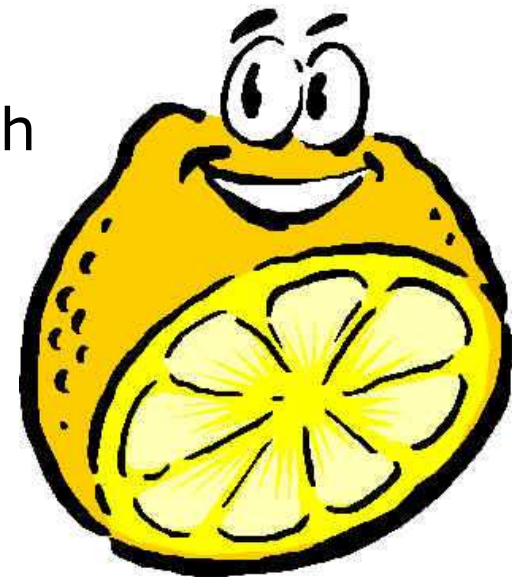


Acidobazická rovnováha

Základní fakta – opakování

Regulace A-B rovnováhy

Patofyziologie nejvýznamnějších poruch



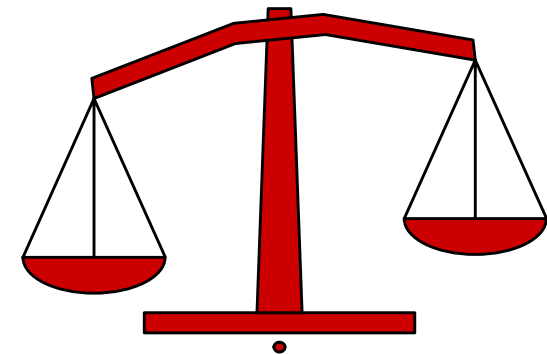
Kyseliny vs. báze

- definice: Bronsted-Lowry (1923)

Kyselina: H⁺ donor
Báze: H⁺ akceptor

- normální A:B poměr ~ 1:20

Henderson-Hasselbachova rovnice:
 $\text{pH} = 6.1 + \log\left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \text{ pCO}_2}\right)$



- 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 změny aktivity enzymů odpovídají až řádovým změnám koncentrace H^+ (Saccharomyces cerevisiae, S. Sørensen)

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

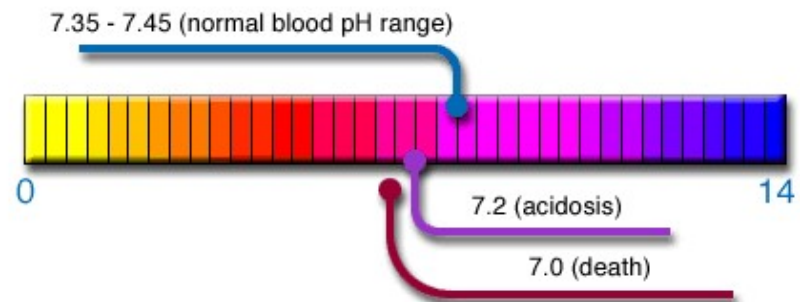
- pH je tedy nepřímým ukazatelem $[H^+]$
 - $pH\ 7 = 1 \times 10^{-7}$ (= 0.0000001) mmol/l

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

- $\uparrow[H^+]$ 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

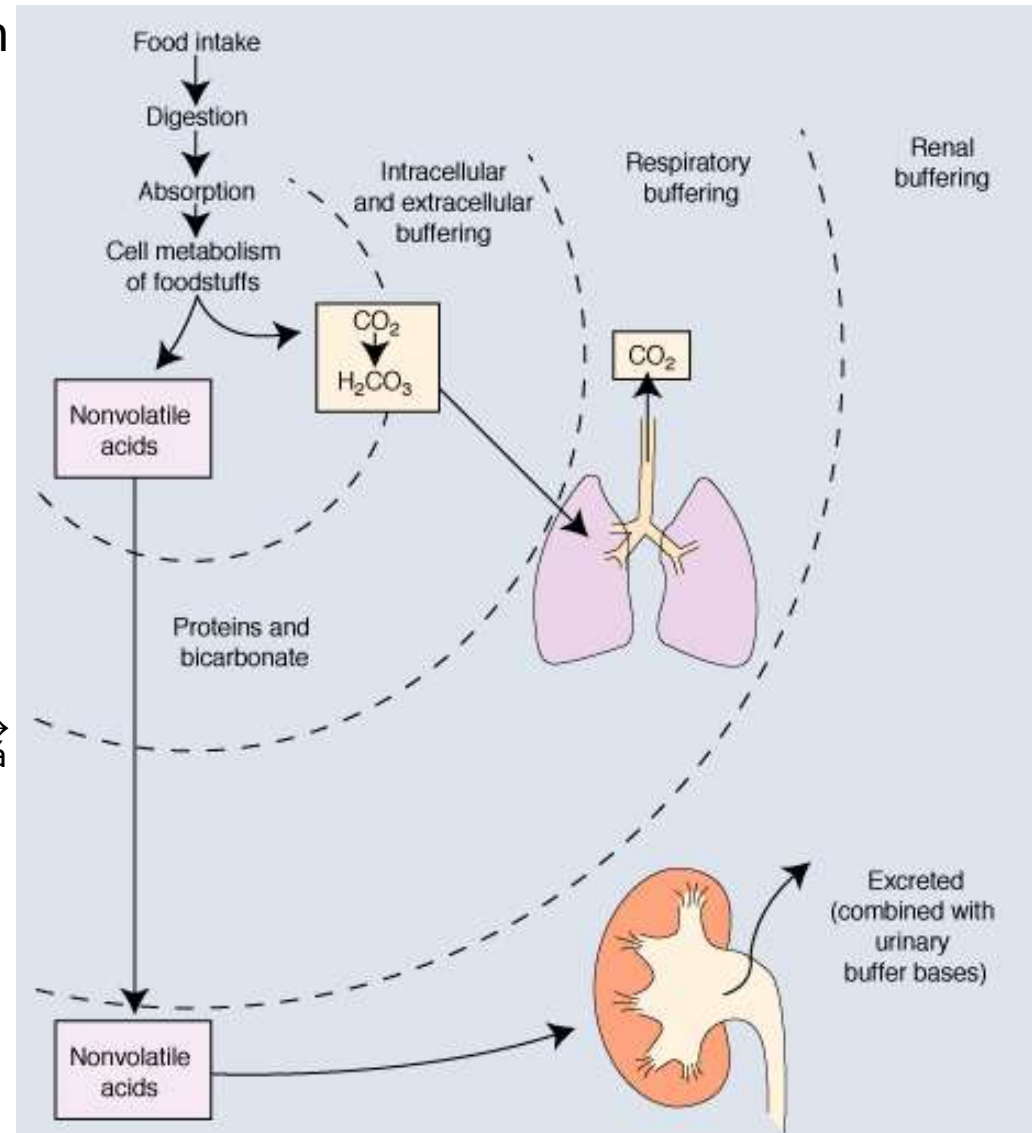
- intracelulární pH je udržováno zhruba **neutrální** (~6.8 při 37°C) protože toto je pH při kterém jsou intermediární metabolity ionizovány a zadrženy v buňce

