu. Koncentrace bikarbonátu se proto nezmění, ztráta bikarbonátu amonného tedy nemá žádný acidobazický efekt. Stewartovsky je odpověď mnohem snazší. Pokud do moči odchází bikarbonát amonný, nemění se v plazmě koncentrace silných iontů (a tím ani SID), A_tot ani pCO2. Intuitivní úvaha je podstatně složitější, na druhou stranu ale lépe rozumíme tomu, co se v ledvinách odehrává.

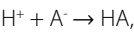
Poslední možnost poklesu HCO3-, diluci, jsme již diskutovali výše. Zdrojem dodatečných H+ je stejně jako v předchozím případě CO2, resp. kyselina uhličitá. Nejedná se však o izolovaný pokles SID, neboť při diluci zároveň klesá i A_tot.

Izolovaný pokles A_tot

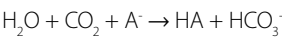
Izolovaný pokles A_tot odpovídá např. hypoalbuminémii. Abychom izolovaně snížili A_tot (a tím i A- jako jeho složku) a přitom ponechali SID nezměněný, musí podle rovnice

SID = [HCO3-] + [A-]

nutně vzrůst HCO3-. Odkud se však vezme bikarbonát, který bude kompenzovat pokles A-? Z negativně nabitých molekul albuminu proteolýzou a posléze dalším metabolismem nakonec vzniknou neutrální molekuly H2O, CO2 a urea. Negativní náboj albuminu v procesu přeměny ovšem jen tak nezmizí, nýbrž je vyrušen vazbou volného protonu z roztoku. A- tedy odebere H+ z okolí podle rovnice



čímž klesne [H+] a poruší se rovnost v rovnici 1. Ta se obnoví disociací kyseliny uhličité. Celkově tedy dochází k reakci



Izolovaný pokles A_tot tedy vede k alkalóze a nárůstu HCO3-.

Závěr

Viděli jsme 2 pohledy na acidobazické úvahy. Pohled formální, Stewartův, vhodný pro exaktní výpočty, ale méně intuitivně srozumitelný, neboť se nezabývá otázkou vnitřních mechanismů acidobazických dějů, ale stačí mu splnění formálních fyzikálně-chemických zákonitostí.

A pohled intuitivní, který poskytuje srozumitelnou kvalitativní představu, jakým směrem, k acidóze nebo alkalóze, se bude acidobazie vyvíjet.

Vysvětlili jsme podstatu diluční a hyperchloremické acidózy a ukázali jsme, že nikoli NaCl, nýbrž voda v roztoku je její příčinou.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. MS: Příprava manuskriptu, tvorba obrázků a tabulek, revize manuskriptu. **Financování:** žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Reddi BA. Why Is Saline So Acidic (and Does It Really Matter?). Int J Med Sci. 2013;10(6):747-750. doi:10.7150/ijms.5868.
2. Story DA, Thistlethwaite P, Bellomo R. The Effect of PVC Packaging on the Acidity of 0.9% Saline. Anaesth Intensive Care. 2000;28(3):287-292. doi:10.1177/0310057X0002800306.
3. Lebowitz MH. The pH and Acidity of Intravenous Infusion Solutions. JAMA J Am Med Assoc. 1971;215(12):1937. doi:10.1001/jama.1971.03180250029005.
4. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Clinical Approach to Assessing Acid-Base Status: Physiological vs Stewart. Adv Chronic Kidney Dis. 2022;29(4):343-354. doi:10.1053/j.ackd.2022.04.008.
5. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983;61(12):1444-1461. doi:10.1139/y83-207.
6. Vilarino T, De Vicente MES. Theoretical calculations of the ionic strength dependence of the ionic product of water based on a mean spherical approximation. J Solut Chem. 1997;26(9):833-846. doi:10.1007/BF02768261.