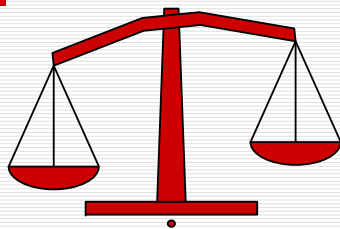


Acidobazická rovnováha a její poruchy



- Shrnutí základních údajů
- 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

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

pH

- pH je nepřímým ukazatelem [H⁺]

$$\text{pH} = -\log_{10} [\text{H}^+]$$

☛ CAVE! Hydrogenové ionty (tj. protony) neexistují v roztoku volně ale jsou vázány s okolními molekulami vody vodíkovými vazbami (H₃O⁺)

- ↑[H⁺] 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⁺] v nmol/l, [K⁺, Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻] 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

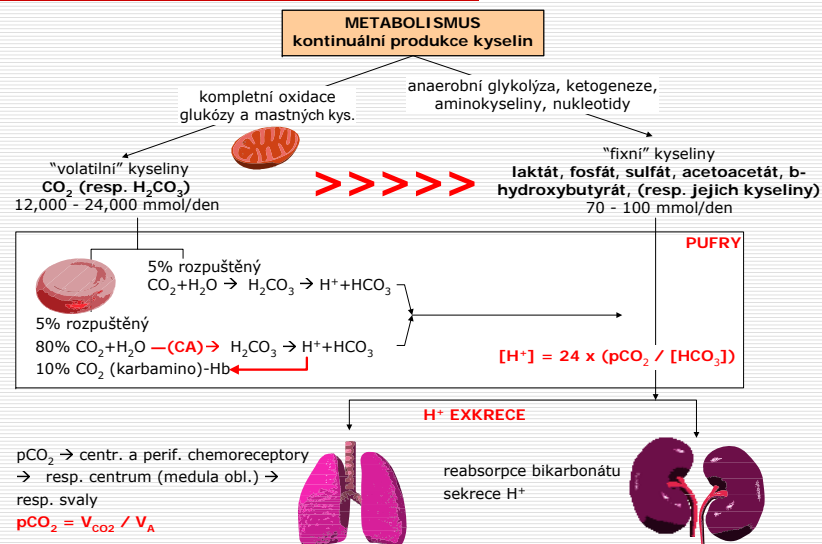
- intracelulární pH je udržováno zhruba **neutrální** (~6.8 při 37°C) protože toto je pH při kterém jsou intermediární metabolity ionizovány a zadrženy v buňce

$$pN \rightarrow [H^+] = [OH^-]$$

pN=7.0 při 25°C pro čistou H₂O
pN=6.8 při 37°C intracelulárně

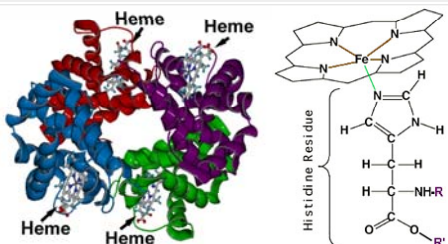
- extracelulární pH je vyšší o cca 0.5 až 0.6 pH jednotek, což reprezentuje zhruba **4-násobný gradient** usnadňující přestup H⁺ z buňky
 - stabilita intracelulární [H⁺] je zásadní pro metabolismus
 - stabilní intracelulární pH je udržováno:
 - pufováním (chemické, metabolické, sekvestrace v organelách)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

pH je neustále "narušováno" metabolismem



Pufry

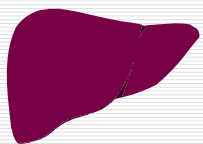
- extracelulární
 - kys. uhličitá / bikarbonát (H₂CO₃ / HCO₃⁻)
 - intracelulární
 - proteiny
 - kys. fosforečná / (di)hydrogenfosfát (H₃PO₄ / H₂PO₄⁻ + HPO₄²⁻)
- Henderson-Hasselbachova rovnice:
pH = 6.1 + log([HCO₃⁻] / 0.03 pCO₂)
- hemoglobin