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:
 - pufováním (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** (CO_2 resp. H_2CO_3)
 - intermediární metabolismus substrátů
 - $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$
 - **"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
 - intracel. a extracel. pufry
 - plíce - respirace (CO_2)
 - ledviny
 - reabsorpce HCO_3^-
 - exkrece H^+



METABOLISMUS
kontinuální produkce kyselin

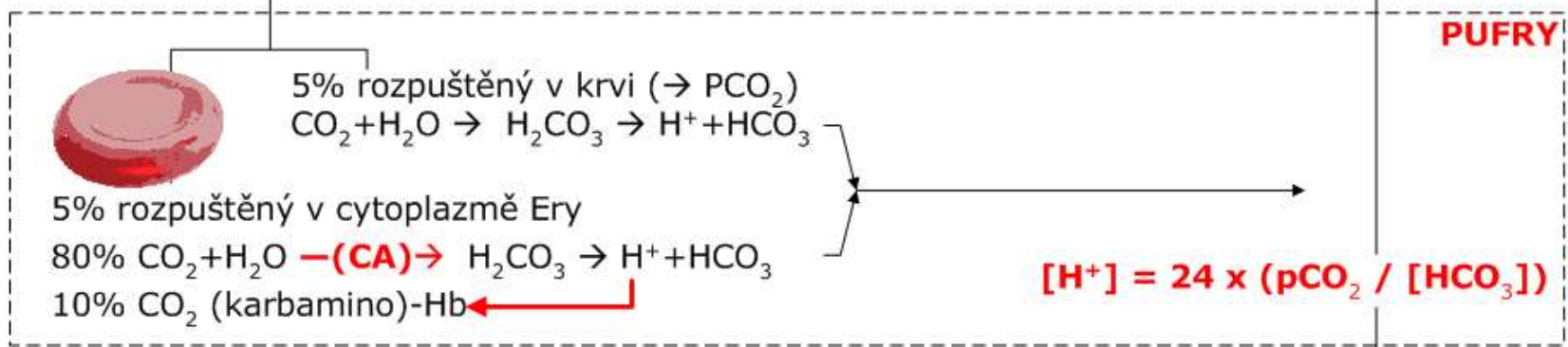
kompletní oxidace
glukózy a mastných kys.

anaerobní glykolýza, ketogeneze,
aminokyseliny, nukleotidy



"volatilní" kyseliny
CO₂ (resp. H₂CO₃)
12,000 - 24,000 mmol/den

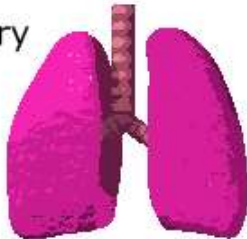
"fixní" kyseliny
**laktát, fosfát, sulfát, acetoacetát, b-
hydroxybutyrát, (resp. jejich kyseliny)**
70 - 100 mmol/den



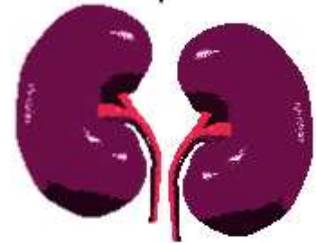
H⁺ EXKRECE

pCO₂ → centr. a perif. chemoreceptory
→ resp. centrum (medula obl.) →
resp. svaly

pCO₂ = V_{CO2} / V_A

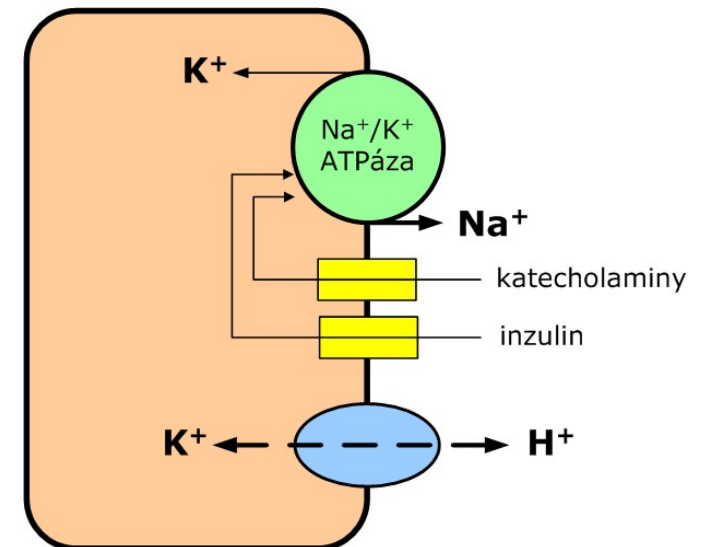
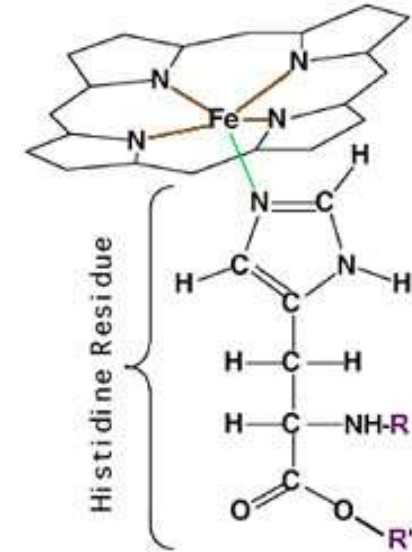


reabsorpce bikarbonátu
sekrece H⁺



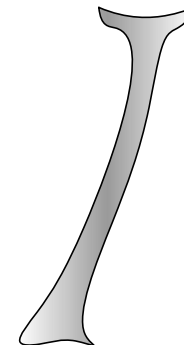
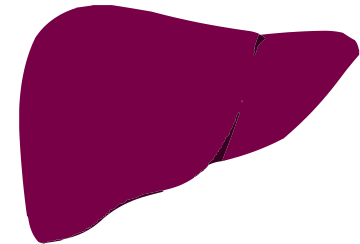
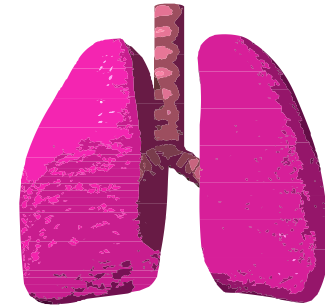
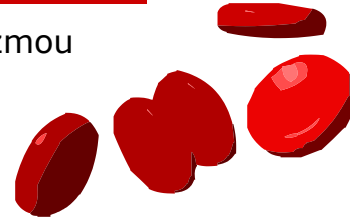
Pufry

- (1) proteiny (☞ amfoterní)
 - H^+ a CO_2 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
 - H_2CO_3 / HCO_3^-
 - ICT – zej. fosfátový
 - $H_3PO_4 / H_2PO_4^- + HPO_4^{2-}$
- (3) transcelulární výměna H^+/K^+
 - změny ABR ovlivňují i rovnováhu draslíku a naopak !!!
 - $\uparrow K^+ \sim \uparrow H^+$ v extracelulárním prostoru; $\downarrow K^+ \sim H^+$ do intracelulárního prostoru (cave kompenzace ledvinami)
 - hormonální ovlivnění !!!



