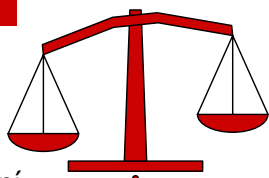


## Acidobazická rovnováha



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

## Kyseliny vs. báze

□ definice: Bronsted-Lowry (1923)

□ normální A:B poměr ~ 1:20

Kyselina: H<sup>+</sup> donor  
Báze: H<sup>+</sup> akceptor

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

## pH

□ pH je nepřímým ukazatelem [H<sup>+</sup>]

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

☛ CAVE! Hydrogenové ionty (tj. protony) neexistují v roztoku volně ale jsou vázány s okolními molekulami vody vodíkovými vazbami (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)

- ↑[H<sup>+</sup>] o faktor 2 způsobuje ↓ 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 vs. normální pH plazmy

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

## Proč je pH tak důležité ?

□ [H<sup>+</sup>] v nmol/l, [K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] v mmol/l; přesto je [H<sup>+</sup>] 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

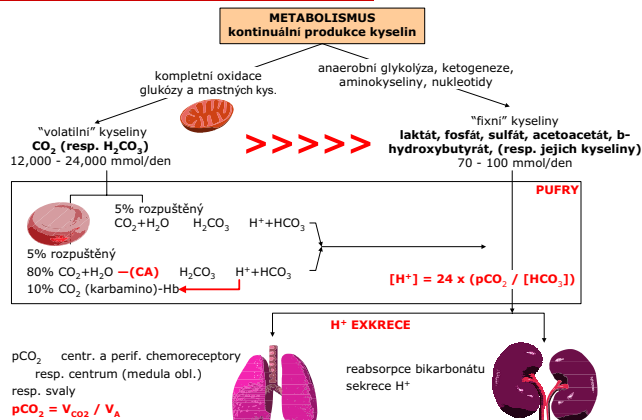
□ intracelulární pH je udržováno zhruba **neutrální** (~6.8 při 37°C) protože toto je pH při kterém jsou intermediární metabolity ionizovány a zadrženy v buňce

pN → [H<sup>+</sup>] = [OH<sup>-</sup>]  
pN=7.0 při 25°C pro čistou H<sub>2</sub>O  
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<sup>+</sup> z buňky

- ☛ stabilita intracelulární [H<sup>+</sup>] je zásadní pro metabolismus
- stabilní intracelulární pH je udržováno:
  - pufrováním (chemické, metabolické, sekvestrace v organelách)
  - změnami arteriálního pCO<sub>2</sub>
  - únikem fixních kyselin z buňky do extracelulární tekutiny

## pH je neustále "narušováno" metabolismem

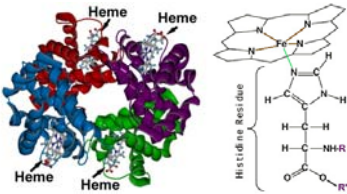


## Pufry




- extracelulární
  - kys. uhličitá / bikarbonát ( $H_2CO_3 / HCO_3^-$ )
- intracelulární
  - proteiny
  - kys. fosforečná / (di)hydrogenfosfát ( $H_3PO_4 / H_2PO_4^- + HPO_4^{2-}$ )

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

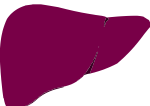
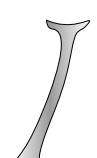
- hemoglobin



## Orgány zapojené v regulaci ABR

- 
  - v rovnováze s plazmou
  - vysoká pufrovací kapacita
    - hemoglobin – hlavní pufr pro  $CO_2$
- 
  - exkrece  $CO_2$  alveolární ventilací: minimálně 12,000 mmol/den
- 
  - reabsorpce filtrovaného bikarbonátu: 4,000 až 5,000 mmol/den
  - exkrece fixních kyselin (anion a příslušný  $H^+$ ): cca 100 mmol/den