Orgány zapojené v regulaci ABR

- v rovnováze s plazmou
- vysoká pufovací kapacita
 - hemoglobin - hlavní pufr pro CO₂
- exkrece CO₂ alveolární ventilací: minimálně 12,000 mmol/den
- reabsorpce filtrovaného bikarbonátu: 4,000 až 5,000 mmol/den
- exkrece fixních kyselin (aniont a příslušný H⁺): cca 100 mmol/den

Orgány zapojené v regulaci ABR



- CO₂ produkce kompletní oxidací substrátů
 - 20% celkové denní produkce
- metabolismus organických kyselin
 - laktát, ketony a aminokyseliny
- metabolismus amoniaku
 - přeměna NH₄⁺ na ureu spotřebovává HCO₃⁻
- produkce plazmatických proteinů
 - zejm. albumin (viz anion gap)

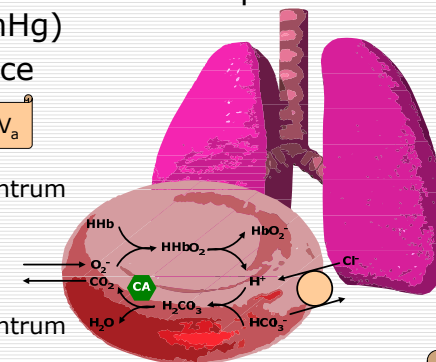


- kostní anorganická matrix = krystaly hydroxyapatitu (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂)
 - příjem H⁺ výměnou za Ca²⁺, Na⁺ a K⁺
 - při dlouhodobé acidóze (např. urémie, RTA) uvolňování HCO₃⁻, CO₃²⁻ a HPO₄²⁻
 - ➔ resorpce kosti ale součást patogeneze poruchy, ne kompenzační mechanismus ABR!!!

Regulace resp. systémem - CO₂

- změny ve stimulaci respiračního centra pomocí pCO₂, H⁺ (a pO₂ < 60mmHg)
- změna alveolární ventilace
- poruchy
 - acidemie
 - → mozkové respirační centrum
 - → ↑ alveolární ventilace
 - → ↓ CO₂
 - alkalemie
 - → mozkové respirační centrum
 - → ↓ alveolární ventilace
 - → ↑ CO₂

