

Acidobazická rovnováha

Základní fakta – opakování
Regulace A-B rovnováhy
Patofyziologie nejvýznamnějších poruch



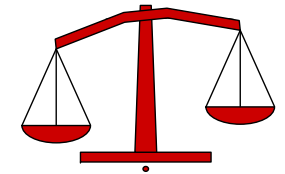
Kyseliny vs. báze

- definice: Bronsted-Lowry (1923)

Kyselina: H^+ donor
Báze: H^+ akceptor

- normální A:B poměr ~ 1:20

Henderson-Hasselbachova rovnice:
 $pH = 6.1 + \log([HCO_3^-] / 0.03 pCO_2)$



- síla je definována jako tendence odevzdat (popř. přijmout) hydrogenový iont do (z) rozpustidla (tj. vody v biologických systémech)

pH

- množství H^+ v krvi se udává jako pH raději než absolutní koncentrace v mmol/l protože je cca milionkrát nižší než u běžných elektrolytů (např. Na^+ , K^+ , Ca^{++} , ...)

- pH je tedy nepřímým ukazatelem $[H^+]$
 - $pH\ 7 = 1 \times 10^{-7}$ (= 0.0000001) mmol/l

$$pH = -\log [H^+]$$

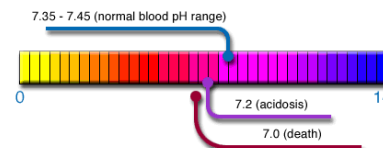
CAVE! hydrogenové ionty (tj. protony) neexistují v roztoku volně ale jsou vázány s okolními molekulami vody vodíkovými vazbami (H_3O^+)

- $\uparrow [H^+]$ o faktor 2 způsobuje $\downarrow pH$ o 0.3

pH 7.40 ~ 40 nmol/l
pH 7.00 ~ 100 nmol/l
pH 7.36 ~ 44 nmol/l
pH 7.44 ~ 36 nmol/l

- neutrální × normální pH plazmy

- pH 7.4 (7.36-7.44) → normální
- pH 7.0 → neutrální ale fatální!!!



Proč je pH tak důležité ?

- $[H^+]$ v nmol/l, $[K^+, Na^+, Cl^-, HCO_3^-]$ v mmol/l; přesto je $[H^+]$ zásadní:
 - pH má efekt na **funkci proteinů**
 - vodíkové vazby = 3-D struktura = funkce
 - všechny známé **nízkomolekulární** a ve **vodě rozpustné** sloučeniny jsou téměř kompletně **ionizovány** při neutrálním pH
 - pH-dependentní ionizace (tj. náboj) slouží jako účinný mechanismus **intracelulárního zadržení** ionizovaných látek v cytoplazmě a organelách
- výjimky:
 - makromolekuly (proteiny)
 - většinou nesou náboj, zadrženy díky velikosti nebo hydrofobicitě
 - lipidy
 - ty které zůstávají intracelulárně jsou vázány na proteiny
 - odpadní produkty
 - je cílem se jich zbavit

"Nejdůležitější" pH je intracelulární

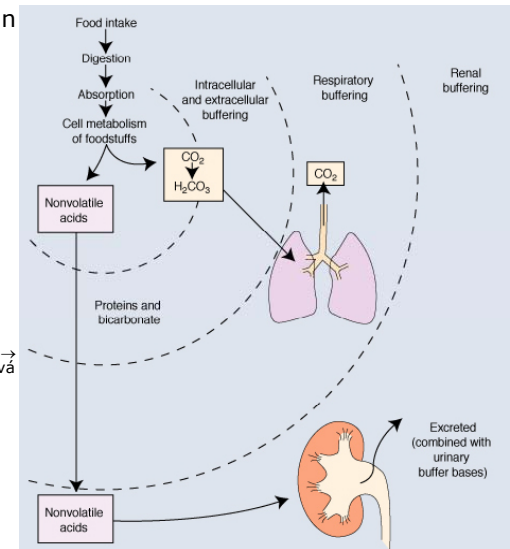
- intracelulární pH je udržováno zhruba **neutrální** (~6.8 při 37°C) protože toto je pH při kterém jsou intermediární metabolity ionizovány a zadrženy v buňce

pN → [H⁺] = [OH⁻]
pN=7.0 při 25°C pro čistou H₂O
pN=6.8 při 37°C intracelulárně

- extracelulární pH je vyšší o cca 0.5 až 0.6 pH jednotek, což reprezentuje zhruba **4-násobný gradient** usnadňující přestup H⁺ z buňky
 - stabilita intracelulární [H⁺] je zásadní pro metabolismus
- stabilní intracelulární pH je udržováno:
 - pufrováním (chemické, metabolické, sekvestrace v organelách)
 - změnami arteriálního pCO₂
 - únikem fixních kyselin z buňky do extracelulární tekutiny