Orgány zapojené v regulaci ABR

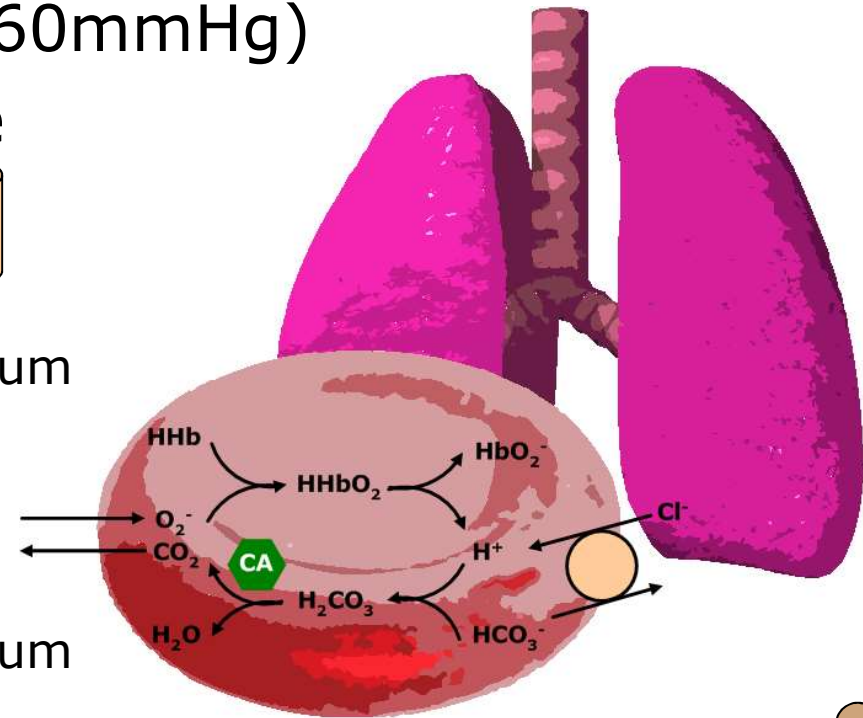
- Ery jsou co do parametrů ABR v rovnováze s plazmou
- vysoká pufrovací kapacita
 - hemoglobin – hlavní pufr pro CO₂
- exkrece CO₂ alveolární ventilací: minimálně 12,000 mmol/den
- respirační centrum reaguje citlivě (minuty), maximum kompenzace za 12 – 24 hod, pak pokles citlivosti
- reabsorpce filtrovaného bikarbonátu: 4,000 až 5,000 mmol/den
- exkrece fixních kyselin (aniont a příslušný H⁺): cca 100 mmol/den
- významná CO₂ produkce kompletní oxidací substrátů (20% celkové denní produkce)
- metabolismus amoniaku
 - přeměna NH₄⁺ na ureu spotřebovává HCO₃⁻
- produkce plazmatických proteinů
 - zejm. albumin (viz anion gap)
- kostní anorganická matrix = krystaly hydroxyapatitu [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]
 - příjem H⁺ výměnou za Ca²⁺, Na⁺ a K⁺
 - při dlouhodobé acidóze (např. urémie, RTA) uvolňování HCO₃⁻, CO₃⁻ a HPO₄²⁻
 - *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 ($<60\text{mmHg}$)
- změna alveolární ventilace
- poruchy
 - acidemie
 - → mozkové respirační centrum
 - → ↑ alveolární ventilace
 - → ↓ CO_2
 - alkalemie
 - → mozkové respirační centrum
 - → ↓ alveolární ventilace
 - → ↑ CO_2

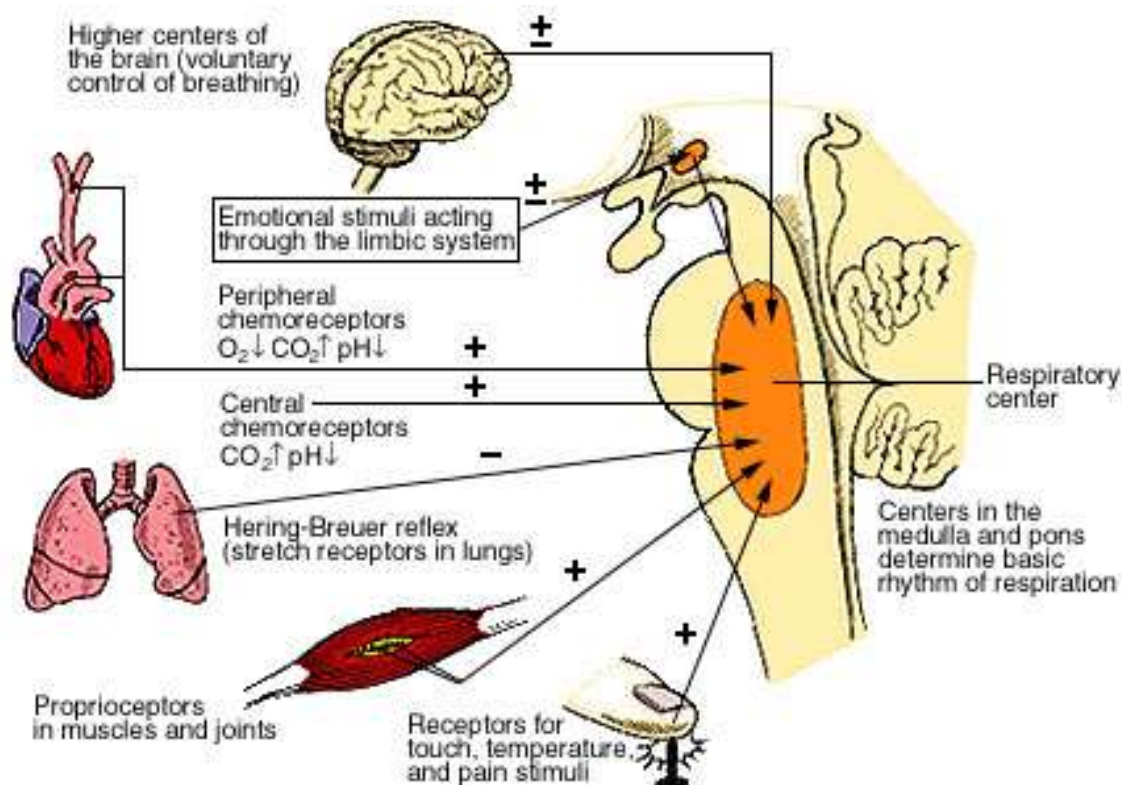
$$p_{\text{aCO}_2} = V_{\text{CO}_2} / V_{\text{a}}$$




Celkový CO_2 v krvi:

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

Respirační centrum

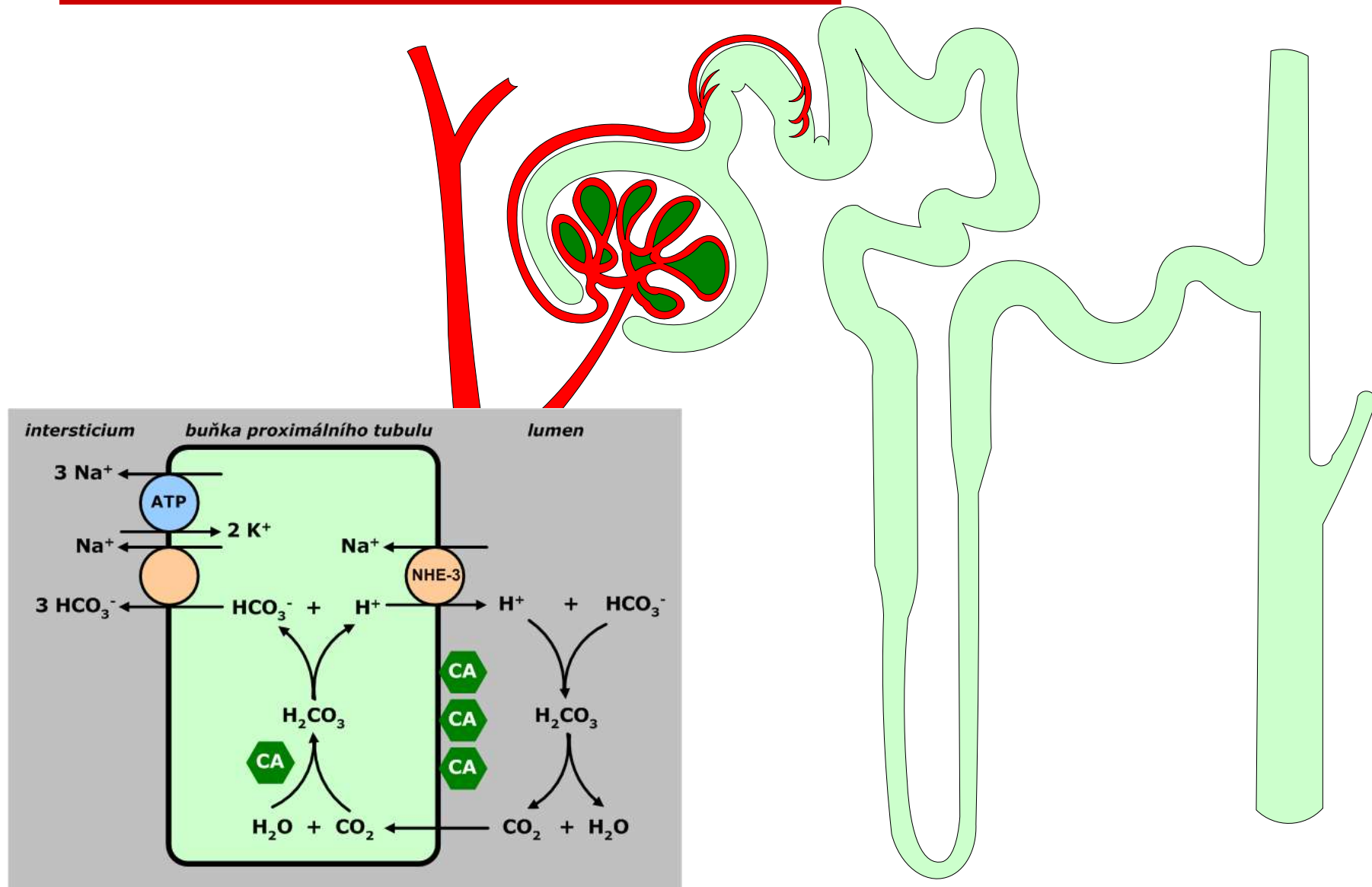


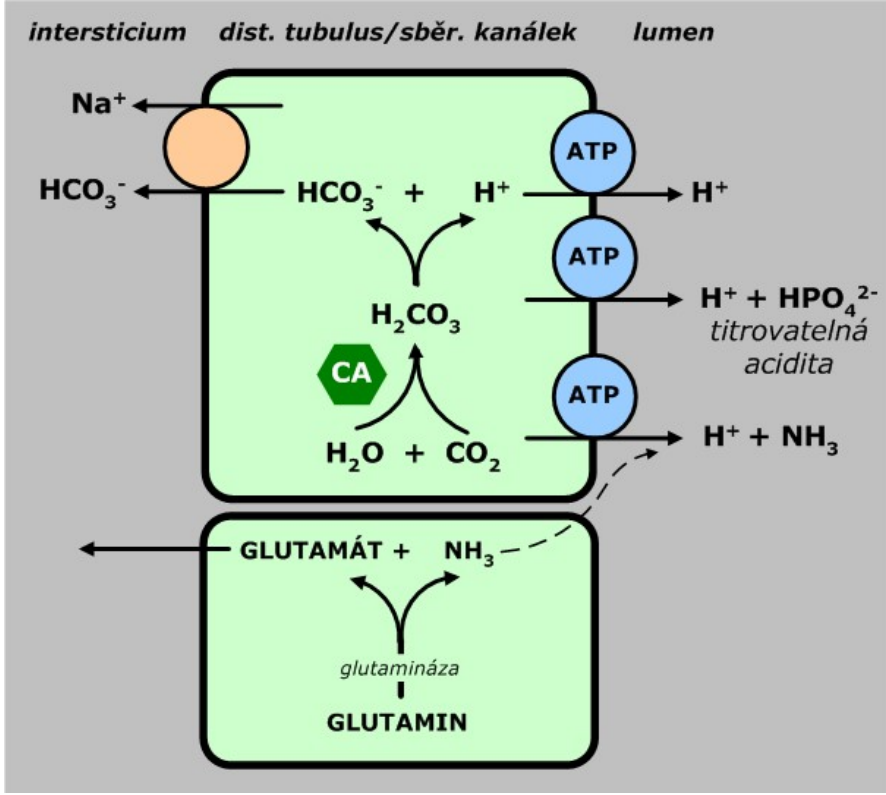
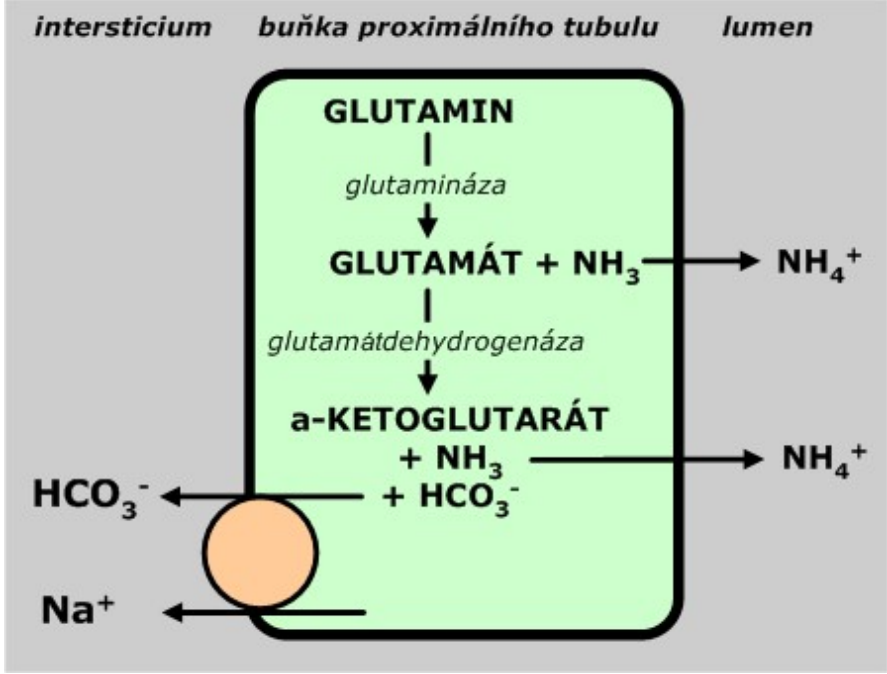
-  při déletrvající resp. acidóze ($\uparrow PaCO_2$) se citlivost dechového centra na $PaCO_2$ snižuje a primárně reaguje na PaO_2 . Podání kyslíku (léčebné) může proto někdy vést k prohloubení resp. acidózy nebo až respirační zástavě !!!