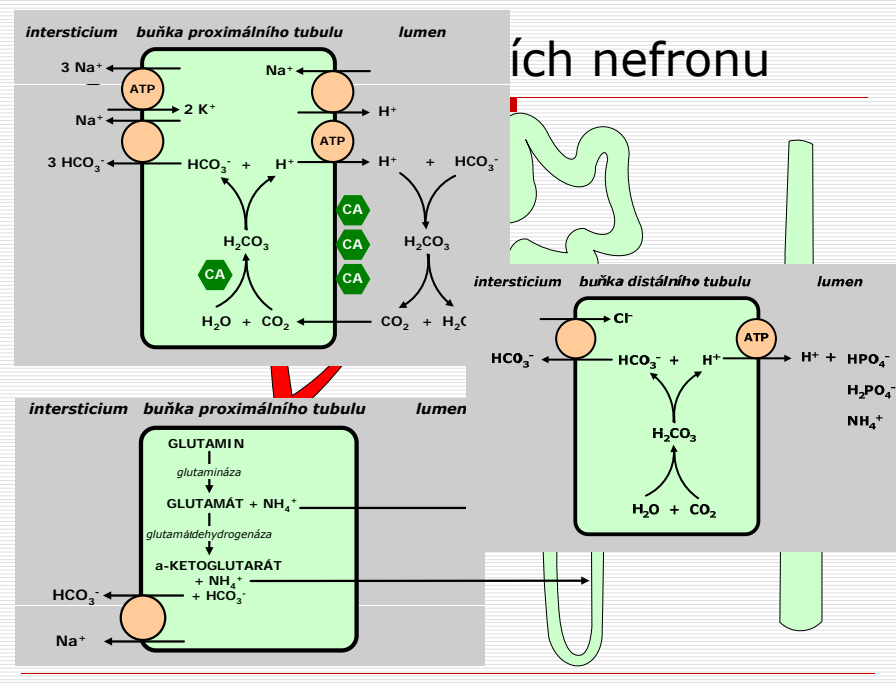
$$p_{aCO_2} = V_{CO_2} / V_a$$



Celkové CO₂:
 = [HCO₃⁻] + [H₂CO₃]
 + [karbamino CO₂]
 + [rozpuštěný CO₂]

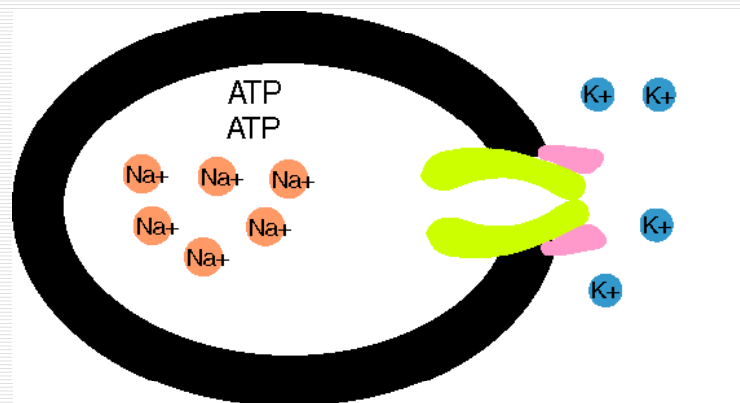
Regulace ledvinami - H⁺ & HCO₃⁻

- proximální tubulární mechanismy:
 - reabsorpce filtrovaného HCO₃⁻
 - produkce NH₄⁺
 - z glutaminu v prox. tubulu za současné tvorby HCO₃⁻
 - většina recykluje v dřeni ledviny
 - pokud odvedeno krví zpět do oběhu, metabolizace v játrech za vzniku močovin
- 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 lumen tekutiny o NH₄⁺
 - reabsorpce zbývajících HCO₃⁻



Na⁺/K⁺ ATP-áza

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



Hodnocení A-B rovnováhy

	Arteriální krev (interval)		Smíšená žilní krev (interval)	
pH	7.40	7.35 - 7.45	pH	7.33 - 7.43
[H⁺]	40 nmol/l	36 - 44		
paCO₂	40 mmHg 5.3kPa	35 - 45 5.1 - 5.5	pCO₂	41 - 51
[HCO₃⁻]	25 mmol/l	22 - 26	[HCO₃⁻]	24 - 28
BE	±2		BE	
AG	12 mEq/l	10 - 14		
Saturace Hb	95 %	80 - 95	Saturace Hb	70 - 75
pO₂	95 mmHg	80 - 95	pO₂	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

Acidemie: arteriální pH < 7.36 (i.e. [H⁺] > 44 nM)
Alkalemie: arteriální pH > 7.44 (i.e. [H⁺] < 36 nM)

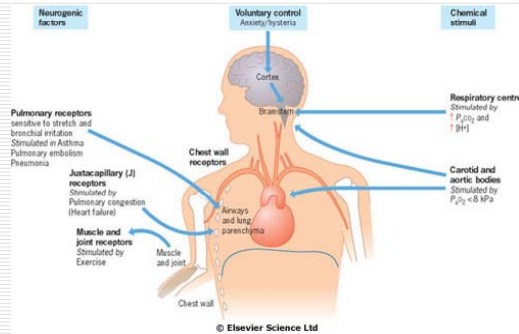
- Primární porucha → pufry (= kompenzace)
→ regulační orgány (= korekce)