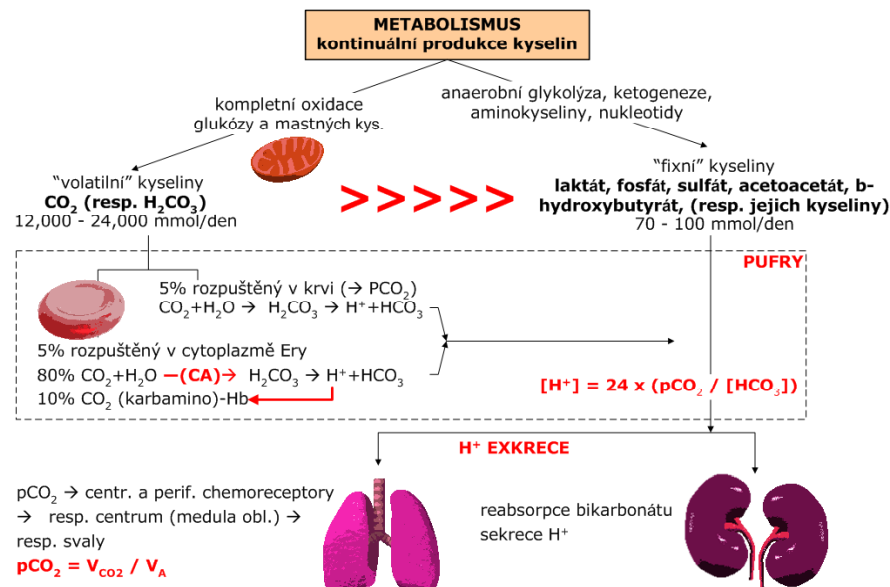
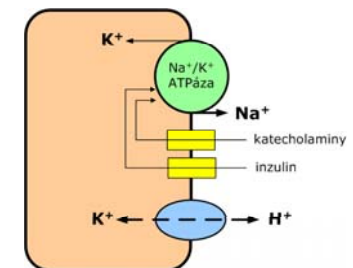
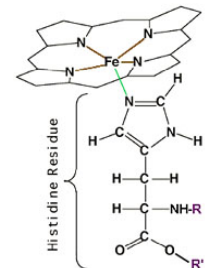
pH je neustále "narušováno" metabolismem

- produkce metabolických kyselin
 - "volatilní" kyselina** (CO₂ resp. H₂CO₃)
 - intermediární metabolismus substrátů
 - CO₂ + H₂O → H₂CO₃
 - "fixní" kyseliny**
 - silné anorganické kyseliny
 - metabolismus zejm. proteinů resp. AK
 - sírová (Met, Cys)
 - chlorovodíková (Arg, Lys)
 - metabolismus nukl. kyselin
 - fosforečná (zejm. DNA)
 - laktát
 - anaerobní glykolýza
 - ketolátky
 - metabolismus mastných kys. → ketogeneze → kys. acetoctová a hydroxymáselná
- regulace pH
 - inracel. a extracel. pufry
 - plic - respirace (CO₂)
 - ledviny
 - reabsorpce HCO₃⁻
 - exkrece H⁺



