

BILANČNÍ POJETÍ ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY

Jiří Kofránek

Abstrakt

Bilanční pojetí acidobazické rovnováhy nahlíží na regulaci acidobazické rovnováhy jako na regulaci toků CO_2 a $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ propojených přes bikarbonátový pufr. Propojení těchto toků přes bikarbonátový pufr umožňuje respiračnímu systému korigovat metabolické poruchy acidobazické rovnováhy a ledvinám korigovat respirační poruchy. Poruchy těchto bilancí vedou k respiračním a metabolickým poruchám acidobazické rovnováhy. Všudypřítomný bikarbonátový pufr v tělních tekutinách zachycuje vodíkové ionty ze silných kyselin a vytváří v extracelulární tekutině koncentrační gradient bikarbonátů. Toky protonů jsou ekvivalentní tokům bikarbonátů. Metabolickou bilanci acidobazické rovnováhy proto můžeme vyjádřit prostřednictvím toků bikarbonátů. Při pozitivní bilanci bikarbonátových toků (metabolických alkalózách) se bikarbonáty akumulují v pufracích systémech (s příslušným posunem pH, změnou hodnot BB a SID), při negativní bilanci (metabolických acidózách) jsou pufracní systémy zdrojem bikarbonátů (s posunem rovnováhy v pufracích systémech a následnými změnami pH, BB a SID). Protože jakékoliv přesuny přes membrány jsou vždy v bilanci elektroneutrální, jsou toky

$\text{HCO}_3^-/\text{H}^+$ vždy provázeny komplementárními toky ostatních iontů, což dává možnost diagnostikovat příčiny deplece či retence bikarbonátů ve vnitřním prostředí, a odhalit tak příčiny metabolických acidóz a alkalóz. Bilanční pojetí acidobazické rovnováhy tak propojuje klasické pojetí dánské školy se Stewartovým pohledem na acidobazickou regulaci, přičemž umožňuje kauzálně (nikoli jen fenomenologicky) vysvětlit patogenezi jednotlivých acidobazických poruch.

Klíčová slova

acidobazická rovnováha, klinické hodnocení, klasický přístup, Stewartův přístup, bilanční přístup

1 Úvod

Acidobazickou rovnováhu organismus řídí ovlivňováním dvou bilancí – bilance toku oxidu uhličitého (řízením respirace) a bilancí mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin (regulací acidifikace moči). Oba toky jsou propojeny přes pufracní systémy, tlumícími výchyly pH tělních tekutin. Svoji tlumivou úlohu hrají i buňky, které mohou vyměňovat sodíkové a draselné ionty za vodíkové ionty, pufované uvnitř buněk nitrobuněčnými nárazníky. Při dlouhodobých acidémiích dochází i k vymývání NaHCO_3 , KHCO_3 a později i CaCO_3 a CaHPO_4 z minerální hmoty kostí.

Z klinického hlediska je důležitým indikátorem stavu acidobazické rovnováhy pufracní systém v arteriální krvi. Retence či deplece CO_2 při změnách bilance oxidu uhličitého nebo retence či deplece $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ při změnách bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin se projeví v posunu chemické rovnováhy v pufracním systému tvořeném bikarbonátovým a nebikarbonátovým pufrém.

Porozumění dynamických souvislostí patofyziologie a klinické fyziologie acidobazické rovnováhy napomáhají simulační modely. Jedním z nich je výukový model acidobazické rovnováhy plazmy (Obr. 1), který je součástí námi vytvářeného interaktivního Atlasu fyziologie a patofyziologie (viz <http://www.physiome.cz/atlas>) (45).

Poruchy acidobazické homeostázy vnitřního prostředí jsou často provázeny i dalšími poruchami homeostázy (iontové, objemové, osmotické, cirkulační aj.). Proto pro modelování reálných klinickofyziologických situací nestačí jen modelovat acidobazickou homeostázu, model musí zahrnovat i další fyziologické subsystémy.