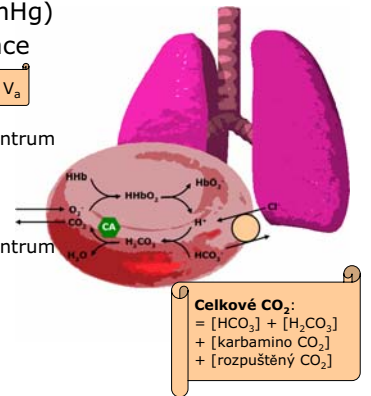
## Orgány zapojené v regulaci ABR

- 
  - $CO_2$  produkce kompletní oxidací substrátů
    - 20% celkové denní produkce
  - metabolismus organických kyselin
    - laktát, ketony a aminokyseliny
  - metabolismus amoniaku
    - přeměna  $NH_4^+$  na ureu spotřebovává  $HCO_3^-$
  - produkce plazmatických proteinů
    - zejm. albumin (viz anion gap)
- 
  - kostní anorganická matrix = krystaly hydroxyapatitu ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ )
    - 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  $pCO_2$ ,  $H^+$  (a  $pO_2 < 60\text{mmHg}$ )
- změna alveolární ventilace
- poruchy
  - acidémie
    - → mozkové respirační centrum
    - → ↑ alveolární ventilace
    - → ↓  $CO_2$
  - alkémie
    - → mozkové respirační centrum
    - → ↓ alveolární ventilace
    - → ↑  $CO_2$

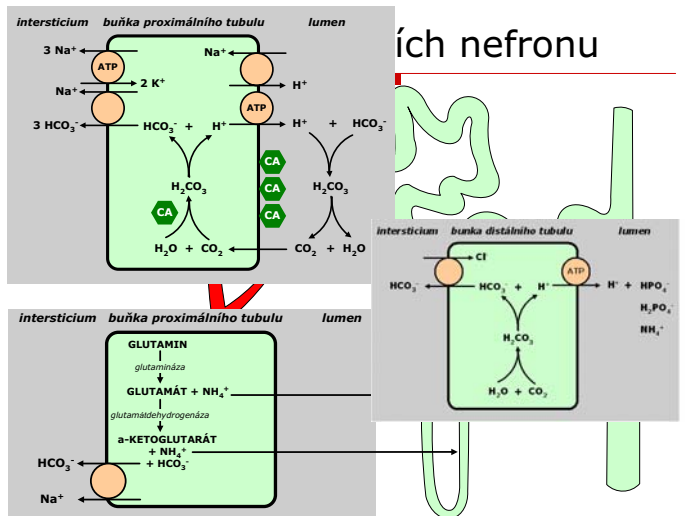
$$p_{aCO_2} = V_{CO_2} / V_a$$



**Celkové  $CO_2$ :**  
 =  $[HCO_3^-] + [H_2CO_3]$   
 + [karbamino  $CO_2$ ]  
 + [rozpuštěný  $CO_2$ ]

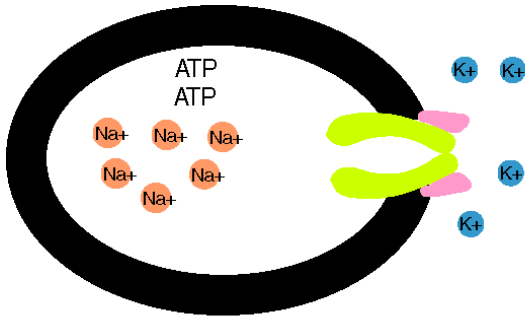
## Regulace ledvinami – $H^+$ & $HCO_3^-$

- proximální tubulární mechanismy:
  - reabsorpce filtrovaného  $HCO_3^-$
  - produkce  $NH_4^+$ 
    - z glutaminu v prox. tubulu za současné tvorby  $HCO_3^-$
    - většina recykluje v dřeni ledviny
    - pokud odvedeno krví zpět do oběhu, metabolizace v játrech za vzniku močoviny
- distální tubulární mechanismy:
  - net exkrece  $H^+$ 
    - normálně 70mmol/den
    - max. 700mmol/den
      - ☛ společně s proximálním tubulem se může exkrece  $H^+$  zvýšit 1000x!!! (↓pH moči 4.5)
  - ↑ "titrovatelné" acidity (TA) = fosfáty
  - obohacení lumenální tekutiny o  $NH_4^+$
  - reabsorpce zbyvajících  $HCO_3^-$



## Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-áza

- elektrogenní (poměr 3 Na<sup>+</sup> : 2 K<sup>+</sup>)
- energie pro sekundárně-aktivní transporty s Na<sup>+</sup>



## Hodnocení A-B rovnováhy

	Arteriální krev (interval)		Smišená žilní krev (interval)	
<b>pH</b>	7.40	7.35-7.45	<b>pH</b>	7.33-7.43
<b>[H<sup>+</sup>]</b>	40 nmol/l	36 - 44		
<b>paCO<sub>2</sub></b>	40 mmHg 5.3kPa	35 - 45 5.1 - 5.5	<b>pCO<sub>2</sub></b>	41 - 51
<b>[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]</b>	25 mmol/l	22 - 26	<b>[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]</b>	24 - 28
<b>BE</b>	±2		<b>BE</b>	
<b>AG</b>	12 mEq/l	10 - 14		
<b>Saturace</b>	95 %	80 - 95	<b>Saturace</b>	70 - 75
<b>pO<sub>2</sub></b>	95 mmHg	80 - 95	<b>pO<sub>2</sub></b>	35 - 49

## Poruchy A-B rovnováhy

- **Acidóza vs. alkalóza:**
  - abnormální stav vedoucí k poklesu resp. vzrůstu arteriálního pH
    - před tím než s uplatní sekundární kompenzační faktory
- **Izolované vs. smíšené A-B poruchy**
- Poruchy jsou definovány podle jejich efektu na pH ECT

**Acidemia:** arteriální pH < 7.36 (i.e. [H<sup>+</sup>] > 44 nM)  
**Alkalemia:** arteriální pH > 7.44 (i.e. [H<sup>+</sup>] < 36 nM)

- Primární porucha → pufry → kompenzace → korekce

## Příčiny

- **Respirační**
  - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny **pCO<sub>2</sub>**
    - acidóza
    - alkalóza
  - pufrování
    - především intracelulární proteiny
  - kompenzace
    - hyperventilace
      - ☛ zpravidla omezená, byla příčinou poruchy
    - renální
- **Metabolické**
  - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny **[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]**
    - acidóza
    - alkalóza
  - pufrování
    - především bikarbonátový systém
  - kompenzace
    - hyperventilace
    - renální

## Respirační acidóza

- **↓pH** v důsledku **↑PaCO<sub>2</sub>** > 40 mmHg = hyperkapnie
  - akutní (↓pH)
  - chronická (↓pH nebo normální pH)
    - renální kompenzace - retence HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (3 - 4 dny)
- **příčiny:**
  - pokles alveolární ventilace
  - (zvýš. koncentrace CO<sub>2</sub> ve vdechovaném vzduchu)
  - (zvýšená produkce CO<sub>2</sub>)

$$paCO_2 = VCO_2 / VA$$

## Respirační acidóza

- **naprostá většina případů RA je důsledkem poklesu alveolární ventilace !!!!**
  - porucha se může vyskytnout na jakémkoliv úrovni kontrolního mechanismu respirace

Vzrůst arteriálního pCO<sub>2</sub> je normálně velmi silným stimulem ventilace takže respirační acidóza se v případě, že regulace není porušena, rychle upraví kompenzatorní hyperventilací

- stupeň hypoxémie koresponduje s mírou alveolární hypoventilace
  - zvýšení %O<sub>2</sub> ve vdechovaném vzduchu upraví pouze "čistou hypoventilací" !!!