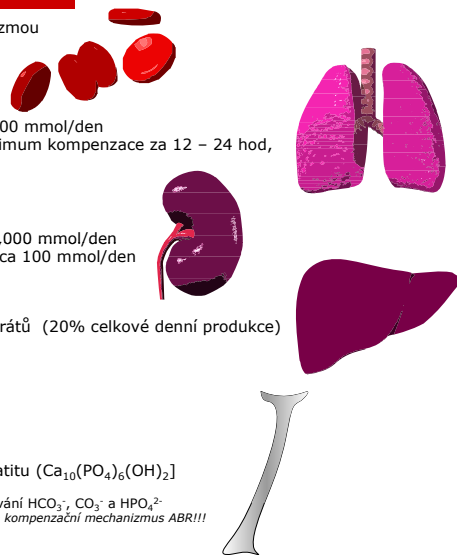
Pufry

- (1) proteiny (☞ amfoterní)
 - H⁺ a CO₂ mohou volně difundovat přes plazmatickou membránu a být pufrovány
 - ECT – zejm. albumin
 - hemoglobin v Ery je vlastně součástí ECT!!!
 - ICT – buněčné proteiny
- (2) anorganické pufry
 - ECT – zejm. bikarbonátový
 - H₂CO₃ / HCO₃⁻
 - ICT – zejm. fosfátový
 - H₃PO₄ / H₂PO₄⁻ + HPO₄²⁻
- (3) transcelulární výměna H⁺/K⁺
 - změny ABR ovlivňují i rovnováhu draslíku a naopak !!!
 - hormonální ovlivnění !!!



Orgány zapojené v regulaci ABR

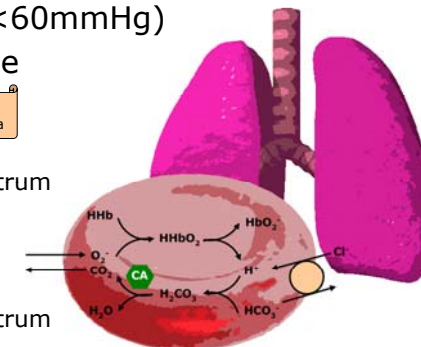
- Ery jsou co do parametrů ABR v rovnováze s plazmou
- vysoká pufrovací kapacita
 - hemoglobin – hlavní pufr pro CO_2
- exkrece CO_2 alveolární ventilací: minimálně 12,000 mmol/den
- respirační centrum reaguje citlivě (minuty), maximum kompenzace za 12 – 24 hod, pak pokles citlivosti
- reabsorpce filtrovaného bikarbonátu: 4,000 až 5,000 mmol/den
- exkrece fixních kyselin (aniont a příslušný H^+): cca 100 mmol/den
- významná CO_2 produkce kompletní oxidací substrátů (20% celkové denní produkce)
- metabolismus amoniaku
 - přeměna NH_4^+ na ureu spotřebovává HCO_3^-
- produkce plazmatických proteinů
 - zejm. albumin (viz anion gap)
- kostní anorganická matrix = krystaly hydroxyapatitu ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)
 - příjem H^+ výměnou za Ca^{2+} , Na^+ a K^+
 - při dlouhodobé acidóze (např. urémie, RTA) uvolňování HCO_3^- , CO_3^{2-} a HPO_4^{2-}
 - resorpce kosti ale součást patogeneze poruchy, ne kompenzační mechanismus ABR!!!



Regulace resp. systémem - CO_2

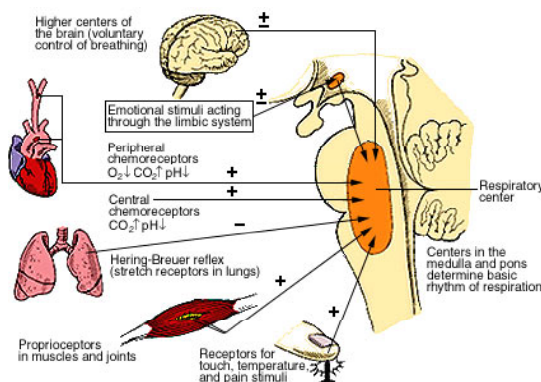
- změny ve stimulaci respiračního centra pomocí pCO_2 (resp. H^+ v CSF) a pO_2 (<60mmHg)
- změna alveolární ventilace
- poruchy
 - acidemie
 - → mozkové respirační centrum
 - → ↑ alveolární ventilace
 - → ↓ CO_2
 - alkalemie
 - → mozkové respirační centrum
 - → ↓ alveolární ventilace
 - → ↑ CO_2

$$\text{paCO}_2 = V_{\text{CO}_2} / V_a$$



Celkový CO_2 v krvi:
 = $[\text{HCO}_3^-] + [\text{H}_2\text{CO}_3]$
 + $[\text{karbamino } \text{CO}_2]$
 + $[\text{rozpuštěný } \text{CO}_2]$