Hlavním přínosem těchto komplexních modelů je pochopení toho, jak organismus jako hierarchický, složitě regulovaný systém pracuje jako celek, jakým způsobem se projeví jednotlivé poruchy, které jsou podkladem projevu nejrůznějších onemocnění, a jakým způsobem se uplatní příslušná terapie. Jedním z nejrozsáhlejších modelů fyziologie člověka je model HumMod, obsahující více než 5 000 proměnných, který je výsledkem více než čtyřicetiletého úsilí pracoviště v Mississippi University (1, 30), s nímž dlouhodobě spolupracujeme (www.hummod.org). Struktura modelu (rovnice a proměnné) je popsána ve stovkách souborů ve speciálním jazyce XML. My jsme tento model implementovali v novém modelovacím jazyce Modelica, což vedlo k mnohem větší přehlednosti modelu (42, 43, 50). To nám umožnilo v modelu odhalit drobné

chyby, modifikovat ho a rozšířit zejména v oblasti subsystému přenosu krevních plynů a acidobazické rovnováhy (viz www.physiomodel.org). Využili jsme přitom naše bilanční pojetí regulace acidobazické homeostázy (40, 44, 52);, propojující klasický přístup tzv. „dánské školy“ (62, 64, 66–71) a moderní postup hodnocení acidobazické regulace dle Stewarta (21, 74, 76) později rozpracovaný Fenclem a spoluautory (15–17, 19–23).

2 Klasický přístup „dánské školy“ k hodnocení poruch acidobazické rovnováhy

V letech 1952–53 postihla Dánsko těžká epidemie poliomyelitidy, která vedla k nutnosti umělé plicní ventilace u řady pacientů, zejména a dětí. V té době se pro umělou plicní

ventilaci využívaly poměrně těžko ovladatelné „železné plíce“ (82). Nutnost řídit ventilaci vyžadovalo stanovovat $p\text{CO}_2$ v arteriální krvi. V té době existovaly poměrně přesné elektrody na měření pH, avšak elektrody, které přímo měřily $p\text{CO}_2$ v plazmě vyšetřovaného vzorku krve ještě neexistovaly. Pro stanovení $p\text{CO}_2$ byla k dispozici poměrně pracná metoda, kterou zavedl van Slyke (29, 80, 81), spočívající ve vytěsnění CO_2 z vyšetřovaného vzorku krve do vakua a následného stanovení celkového množství CO_2 v krvi (tzv. „alkalické rezervy“ – zahrnující rozpuštěné CO_2 , CO_2 vázané na hemoglobin a CO_2 ve formě bikarbonátu). Tato metoda se dala využít pro výzkumné účely, avšak pro rutinní klinickou praxi byla stěží využitelná.

Pod tlakem nutnosti řídit umělou plicní ventilaci mnoha nemocných dánský lékař Paul Astrup vypracoval klinicky rutinně využitelnou metodu měření parciálního tlaku oxidu uhličitého. Její princip spočívá v ekvilibraci krve s různými parciálními tlaky CO_2 které vedou ke změnám pH. Pokud titrační křivku změn $p\text{CO}_2$ a pH vyjádříme v semilogaritmických souřadnicích, pak v rozmezí se životem slučitelných hodnot pH se tyto titrační křivky prakticky blíží přímkám. Metoda stanovení $p\text{CO}_2$ podle Astrupa (4)

spočívala v tom, že ve vyšetřovaném vzorku krve se nejdříve změřilo pH, potom se tento vzorek krve automaticky ekvilibroval se směsí O_2/CO_2 , v níž se mohla přesně nastavit hodnota pCO_2 . Vzorek krve se nejprve ekvilibroval s plynnou směsí s vysokým pCO_2 , po ekvilibraci se změřilo pH, a pak se krev ekvilibrovala se směsí s nízkým parciálním tlakem oxidu uhličitého a rovněž se změřilo pH (Obr. 2). Obdržené body se propojili na semilogaritmickém grafu přímkou a na ní se podle původně změřeného pH odečetla odpovídající hodnota pCO_2 .

Vynález pCO_2 elektrody záhy umožnil hodnotu pCO_2 měřit přímo, nicméně v klinické hantýrce se dodnes užívá pro vyšetření acidobazické rovnováhy termín "změřit Astrupa", i když se v současnosti ekvilibrační metoda již dávno nevyužívá.