Regulace ledvinami – H^+ & HCO_3^-

- proximální tubulární mechanizmy:
 - reabsorpce filtrovaného HCO_3^-
 - karboanhydráza
 - NHE-3 výměník (reabsorpce HCO_3^- spojena s reabsorpcí 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 mechanizmy:
 - “čistá” exkrece H^+
 - normálně 70mmol/den
 - max. 700mmol/den
 - společně s proximálním tubulem se může exkrece H^+ zvýšit 1000x!!! (\downarrow pH moči 4.5)
 - reakce s HPO_4^{2-} - \uparrow “titrovatelné” acidity (TA)
 - obohacení lumenální tekutiny o NH_4^+
 - reabsorpce zbývajícího HCO_3^-
-

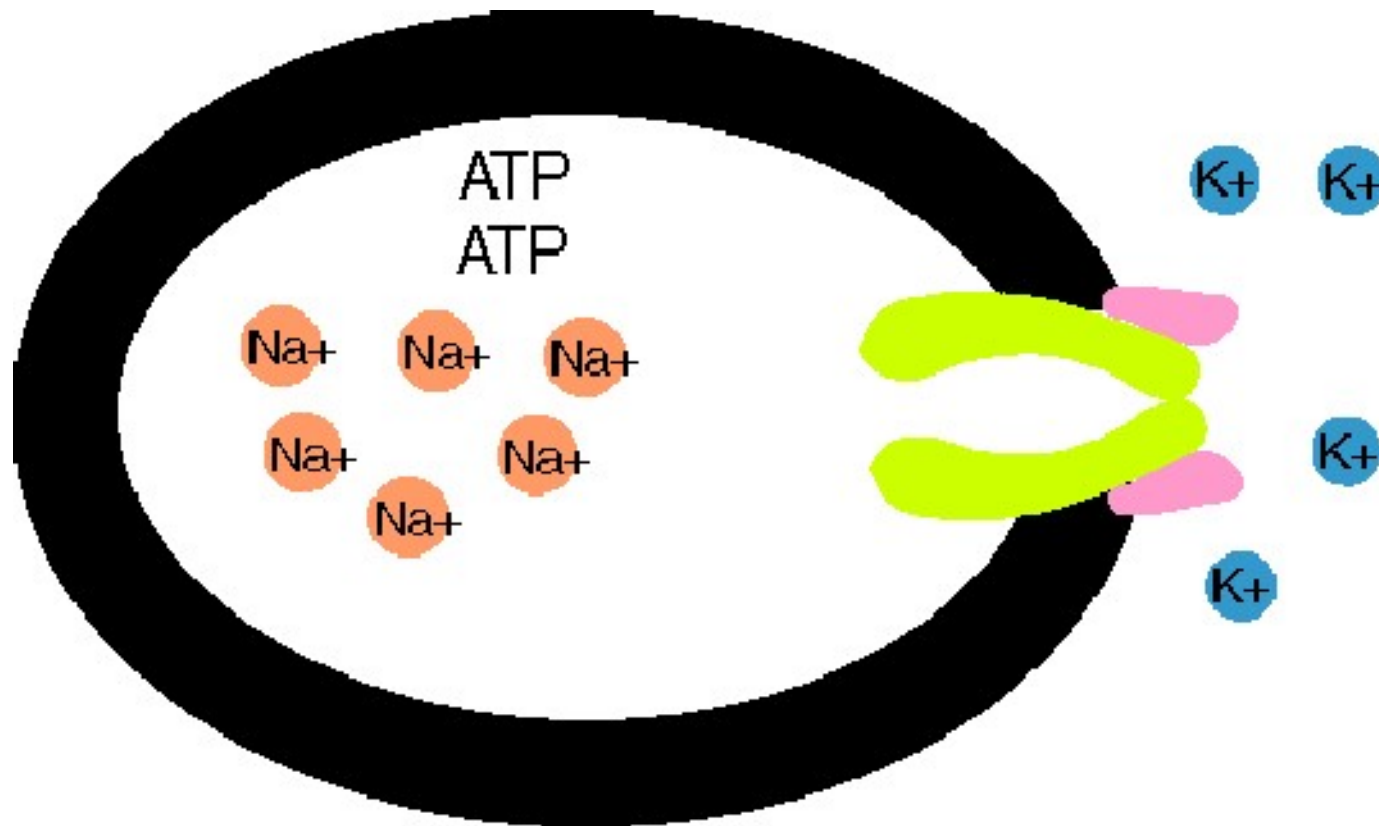
Regulace ABR v úsecích nefronu





Na⁺/K⁺ ATP-áza

- elektrogenní (poměr 3 Na⁺ :2 K⁺)
- energie pro sekundárně-aktivní transporty 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	
pCO₂ (mmHg/kPa)	40 / 5.3	35 - 45 / 5.1 - 5.5	41 - 51
HCO₃⁻ (mmol/l)	25	22 - 26	24 - 28
BE	±2		
AG (mEq/l)	12	10 - 14	
Hb saturace (%)	95	80 - 95	70 - 75
pO₂ (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) – HCO_3^- ↑ nebo ↓
 - = množství fixní kyseliny nebo báze, která musí být přidána do vzorku krve aby bylo dosaženo pH 7.4
 - AG (anion gap) ~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