Respirační centrum

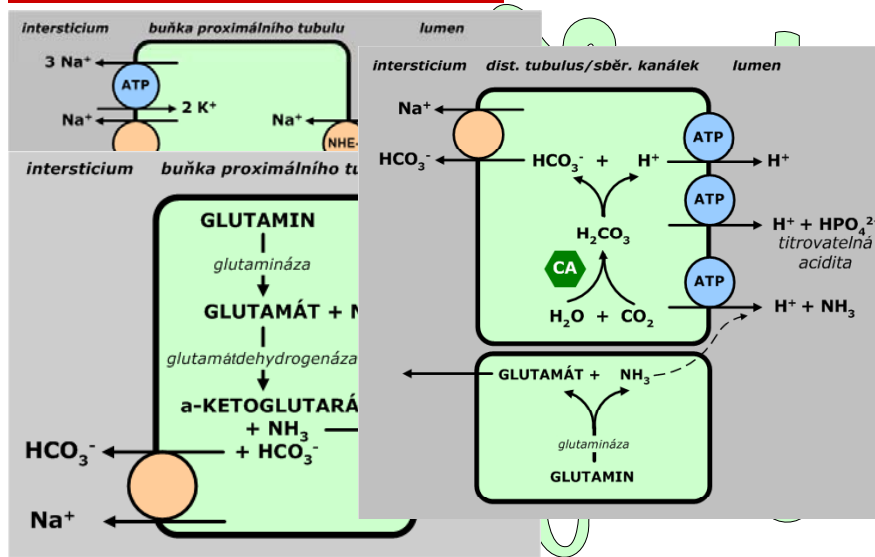


- při déletrvající resp. acidóze (↑ PaCO_2) se citlivost dechového centra na PaCO_2 snižuje a primárně reaguje na PaO_2 . Podání kyslíku (léčebné) může proto někdy vést k prohloubení resp. acidózy nebo až respirační zástavě !!!

Regulace ledvinami – H^+ & HCO_3^-

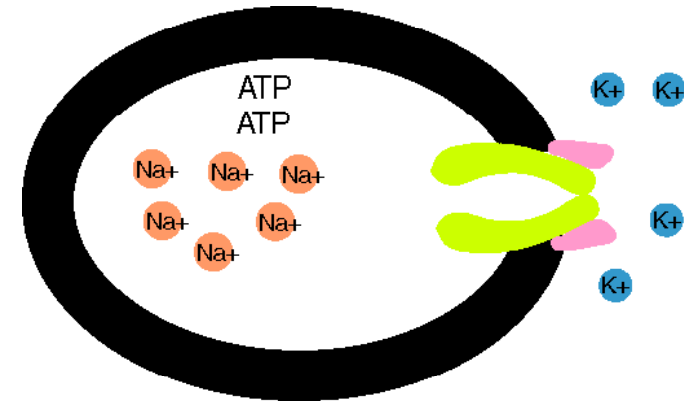
- proximální tubulární mechanismy:
 - reabsorpce filtrovaného HCO_3^-
 - karboanhydráza
 - NHE-3 výměník (reabsorpce HCO_3^- spojena s reabsorcí Na^+)
 - produkce NH_4^+
 - z glutaminu v prox. tubulu za současné tvorby HCO_3^-
 - glutamin je jednou z forem depozice odpadního dusíku (v játrech)
 - většina recykluje v dřeni ledviny
 - pokud odvedeno krví zpět do oběhu, metabolizace v játrech za vzniku močoviny
- distální tubulární mechanismy:
 - "čistá" exkrece H^+
 - normálně 70mmol/den
 - max. 700mmol/den
 - společně s proximálním tubulem se může exkrece H^+ zvýšit 1000x!!! (↓pH moči 4.5)
 - reakce s HPO_4^{2-} - ↑ "titrovatelné" acidity (TA)
 - obohacení lumenální tekutiny o NH_4^+
 - reabsorpce zbývajících HCO_3^-

Regulace ABR v úsecích nefronu



Na^+/K^+ ATP-áza

- elektrogenní (poměr $3 \text{ Na}^+ : 2 \text{ K}^+$)
- energie pro sekundárně-aktivní transпорty s Na^+