Příčiny

- **Respirační**
 - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny **pCO₂**
 - acidóza
 - alkalóza
 - pufrování
 - především intracelulární proteiny
 - kompenzace
 - hyperventilace
 - ☛ zpravidla omezená, byla příčinou poruchy
 - korekce
 - renální
- **Metabolické**
 - abnormální proces vedoucí ke změně pH v důsledku primární změny **[HCO₃⁻]**
 - acidóza
 - alkalóza
 - pufrování
 - především bikarbonátový systém
 - kompenzace a korekce
 - hyperventilace
 - renální

Řízení dýchání

- ventilace je řízena kombinací neurogenních a chemických faktorů
 - nejsilnějším stimulujícím faktorem pro ventilaci je nárůst PaCO_2 , který zvyšuje $[\text{H}^+]$ v cerebrospinálním moku (**centrální chemoreceptory**)
 - senzitivita na tuto stimulaci může být oslabena u některých plicních nemocí
 - při nárůstu $[\text{H}^+]$ u metabolických acidóz se zvýší ventilace a poklesne PaCO_2 jako kompenzační mechanismus (tzv. hluboké Kussmaulovo dýchání)
 - hypoxemie (**periferní chemoreceptory** - glomus caroticum a aortální tělíška) je řídicím stimulem až při výrazném poklesu PaO_2
 - <7.3 kPa (55 mmHg)



Respirační acidóza

- $\downarrow \text{pH}$ v důsledku $\uparrow \text{PaCO}_2 > 40$ mmHg = hyperkapnie
 - akutní ($\downarrow \text{pH}$)
 - chronická ($\downarrow \text{pH}$ nebo normální pH)
 - renální kompenzace – retence HCO_3^- (3 - 4 dny)
- příčiny:
 - pokles alveolární ventilace
 - ostatní mnohem méně obvyklé příčiny
 - zvýš. koncentrace CO_2 ve vdechovaném vzduchu
 - zvýšená produkce CO_2

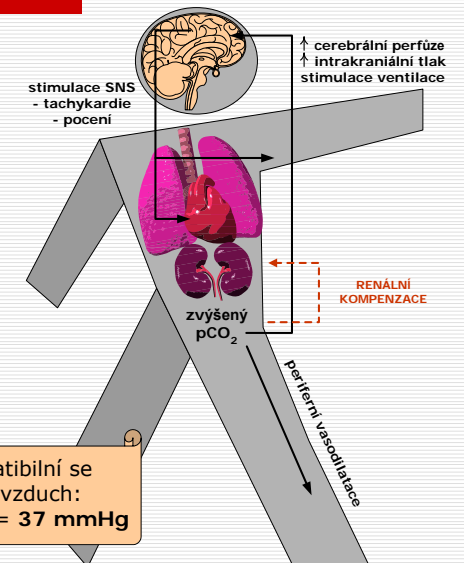
$$\text{PaCO}_2 = \text{VCO}_2 / \text{VA}$$

Nedostatečná alveolární ventilace

- Centrální (CNS) příčiny
 - útlum dechového centra léky, při úrazech hlavy, mozkové mrtvici, nádorech mozku
 - hypoventilace při obesitě (Pickwickův syndrom)
 - úraz páteře
 - poliomyelitida
 - tetanus
 - srdeční zástava s mozkovou hypoxií
- Plicní onemocnění a hrudní defekty
 - obstrukční i restriktivní choroby plic
 - trauma hrudníku, pneumothorax
 - plicní edém
 - polknutí tekutiny nebo cizího tělesa
- Nemoci dýchacích cest
 - laryngospasmus
 - bronchospasmus / astma
- Nervové a svalové poruchy
 - autoimunitní (Guillain-Barre syndrom)
 - myasthenia gravis
 - myorelaxancia
 - toxiny (organofosfáty, hadí jed)
 - myopatie
- Zevní faktory
 - nedostatečná mechanická ventilace