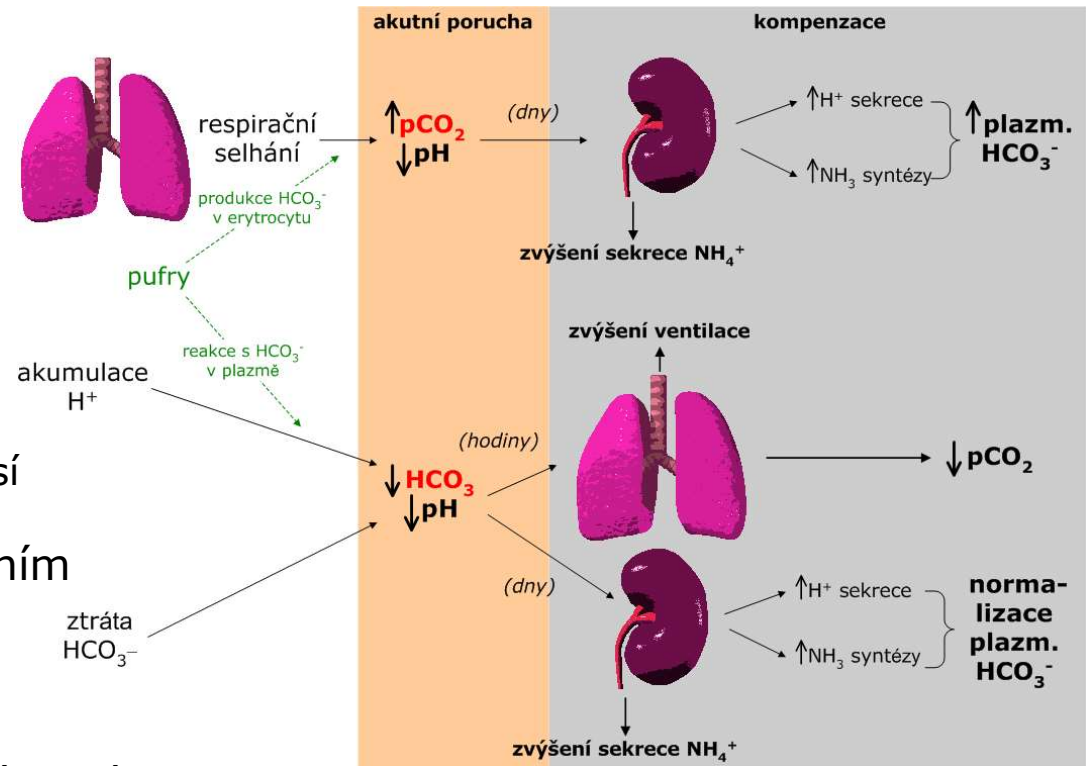
- **acidóza** (resp. acidemie) vs. **alkalóza** (resp. alkalemie)
 - poruchy jsou definovány podle jejich efektu na pH ECT před tím než s uplatní sekundární kompenzační faktory

acidemie: arteriální pH < 7.36 (i.e. $[H^+] > 44$ nM)
alkalemie: arteriální pH > 7.44 (i.e. $[H^+] < 36$ nM)

- **etiologie** – izolované vs. smíšené A-B poruchy
 - **respirační** acidóza nebo alkalóza
 - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny **pCO₂**
 - **non-respirační (metabolická)** acidóza nebo alkalóza
 - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny **[HCO₃⁻]**
 - 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)

- ↓**pH** v důsledku ↑**PaCO₂** (>40 mmHg = hyperkapnie)
 - akutní (↓pH)
 - chronická (↓pH nebo normální pH)
 - renální kompenzace – retence HCO₃⁻ a zvýš. exkrece H⁺ (3 - 4 dny)
- příčiny:
 - (1) pokles alveolární ventilace - **naprostá většina případů**
 - porucha se může vyskytnout na jakékoliv úrovni kontrolního mechanismu respirace
 - stupeň hypoxémie koresponduje s mírou alveolární hypoventilace
 - zvýšení %O₂ ve vdechovaném vzduchu upraví pouze "čistou hypoventilaci"
!!!
 - (2) zvýš. koncentrace CO₂ ve vdechovaném vzduchu
 - opak. vdechování vydechovaného vzduchu obsahujícího CO₂
 - více CO₂ ve vdechovaném vzduchu
 - insuflace CO₂ do dutin (např. laparoskopické výkony)
 - (3) zvýšená produkce CO₂ u hyperkatabolických stavů
 - např. maligní hypertermie, sepse, popáleniny

$$paCO_2 = VCO_2 / VA$$

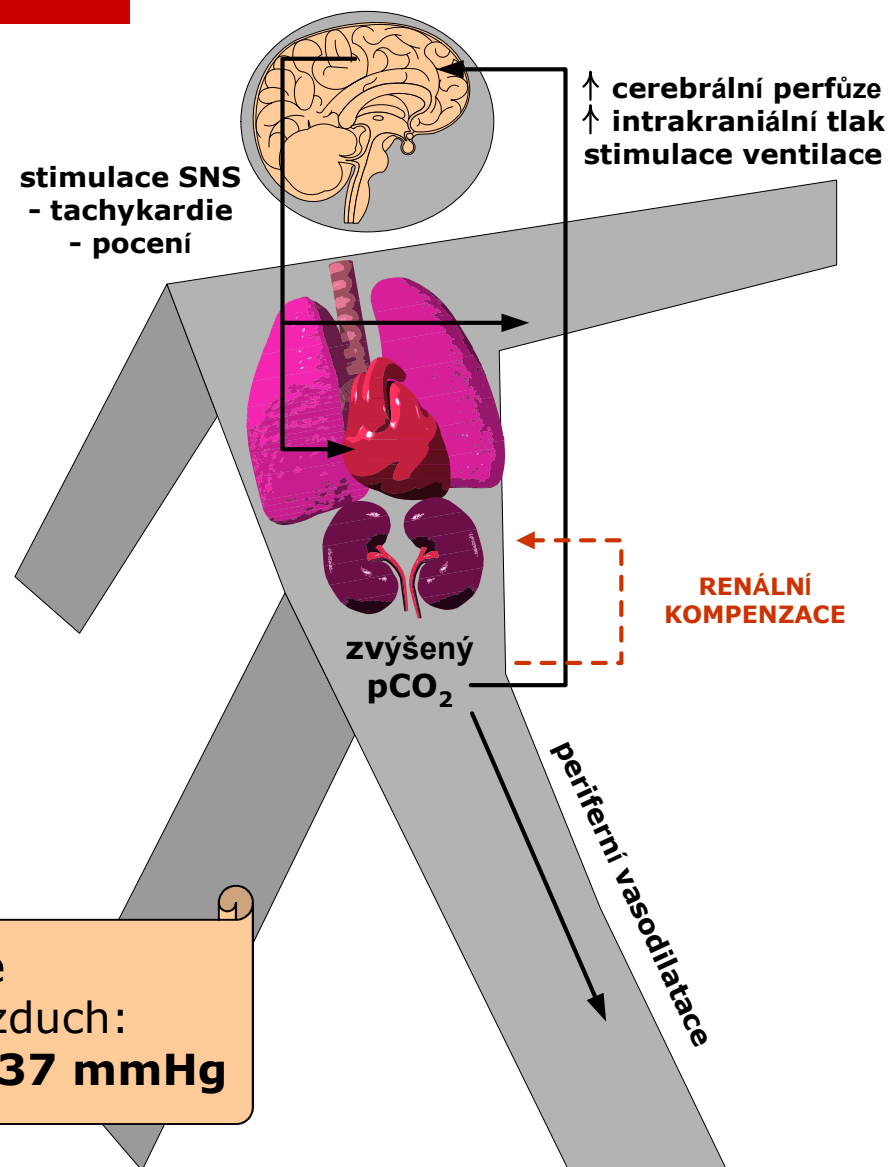
vzrůst arteriálního pCO₂ je normálně velmi silným stimulem ventilace takže respirační acidóza se v případě, že regulace není porušena, rychle upraví kompenzatorní hyperventilací