Hodnocení A-B rovnováhy

	Arteriální krev (interval)		Žilní krev
pH	7.40	7.38 - 7.42	7.33 - 7.43
H^+ (nmol/l)	40	36 - 44	
pCO_2 (mmHg/kPa)	40 / 5.3	35 - 45 / 5.1 - 5.5	41 - 51
HCO_3^- (mmol/l)	25	22 - 26	24 - 28
BE	± 2		
AG (mEq/l)	12	10 - 14	
Hb saturace (%)	95	80 - 95	70 - 75
pO_2 (mmHg)	95	80 - 95	35 - 49

Hodnocení A-B rovnováhy

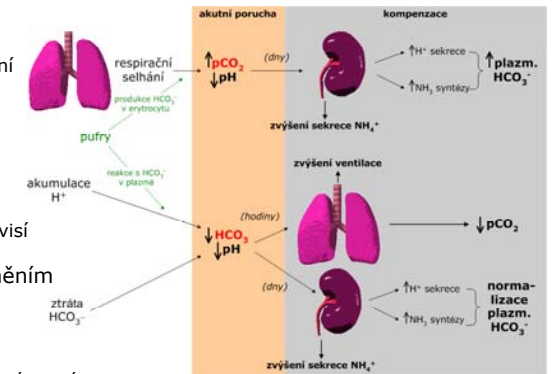
- mnohem přesnější je hodnocení arteriální krve, hodnoty venózní krve jsou velmi proměnlivé podle okamžité situace (tj. metabolických nároků jednotlivých tkání)
- BE (base excess/deficit) – $\text{HCO}_3^- \uparrow$ nebo $\downarrow$
 - = množství fixní kyseliny nebo báze, která musí být přidána do vzorku krve aby bylo dosaženo pH 7.4
- AG (anion gap) $\sim 12 - 15$
 - = rozdíl v plazm. koncentraci hlavních kationtů (Na^+ a K^+) a aniontů (Cl^- a HCO_3^-)
 - rozdíl reprezentuje běžně nestanovované anionty jako fosfáty, sulfáty, anionty organických kyselin, albumin

Poruchy A-B rovnováhy

- **acidóza** (resp. acidemie) vs. **alkalóza** (resp. alkalemie)
 - poruchy jsou definovány podle jejich efektu na pH ECT před tím než s uplatní sekundární kompenzační faktory
- acidemie:** arteriální $\text{pH} < 7.36$ (i.e. $[\text{H}^+] > 44 \text{ nM}$)
alkalemie: arteriální $\text{pH} > 7.44$ (i.e. $[\text{H}^+] < 36 \text{ nM}$)
- **etiologie** – izolované vs. smíšené A-B poruchy
 - **respirační** acidóza nebo alkalóza
 - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny pCO_2
 - **non-respirační (metabolická)** acidóza nebo alkalóza
 - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny $[\text{HCO}_3^-]$
- primární porucha → pufry → kompenzace → korekce

Pufrování, kompenzace a korekce poruch ABR

- **respirační**
 - (1) pufrování
 - především intracelulární proteiny (Hb !!!)
 - (2) kompenzace
 - hyperventilace
 - zpravidla omezená, protože porucha respirace byla příčinou poruchy
 - renální – úspěšnost závisí na funkci ledvin
 - (3) terapií nebo odstraněním vyvolávající příčiny
- **metabolické**
 - (1) pufrování
 - především bikarbonátový systém
 - (2) kompenzace
 - hyperventilace – úspěšnost závisí na funkci dých. systému
 - renální – úspěšnost závisí na funkci ledvin, porucha ledvin mohla být příčinou poruchy!!



Respirační acidóza (RAC)

- $\downarrow \text{pH}$ v důsledku $\uparrow \text{PaCO}_2$ ($> 40 \text{ mmHg}$ = hyperkapnie)
 - akutní ($\downarrow \text{pH}$)
 - chronická ($\downarrow \text{pH}$ nebo normální pH)