Metabolické důsledky hyperkapnie

- CO_2 pohotově proniká plazm. membránou
 - útlum intracelulárního metabolismu
- extrémně vysoká hyperkapnie:
 - anestetický efekt ($\text{pCO}_2 > 100$ mmHg)
- příznaky z hypoxemie



Arteriální $\text{pCO}_2 > 90$ mmHg není kompatibilní se životem u pacienta dýchajícího okolní vzduch:
 $\text{pAO}_2 = [0.21 \times (760 - 47)] - 90/0.8 = 37$ mmHg

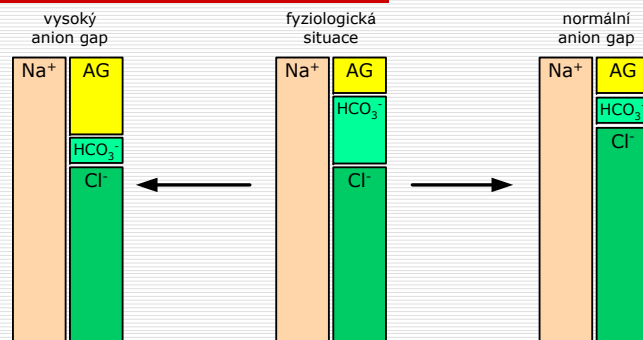
Respirační acidóza - kompenzace

- Akutní – 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 hyperventilací zpravidla omezena
 - porucha ventilace byla příčinou stavu !!!
- Chronická - renální kompenzace
 - \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^-

Metabolická acidóza

- $\downarrow \text{pH}$ v důsledku $\downarrow \text{HCO}_3^-$
 - patofyziologicky:
 - \uparrow fixních $[\text{H}^+]$ = vysoký anion gap
 - absolutní ztráta nebo \downarrow reabsorpce HCO_3^- = normální anion gap
- $$\text{AG} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$$
- anion gap (AG) = koncentrace všech běžně neměřených aniontů v plazmě
 - zjem. negativně nabitě proteiny (~10% plazmatických aniontů)
 - další anionsty (např. laktát, acetoacetát, sulfát)

Metabolická acidóza – klasifikace



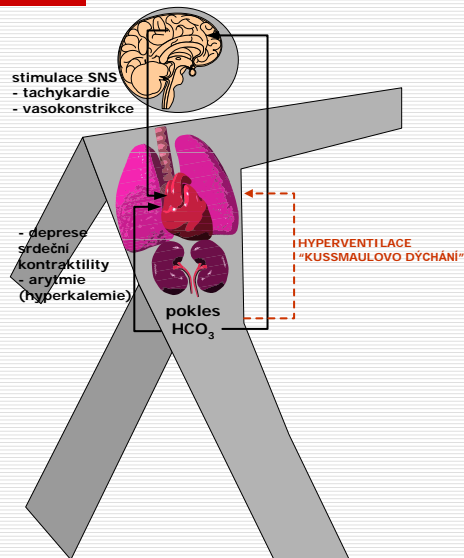
- ketoacidóza
- laktátová acidóza
- renální selhání
- toxiny
- renální tubulární acidóza
- ztráta HCO_3^- v GIT

Etiologie metabolické acidózy (MA)

- 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 šťávy nebo žluče
 - fistula tenk. střeva

MA – metabolické důsledky

- respirační
 - hyperventilace (Kusmaulovo dýchání)
 - posun disociační křivky hemoglobinu
- kardiovaskulární
- další
 - zvýšená kostní resorpce (pouze u chronické acidózy)
 - únik K^+ z buněk → hyperkalemie (relativní)



Běžné typy MA - 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 excessu, hladovějí
 - ☛ metabolizace etanolu na acetaldehyd a acétát spotřebovává 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 pro laktát (~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 metabolismu 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)

- ↑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-šetřící)
 - 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
 - posthypertenzivní
 - zvýš. přísun bázi (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
 - pufrý
 - 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