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
 - nervové a muskulární poruchy
 - Guillain-Barre syndrom
 - myasthenia gravis
 - myorelaxanci
 - toxiny (organofosfáty, hadí jed)
 - myopatie
 - plicní onemocnění a hrudní defekty
 - akutní COPD
 - trauma hrudníku - kontuze, hemothorax
 - pneumothorax
 - diafragmatická paralýza
 - plicní edém
 - adult respiratory distress syndrome
 - restriční choroba plic
 - aspirace
 - 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 dýchajícího 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 CO_2 ale jejich koncentrace je nízká v poměru k množství CO_2 které je potřeba pufrovat
 - bikarbonátový systém nemůže pufrovat “sám sebe” u RA
 - efektivita kompenzatorní hyperventilace zpravidla omezena
- chronická kompenzace - renální
 - \uparrow retence HCO_3^- , maximum za 3 až 4 dny
 - \uparrow $\text{paCO}_2 \rightarrow \uparrow \text{pCO}_2$ v prox. a dist. tubulu $\rightarrow \uparrow \text{H}^+$ sekrece do lumen:
 - \uparrow HCO_3^- produkce (tj. plazma $[\text{HCO}_3^-]$ vzroste)
 - \uparrow Na^+ reabsorpce výměnou za H^+
 - \uparrow NH_4^+ produkce a sekrece k “pufrování” H^+ v tubulárním lumen, regenerace HCO_3^-
- korekce - pCO_2 se po obnovení dostatečné alveolární ventilace rychle normalizuje
 - léčba základné příčiny pokud možno
 - mechanická podpora ventilace
 - rychlý pokles pCO_2 (zejm. u chron. RA) může vést k:
 - těžké hypotenzi
 - “post-hyperkapnické” alkalóze

Respirační alkalóza (RAL)

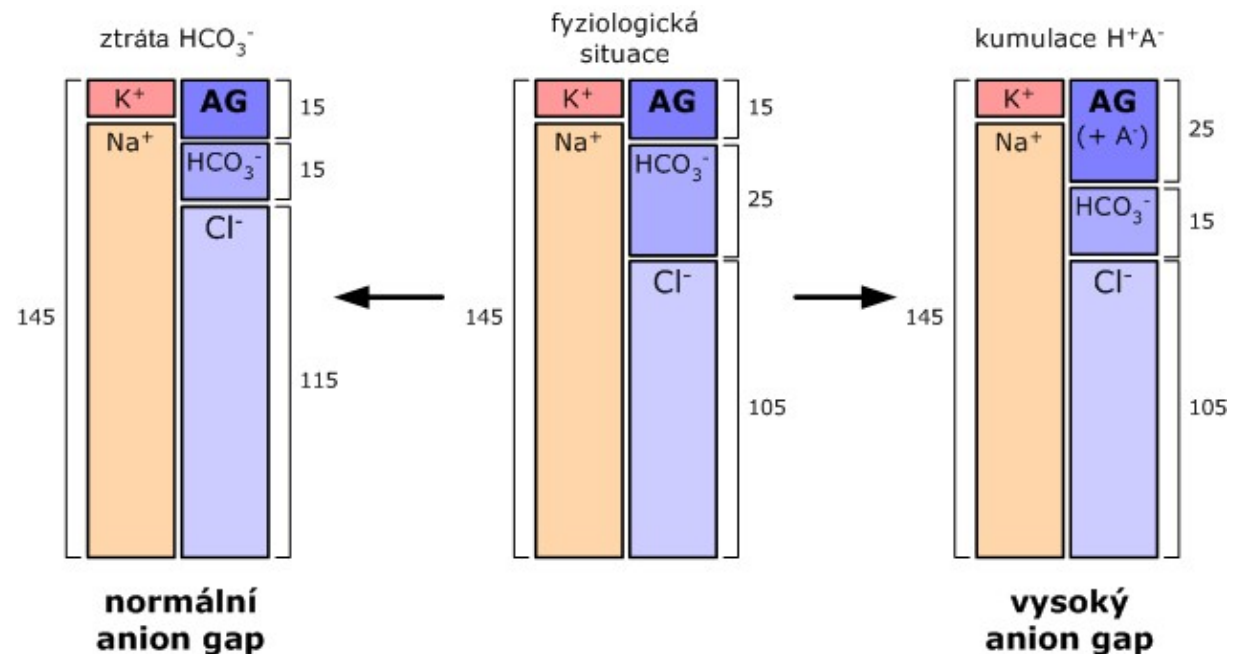
- jakákoliv příčina hyperventilace vede k poklesu $p\text{CO}_2$, $\uparrow\text{pH}$ a tím k RAL
 - příčiny
 - stimulace perif. chemoreceptorů
 - hypoxie (anemie, vysoký nadm. výška, srd. selhání, cyanotická srd. vada, ...)
 - stimulace plicních receptorů
 - restr. choroby plic [pneumonie, embolie, fibróza, edém]
 - hyperstimulace dechového centra
 - léky (salicyláty), theofylin, ...
 - těhotenství (progesteron)
 - sepse
 - jaterní insuficience (toxiny)
 - intrakraniální hypertenze
 - encefalitida
 - mozk. nádory
 - psychogenní – hysterie, anxieta, bolest
 - kompenzace
 - pufry (zejm. intracelulární proteiny = uvolnění H^+)
 - pokles renální exkrece H^+ a reabsorpce HCO_3^-
 - pokles NH_4^+ produkce a sekrece
 - komplikace
 - uvolněním H^+ z vazby na plazm. proteiny se mění jejich vazebná kapacita pro jiné kationty, např. $\text{Ca}^{2+} \rightarrow$ pokles koncentrace ionizovaného Ca^{2+} v plazmě \rightarrow pokles prahu dráždivosti (Na/Ca výměník vs. prahový potenciál) \rightarrow parestezie
-

Metabolická (nerespirační) acidóza (MAC)