$\text{PaCO}_2 = \text{VCO}_2 / \text{VA}$

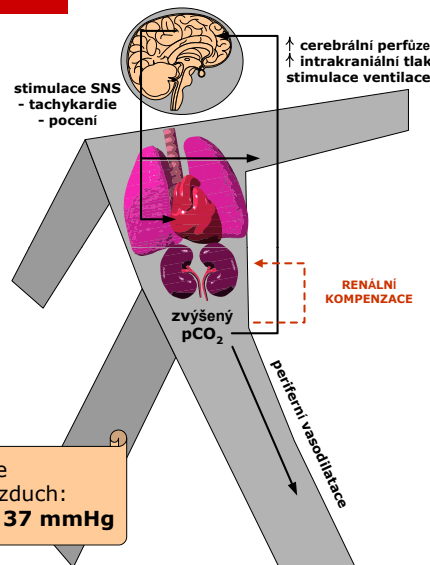
 - renální kompenzace – retence HCO_3^- a zvýš. exkrece H^+ (3 - 4 dny)
- **příčiny:**
 - (1) pokles alveolární ventilace - **naprostá většina případů**
 - porucha se může vyskytnout na jakémkoliv úrovni kontrolního mechanismu respirace
 - stupeň hypoxémie koresponduje s mírou alveolární hypoventilace
 - zvýšení $\% \text{O}_2$ ve vdechovaném vzduchu upraví pouze "čistou hypoventilaci" !!!
 - (2) zvýš. koncentrace CO_2 ve vdechovaném vzduchu
 - opak. vdechování vydechovaného vzduchu obsahujícího CO_2
 - více CO_2 ve vdechovaném vzduchu
 - insuflace CO_2 do dutin (např. laparoskopické výkony)
 - (3) zvýšená produkce CO_2 u hyperkatabolických stavů
 - např. maligní hypertermie, sepse, popáleniny

Nedostatečná alveolární ventilace

- **centrální (CNS) příčiny**
 - deprese resp. centra opiáty, sedativy, anestetiky
 - CNS trauma, infarkt, hemoragie nebo tumor
 - hypoventilace při obezitě (Pickwickův syndrom)
 - cervikální trauma nebo léze C4 a výše
 - poliomyelitis
 - tetanus
 - srdeční zástava s cerebrální hypoxií
- **plicní onemocnění a hrudní defekty**
 - akutní COPD
 - trauma hrudníku - kontuze, hemothorax
 - pneumothorax
 - diafragmatická paralýza
 - plicní edém
 - adult respiratory distress syndrome
 - restriktivní choroba plic
 - aspirace
- **nervové a muskulární poruchy**
 - Guillain-Barre syndrom
 - myasthenia gravis
 - myorelaxanci
 - toxiny (organofosfáty, hadí jed)
 - myopatie
- **nemoci dýchacích cest**
 - laryngospasmus
 - bronchospasmus / astma
- **zevní faktory**
 - nedostatečná mechanická ventilace

Metabolické důsledky hyperkapnie

- CO₂ pohotově proniká plazm. membránou
 - útlum intracelulárního metabolismu
- extrémně vysoká hyperkapnie:
 - anestetický efekt (pCO₂ > 100 mmHg)
- příznaky z hypoxemie



pACO₂ > 90 mmHg není kompatibilní se životem u pacienta dýčajícího okolní vzduch:
 pAO₂ = [0.21 x (760 - 47)] - 90/0.8 = 37 mmHg

RAC - kompenzace a korekce

- akutní kompenzace – především pufrováním!
 - cca 99% pufrování intracelulárně
 - proteiny (vč. hemoglobinu) a fosfáty jsou nejdůležitější pro CO₂ ale jejich koncentrace je nízká v poměru k množství CO₂ které je potřeba pufrovat
 - ➔ bikarbonátový systém nemůže pufrovat "sám sebe" u RA
 - efektivita kompenzatorní hyperventilace zpravidla omezena
- chronická kompenzace - renální
 - ↑ retence HCO₃⁻, maximum za 3 až 4 dny
 - ↑ paCO₂ → ↑ pCO₂ v prox. a dist. tubulu → ↑ H⁺ sekrece do lumen:
 - ↑ HCO₃⁻ produkce (tj. plazma [HCO₃⁻] vzroste)
 - ↑ Na⁺ reabsorpce výměnou za H⁺
 - ↑ NH₄⁺ produkce a sekrece k "pufrování" H⁺ v tubulárním lumen, regenerace HCO₃⁻
- korekce - pCO₂ se po obnovení dostatečné alveolární ventilace rychle normalizuje
 - léčba základné příčiny pokud možno
 - mechanická podpora ventilace
 - rychlý pokles pCO₂ (zejm. u chron. RA) může vést k:
 - ➔ těžké hypotenzi
 - ➔ "post-hyperkapnické" alkalóze

Respirační alkalóza (RAL)