## Nedostatečná alveolární ventilace

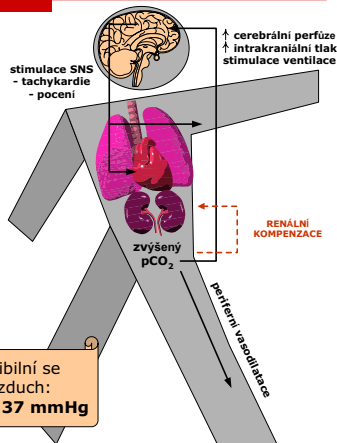
- Centrální (CNS) příčiny
  - deprese resp. centra opiáty, sedativy, anestetiky
  - CNS trauma, infarkt, hemoragie nebo tumor
  - hypoventilace při obesitě (Pickwickův syndrom)
  - cervikální trauma nebo léza C4 a výše
  - poliomyelitis
  - tetanus
  - srdeční zástava s cerebrální hypoxií
- Plicní onemocnění a hrudní defekty
  - akutní COPD
  - trauma hrudníku - kontuze, hemothorax
  - pneumothorax
  - diafragmatická paralýza
  - plicní edém
  - adult respiratory distress syndrom
  - restrikční 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

## Respirační acidóza – vzácnější příčiny

- nadprodukce CO<sub>2</sub> u hyperkatabolických stavů
  - maligní hypertermie
  - sepse
- zvýšený přívod CO<sub>2</sub>
  - opak. vdechování vydechovaného vzduchu obsahujícího CO<sub>2</sub>
  - více CO<sub>2</sub> ve vdechovaném vzduchu
  - insuflace CO<sub>2</sub> do dutin (např. laparoskopické výkony)

## Metabolické důsledky hyperkapnie

- CO<sub>2</sub> pohotově proniká plazm. membránou
  - útlum intracelulárního metabolismu
- extrémně vysoká hyperkapnie:
  - anestetický efekt (pCO<sub>2</sub> > 100 mmHg)
- příznaky z hypoxemie



Arteriální pCO<sub>2</sub> > 90 mmHg není kompatibilní se životem u pacienta dýchajícího okolní vzduch:  
 $pAO_2 = [0.21 \times (760 - 47)] - 90/0.8 = 37 \text{ mmHg}$

## Respirační acidóza - kompenzace

- Akutní – především pufováním!
  - cca 99% pufování intracelulárně
    - proteiny (vč. hemoglobinu) a fosfáty jsou nejdůležitější pro CO<sub>2</sub> ale jejich koncentrace je nízká v poměru k množství CO<sub>2</sub> které je potřeba pufovat
  - bikarbonátový systém nemůže pufovat "sám sebe" u RA
- Chronická - renální kompenzace
  - ↑ retence HCO<sub>3</sub>, maximum za 3 až 4 dny
  - ↑ pCO<sub>2</sub> → ↑ pCO<sub>2</sub> v prox. a dist. tubulu → ↑ H<sup>+</sup> sekrece do lumen:
    - ↑ HCO<sub>3</sub> produkce (tj. plazma [HCO<sub>3</sub>] vzroste)
    - ↑ Na<sup>+</sup> reabsorpce výměnou za H<sup>+</sup>
    - ↑ NH<sub>4</sub><sup>+</sup> produkce a sekrece k "pufování" H<sup>+</sup> v tubulárním lumen, regenerace HCO<sub>3</sub>
- Efektivita kompenzatorní hyperventilací zpravidla omezena

## Resp. acidóza - korekce (tj. terapie)

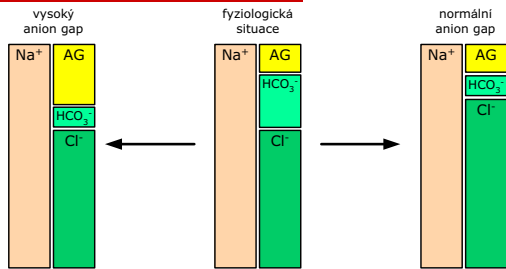
- pCO<sub>2</sub> se po obnovení dostatečné alveolární ventilace rychle normalizuje
  - léčba základné příčiny pokud možno
- rychlý pokles pCO<sub>2</sub> (zejm. u chron. RA) může vést k:
  - těžké hypotenzi
  - "post-hyperkapnické alkalóze"