Koncept Buffer Base, jako sumární koncentrace všech pufrálních bází tedy bikarbonátů i nebikarbonátových bází – $[Buf^-]$:

$$BB = [HCO_3^-] + [Buf^-]$$

zavedený Singerem a Hastingsem (72) byl v šedesátých letech dále rozveden dánským lékařem, klinickým biochemikem Siggaard-Andersenem (62, 64, 69), který jako klinicky relevantní faktor zavedl pojem rozdílu hodnoty Buffer Base (BB) od její normální hodnoty - Normal Buffer Base (NBB):

$$BE = BB - NBB$$

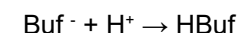
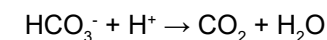
Pro vyhodnocování acidobazických poruch podle BE a pCO_2 je důležité, že **vzestup či pokles pCO_2 nemá vliv na celkovou koncentraci pufrálních bází (BB) ani na hodnotu BE**. Při vzestupu pCO_2 stoupne hladina kyseliny uhličité, která disociuje na bikarbonát a vodíkové ionty, které jsou však prakticky úplně navázány na nebikarbonátové pufrální báze $[Buf^-]$, a proto přírůstku hladiny bikarbonátů odpovídá stejný pokles hladiny nebikarbonátových pufrů, celková koncentrace $[HCO_3^-] + [Buf^-]$ a tedy BB i BE se prakticky nemění. Hodnoty BB a BE v plazmě (stejně jako hodnota SID dle Stewartovy koncepce) jsou tedy (uvažujeme-li plazmu in vitro) nezávislé na hodnotě pCO_2 (Obr. 3).

V celé krvi je to poněkud složitější, protože při titraci oxidem uhličitým dochází k přesunům bikarbonátů mezi plazmou a erytrocytem (Obr. 4). V plazmě tak při

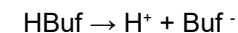
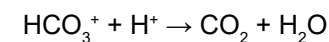
změnách hladiny CO_2 dochází ke změnám plazmatických hodnot BB, BE a SID. Nicméně, uvažujeme-li hodnotu BB pro celou krev jako součet všech (bikarbonátových a nebikarbonátových) pufrčních bází v krvi a v plazmě, pak při změnách pCO_2 se hodnota BB pro celou krev nemění (obdobná úvaha platí i pro BE – viz Obr. 4). BE a BB jsou tedy v krvi nezávislé veličiny na hladině pCO_2 .

Za normálních okolností je hodnota BE (pro krev s jakoukoli koncentrací hemoglobinu)

nulová. Mění se při pufrční reakci s přidanou silnou kyselinou nebo silnou bází. Přidáme-li k litru plazmy (nebo k litru krve) 1 milimol silné kyseliny, jsou prakticky všechny přidané vodíkové ionty vyváženy pufrčními bázemi (tj. bikarbonátem a nebikarbonátovými pufrčními bázemi), a jejich sumární koncentrace tedy hodnota BB (a stejně tak i hodnota BE) klesne o 1 mEq/l.:



Obdobně, vzestup BB (a BE) o definovanou hodnotu může vyvolat přidání bikarbonátů (pokles hladiny přidaných bikarbonátů, který je odpufrován na CO_2 a vodu je kompenzován ekvimolárním vzestupem hladiny nebikarbonátových bází):



Nezávislost hodnot BE (a BB) na pCO_2 a zvýšení (nebo snížení) hodnot BE a BB o hodnotu odpovídající definovanému množství přidávané silné kyseliny nebo bikarbonátů Siggaard-Andersen využil k vytvoření nomogramu pro stanovení hodnoty BE a BB při klinickém vyšetřování acidobazické rovnováhy (62, 69).

Vyšel z toho, že při různých koncentracích hemoglobinu je za normálních okolností

hodnota BE nulová. Při titraci plazmy i krve s různým hematokritem budou ekvilibrační titrační křivky (a v semilogaritmických souřadnicích $\log p\text{CO}_2/\text{pH}$ titrační přímky) procházet za normálních okolností bodem $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mm Hg}$ (5,3 kPa) a $\text{pH} = 7.4$ (budou se tedy v tomto bodě protínat).