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

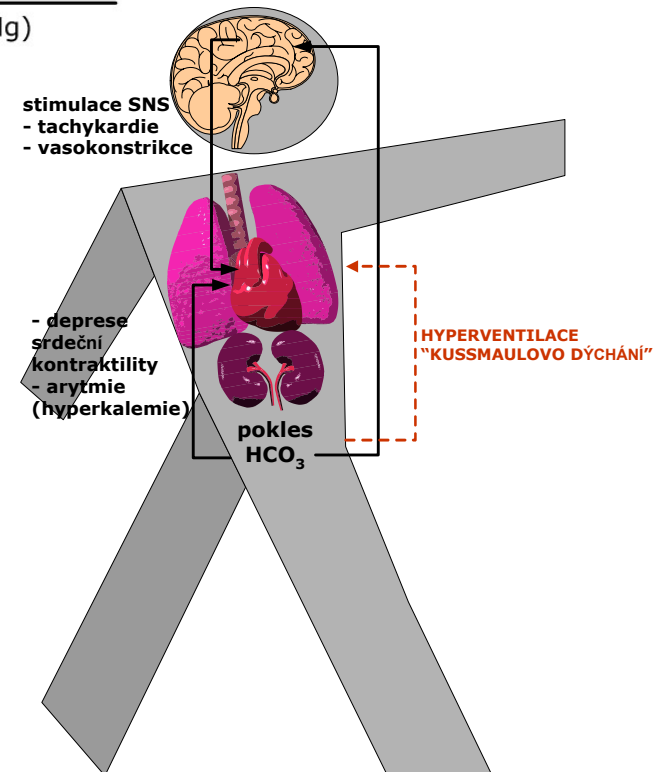
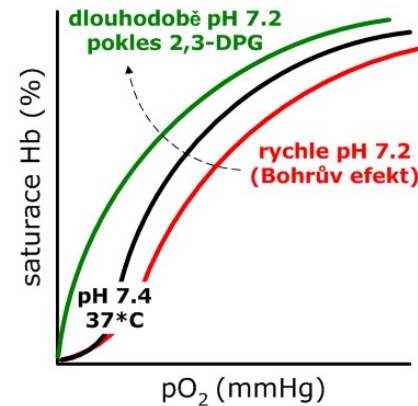
$$AG = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] - [HCO_3^-]) = 12-15$$

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



MAC – metabolické důsledky

- 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)



MAC – kompenzace

- respirační
 - hyperventilace (Kussmaulovo dýchání)
 - renální – max. acidifikace moči (pH~4.5)
 - kompletní reabsorpce bikarbonátu
 - max. sekrece 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
 - salyciláty
 - 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

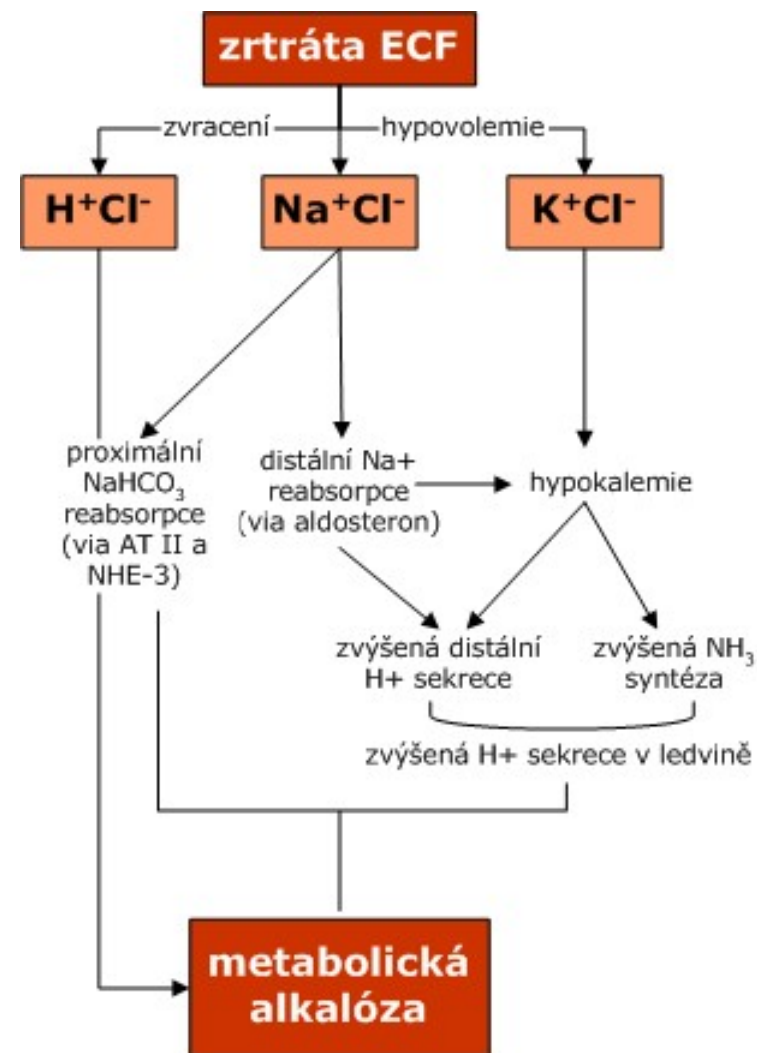
- základní poruchy
 - zvýšená lipolýza v tukové tkáni – mobilizace MK
 - zvýšená produkce ketolátů z acetyl CoA (lipolýza TG) v játrech (β -hydroxybutyrát, acetoacetát,)
 - jejich vzájemný poměr závisí na poměru NADH/NAD⁺
 - regulačně je to důsledek
 - ↓ inzulín/glukagon
 - ↑ katecholaminy, ↑ glukokortikoidy
 - (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 excesu, hladovějící
 - metabolizace etanolu na acetaldehyd a acetát 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 metabolizace laktátu
 - typ A = hypoxická
 - šok (hypovolemický, distribuční, kardiogenní), hypotenze, anemie, srd. selhání, jaterní selhání, malignity, ... **nejčastěji kombinace !!!**
 - typ B = inhibice kompl. metabolismu
 - nejč. léky – biguanidy (inhibice ox. fosforylace v mitochondriích)
-

Metabolická alkalóza (MAL)

- \uparrow pH v důsledku \uparrow HCO₃⁻
- patofyziologicky - klasifikace podle toho, jak je změněn cirkulující volum:
 - (A) hypovolemická MAL
 - v důsledku ztráty kyselé ECF – typicky prolongované zvracení či odsávání žal. šťávy
 - nadužívání diuretik (mimo acetazolamid a K-šetřící)
 - kompenzatorní retence Na v ledvině (aldosteron) je provázena renální exkrecí H⁺
 - kongenit. hypochloremie
 - některé průjmy (sekreční – Cl ztráty)
 - diabetes insipidus
 - Barterův syndrom



Metabolická alkalóza

- (B) normo-/hypervolemická MAL
 - posthyperkapnická
 - zvýš. přísun bází (antacida / NaHCO_3 , CaCO_3)
 - primární hyperaldosteronismus
 - sekundární hyperaldosteronismus (např. renovask. hypertenze)
 - Cushingův syndrom
 - jaterní selhání (terciární hyperaldosteronismus)
 - kombinováno s RAL v důsledku stimulace resp. centra metabolismy
 - kompenzace
 - pufry
 - retence pCO_2 poklesem stimulace resp. centra
 - ale omezená kompenzace, protože při $\sim \text{pCO}_2=55\text{mmHg}$ 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
-



FFFFT!

CARBON DIOXIDE
EMISSION
CONTROL
AUTHORITY

"SUPER-STICK"
MASKING
TAPE

NICK