## Metabolická acidóza

- ↓pH v důsledku ↓HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>
- patofyziologicky:
  - ↑ fixních [H<sup>+</sup>] = vysoký anion gap
  - absolutní ztráta nebo ↓ reabsorpce HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = normální anion gap

$$AG = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$$

## Metabolická acidóza – klasifikace



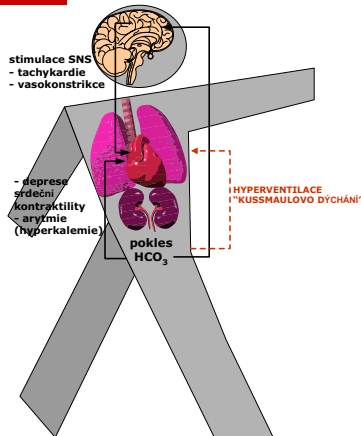
- ketoacidóza
- laktátová acidóza
- renální selhání
- toxiny
- renální tubulární acidóza
- ztráta  $\text{HCO}_3$  v GIT

## Etiologie metabolické acidózy

- Vysoký AG
  - 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)
  - renální
    - renální tubulární acidóza
  - GIT
    - průjem
    - enterostomie
    - drenáž pankreatické štávy nebo žluče
    - fistula tenk. střeva

## MA – metabolické důsledky

- respirační
  - hyperventilace
  - posun disociační křivky hemoglobinu
- kardiovaskulární
- další
  - zvýšená kostní resorpce (pouze u chronické acidózy)
  - únik  $\text{K}^+$  z buňek → hyperkalemie

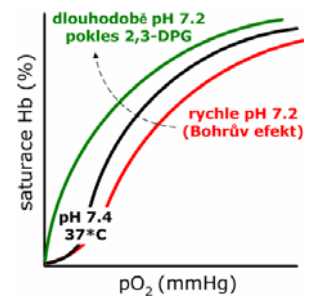


## Některé efekty MA jsou protichůdné

- kardiovaskulární systém
  - při  $\text{pH} > 7.2$  převažuje efekt stimulace SNS (katecholaminů)
  - při  $\text{pH} < 7.2$ 
    - přímý inhibiční vliv  $[\text{H}^+]$  na kontraktilitu
    - vasodilatační efekt  $[\text{H}^+]$

- disociační křivka Hb

- kalemie je výslednicí
  - $\text{K}^+/\text{H}^+$  výměny v rámci ABR
  - výše glomerulární filtrace
    - např. renální selhání
  - osmotické diurézy
    - např. ketoacidóza



## Běžné typy MA - ketoacidóza

- základní poruchy
  - zvýšená lipolýza v tukové tkáni – mobilizace MK
  - zvýšená produkce ketolátů z acetyl CoA (lipolýza TG) v játrech ( $\beta$ -hydroxybutyrát, acetoacetát, aceton)
    - jejich vzájemný poměr závisí na poměru  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$
- regulačně je to důsledek
  - ↓ inzulín/glukagon
  - ↑ katecholaminy, ↑ glukokortikoidy
- (1) Diabetická
  - hyperglykemie + precipitující faktory (stress, infekce)
    - lipolýza (inzulín, katecholaminy) – MK – dysregulace metabolismu MK v játrech (inzulín, glukagon) – oxidace MK – ↑ acetyl CoA – ketogeneze
  - klin. projevy jsou důsledkem hyperglykemie a ketoacidózy
- (2) Alkoholická
  - typicky chron. alkoholik několik dní po posledním excessu, hladovějící
    - metabolizace etanolu na acetaldehyd a acetyl spotřebává  $\text{NAD}^+$
    - inhibice glukoneogeneze, favorizuje ketogenezu
- (3) Hladovění

## Běžné typy MA - laktátová acidóza

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