Siggaard-Andersen ke vzorkům krve s různým hematokritem nejprve přidával definované množství silné kyseliny nebo bikarbonátu – a tím způsobem měnil jejich BE. Potom tyto vzorky krve ekvilibroval s měnícím se $p\text{CO}_2$ (měněním poměru O_2 a CO_2 v plynné směsi, s níž vzorky krve ekvilibroval) a výsledky vynášel do souřadnic $\log p\text{CO}_2/\text{pH}$. Titrační křivky (v semilogaritmických souřadnicích prakticky přímky) vzorků krve s různým hematokritem ale stejnou hodnotou BE se protínaly vždy ve stejných bodech (Obr. 5). Tím v semilogaritmických souřadnicích experimentálně získal nomogram, který umožnil při vyšetřování acidobazické rovnováhy krve dle Astrupa z ekvilibrační přímky vyšetřované krve pacienta odečíst hodnotu BE. Obdobně vytvořil křivku BB kde se mu v definovaných bodech protínaly krve se stejnou hodnotou BB. Hodnoty BB počítal z hodnoty BE a hodnoty NBB lineárně závislé na koncentraci hemoglobinu:

$$\text{BB} = \text{BE} + \text{NBB} = 41,7 + 0,42 \text{ cHb}$$

kde cHb je koncentrace hemoglobinu v g/dl a hodnotu normální plazmatické koncentrace $\text{BB} = 41,7 \text{ mmol/l}$ převzal ze staré práce Singera a Hastingsse z roku 1948 (72).

Tím v semilogaritmických souřadnicích získal nomogram s křivkami BE a BB, které umožnily při vyšetřování krve ekvilibrační metodou podle Astrupa stanovit hodnoty BE a BB ve vyšetřovaném vzorku krve.

Po zavedení přímo měřící $p\text{CO}_2$ elektrody Siggaard-Andersen přeměnil křivkový nomogram na spojnicový (64), který umožnil odečíst hodnotu BE z přímo měřených hodnot pH , $p\text{CO}_2$ a z koncentrace hemoglobinu (Obr. 6).

Nomogram byl experimentálně vytvořen při titraci krve směsí CO_2 a O_2 , přičemž parciální tlak kyslíku byl dostatečně vysoký, že krev byla kyslíkem plně saturována. Protože ale deoxygenovaný hemoglobin má větší afinitu k protonům než oxygenovaný hemoglobin (a v oxygenované krvi se proto objevuje zdánlivě větší koncentrace nebikarbonátových nárazníkových bází), závisí celková koncentrace nárazníkových bází BB (a tedy i BE) také na saturaci hemoglobinu kyslíkem. Hodnoty BB a BE odečtené z nomogramu se proto musejí korigovat na saturaci hemoglobinu kyslíkem (SO_2):

$$\text{BE} = \text{BEox} + 0,2 \text{ cHb} (1-\text{SO}_2)$$

kde BEox je hodnota BE odečtená z nomogramu (odpovídá vzorku krve plně saturovaného kyslíkem) a cHb je koncentrace hemoglobinu v g/100 ml (pokud je koncentrace hemoglobinu vyjadřována v mml/l, pak je místo koeficientu 0.2 koeficient 0.3).

Vyšetřování acidobazické rovnováhy se stalo rutinním klinickým vyšetřením, vyžadujícím minimální množství krve, a moderní laboratorní automaty Siggaard-

Andersonův nomogram mají v sobě zabudován v digitalizované podobě.

Nezávislost $p\text{CO}_2$ a hodnot BE (resp. BB) umožnila nahlížet na acidobazickou rovnováhu jako na proces bilancí dvou toků propojených přes bikarbonátový pufrací systém – toků oxidu uhličitého a toků $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ (viz Obr. 7). Změna hladiny rozpuštěného CO_2 v plazmě (vyjádřená jako $p\text{CO}_2$) charakterizuje bilanci toku oxidu uhličitého a změna hodnoty BE vystihuje bilanci mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin. Hladina $p\text{CO}_2$ tedy charakterizuje respirační složku acidobazické rovnováhy a hodnota BE složku metabolickou. Byly definovány acidobazické poruchy – **respirační acidóza a alkalóza** jako poruchy bilance mezi tvorbou a vylučováním CO_2 vedoucí ke změnám $p\text{CO}_2$ a **metabolická acidóza a alkalóza** jako porucha bilance mezi toky vodíkových iontů a bikarbonátů projevující se změnou BB a BE (retence HCO_3^- hodnoty BE a BB zvyšuje, retence H^+ BE a BB snižuje a naopak (85).