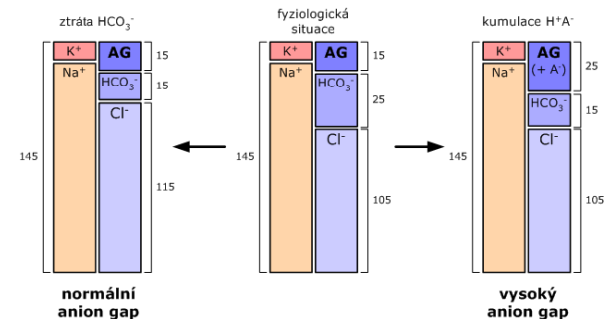
- jakákoliv příčina hyperventilace vede k poklesu pCO₂, ↑ pH a tím k RAL
- příčiny
 - stimulace perif. chemoreceptorů
 - hypoxie (anémie, vysoký nadm. výška, srd. selhání, cyanotická srd. vada, ...)
 - stimulace plicních receptorů
 - restr. choroby plic [pneumonie, embolie, fibróza, edém]
 - hyperstimulace dechového centra
 - léky (salicyláty), theofylin, ...
 - těhotenství (progesteron)
 - sepsa
 - jaterní insuficience (toxiny)
 - intrakraniální hypertenze
 - encefalitida
 - mozk. nádory
 - psychogenní – hysterie, anxieta, bolest
- kompenzace
 - pufrý (zejm. intracelulární proteiny = uvolnění H⁺)
 - pokles renální exkrece H⁺ a reabsorpce HCO₃⁻
 - pokles NH₄⁺ produkce a sekrece
- komplikace
 - uvolněním H⁺ z vazby na plazm. proteiny se mění jejich vazebná kapacita pro jiné kationty, např. Ca²⁺ → pokles koncentrace ionizovaného Ca²⁺ v plazmě → pokles prahu dráždivosti (Na/Ca výměník vs. prahový potenciál) → parestezie

Metabolická (nerespirační) acidóza (MAC)

- ↓ pH v důsledku ↓ HCO₃⁻
- patofyziologicky - klasifikace pomocí anion gap (AG):

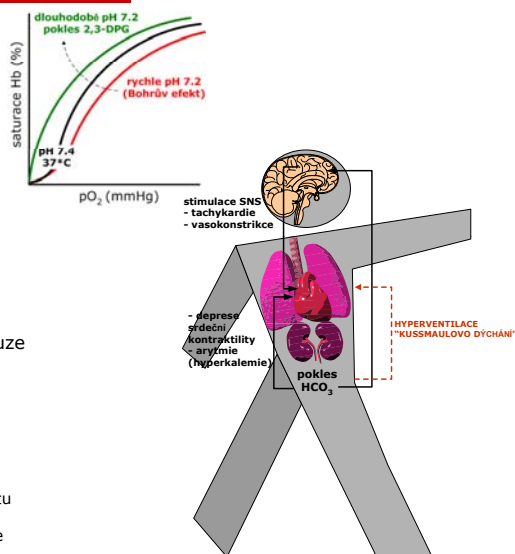
$$AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = 12-15$$

 - (1) nárůst nebo retence fixních [H⁺] = vysoký AG
 - (2) absolutní ztráta nebo ↓ reabsorpce HCO₃⁻ = normální AG



MAC – metabolické důsledky a kompenzace

- metabolické efekty
 - CAVE - některé efekty MAC jsou protichůdné!
 - (1) posun disociační křivky hemoglobinu
 - (2) kalemie - je výslednicí
 - K^+/H^+ výměny
 - výše glomerulární filtrace (např. renální selhání)
 - osmotické diurézy (např. diab. ketoacidóza)
 - (3) kardiovaskulární
 - při $pH > 7.2$ převažuje efekt stimulace SNS (katecholaminů)
 - při $pH < 7.2$
 - přímý inhibiční vliv $[H^+]$ na kontraktilitu
 - vasodilatační efekt $[H^+]$
 - (4) zvýšená kostní resorpce (pouze u chronické acidózy)
- kompenzace
 - respirační
 - hyperventilace (Kussmaulovo dýchání)
 - renální - max. acidifikace moči ($pH \sim 4.5$)
 - kompletní reabsorpce bikarbonátu
 - max. exkrece H^+
 - zvýšení NH_4^+ produkce a sekrece



Etiologie MAC

- vysoký AG (= normochloremická MAC)
 - ketoacidóza
 - diabetes
 - alkoholismus
 - hladovění
 - laktátová acidóza
 - typ A - porucha perfuze
 - typ B - terapie diabetu biguanidy
 - renální selhání
 - akutní
 - chronické = urémie
 - intoxikace
 - ethylenglykol
 - methanol
 - salicyláty
- normální AG (hyperchloremická MAC)
 - renální
 - renální tubulární acidóza
 - proximální = porucha reabsorpce bikarbonátu
 - distální = porucha acidifikace moči (exkrece H^+)
 - GIT
 - průjem
 - enterostomie
 - drenáž pankreatické šťávy nebo žluče
 - fistula tenk. střeva

Běžné typy MAC - ketoacidóza

- základní poruchy
 - zvýšená lipolýza v tukové tkáni - mobilizace MK
 - zvýšená produkce ketolátů z acetyl CoA (lipolýza TG) v játrech (β -hydroxybutyrát, acetoacetát, ...)
 - jejich vzájemný poměr závisí na poměru $NADH/NAD^+$
- regulačně je to důsledek
 - $\downarrow$ inzulín/glukagon
 - $\uparrow$ katecholaminy, $\uparrow$ glukokortikoidy
- (1) diabetická
 - hyperglykémie + precipitující faktory (stress, infekce)
 - lipolýza (inzulín, katecholaminy) - MK - dysregulace metabolismu MK v játrech (inzulín, glukagon) - oxidace MK - $\uparrow$ acetyl CoA - ketogeneze
 - klin. projevy jsou důsledkem hyperglykémie a ketoacidózy
- (2) alkoholická
 - typicky chron. alkoholik několik dní po posledním excessu, hladovější
 - metabolizace etanolu na acetaldehyd a acetat spotřebovává NAD^+
 - inhibice glukoneogeneze, favorizuje ketogenezu
- (3) hladovění

Běžné typy MAC - laktátová acidóza

- za normálních okolností veškerý laktát recykluje !!
 - pyruvát - kompletní oxidace
 - glukoneogeneze (60% játra, 30% ledvina)
 - renální práh (5 mmol/l) za norm. okolností zajišťuje kompletní reabsorpci laktátu
- laktátová acidóza
 - (1) zvýšená produkce
 - fyzická námaha, křečové stavy
 - jaterní metabolismus je tak efektivní, že tyto stavy samy o sobě nevedou k déleodobější acidóze
 - (2) porucha metabolismu laktátu
 - typ A = hypoxická
 - šok (hypovolemický, distribuční, kardiogenní), hypotenze, anémie, srd. selhání, jaterní selhání, malignity, ... **nejčastěji kombinace !!!**
 - typ B = inhibice kompl. metabolismu
 - nejč. léky - biguanidy (inhibice ox. fosforylace v mitochondriích)

Metabolická alkalóza (MAL)

- **↑pH** v důsledku **↑HCO₃⁻**
- patofyziologicky - klasifikace podle toho, jak je změněn cirkulující volem:
 - (A) hypovolemická MAL
 - v důsledku ztráty kyselého ECF – typicky prolongované zvracení či odsávání žal. šťávy
 - nadužívání diuretik (mimo acetazolamid a K-setřiči)
 - kompenzační retence Na v ledvině (aldosteron) je provázena renální exkrecí H⁺
 - kongenit. hypochloremie
 - některé průjmy (sekreční – Cl ztráty)
 - diabetes insipidus
 - Barterův syndrom
 - (B) normo-/hypervolemická MAL
 - posthyperkapnická
 - zvýš. přísun báží (antacida / NaHCO₃, CaCO₃)
 - primární hyperaldosteronismus
 - sekundární hyperaldosteronismus (např. renovask. hypertenze)
 - Cushingův syndrom
 - jaterní selhání (terciární hyperaldosteronismus) kombinováno s RAL v důsledku stimulace resp. centra metabolity
- kompenzace
 - pufry
 - retence pCO₂ poklesem stimulace resp. centra
 - ale omezená kompenzace, protože při ~ pCO₂=55mmHg již přebírá kontrolní roli kyslík
 - renální kompenzace rovněž omezena, protože ledvina je buď důvodem vzniku poruchy (B) anebo je zásadní úprava hypovolémie (A) a pak se podílí na vzniku bludného kruhu