Z kvantitativního hlediska hodnota BEox vyjadřuje množství mEq H^+ nebo HCO_3^- , které je třeba přidat k litru krve, aby se při daném $p\text{CO}_2$ dosáhlo hodnoty $\text{pH}=7.4$. To ale platí pouze pro izolovanou krev (in vitro). Pro odhad změn BE na bilanci $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ v organismu byl zaveden pojem standardizované hodnoty BE (SBE), který vyjadřuje hodnotu BE pro extracelulární tekutinu (tj. kvantitativně odpovídá na otázku, kolik mEq H^+ nebo HCO_3^- k litru extracelulární tekutiny (ECT) je potřeba přidat, aby se dosáhlo při dané hodnotě $p\text{CO}_2$ hodnoty $\text{pH}=7.4$). Chování SBE zhruba odpovídá chování krve s hodnotou hemoglobinu 5 g/dl (65).

Ukázalo se také, že nezávislost $p\text{CO}_2$ a hodnot BE (BB) platí jen pro izolovanou krev. V organismu, kde je krev ekvilibrována s intersticiální tekutinou je vzestup $p\text{CO}_2$ doprovázen mírným poklesem BE (12). Intersticiální tekutina má méně nebikarbonátových pufrů než krev, při vzestupu $p\text{CO}_2$ proto dojde v intersticiu k menšímu vzestupu bikarbonátů než v plazmě a díky koncentračnímu gradientu pak část bikarbonátů uniká z plazmy do intersticia s následným mírným poklesem BE v krvi (7).

Pro klinické využití hodnot pH , $p\text{CO}_2$ a BE v diagnostice acidobazické rovnováhy byly vytvořeny tzv. **komenzační diagramy** (Obr. 8–9) vyjadřující vliv adaptačních odpovědí respiračního systému a ledvin na poruchy acidobazické rovnováhy (7, 25, 28, 65, 66). U nás komenzační diagramy zavedl do rutinního vyšetřování v roce 1972 Engliš (13)).

2 Nedostatky dánské školy

Výsledky vyšetřování acidobazické rovnováhy, založené na využití Siggaard-Andersonova nomogramu spolu s komenzačními diagramy byly velkou pomůckou pro posouzení rozsahu komenzačních odpovědí jednotlivých poruch acidobazické rovnováhy. Umožnily charakterizovat některé smíšené poruchy acidobazické rovnováhy, a byly i pomocníkem pro odhad dávkování infuzní terapie. Komenzační diagramy vcelku dobře odrážejí situaci, pokud se jedná o jednoduchou poruchu. Umožňují odhalit smíšené poruchy tam, kde nejsou obě poruchy protichůdné (např. respirační acidóza kombinovaná s metabolickou acidózou). Pokud se ale jedná o smíšenou

poruchu působící ve dvou směrech – např. metabolická acidóza + metabolická alkalóza, pak se vliv na parametry acidobazické rovnováhy vzájemně vyrušuje a vyšetřované acidobazické parametry mohou být dokonce i téměř normální. Pro klinické hodnocení acidobazických poruch proto samotné výsledky vyšetřování nestačí. Kompenzační diagram sám o sobě vypovídá pouze o stavu pufrálních systémů a rozsahu adaptačních odpovědí, pro objasnění příčin acidobazických poruch je nutno spojit hodnocení změn acidobazických parametrů s ionty.

Tak například metabolická acidóza, může být způsobena akumulací silných kyselin (např. laktátová acidóza, ketoacidóza, renální acidóza) nebo také ztrátou bikarbonátů při průjmech, kdy bikarbonáty se ztrácí ve stolici a místo nich se v extracelulární tekutině akumulují chloridy. Ve všech těchto případech vyšetření acidobazické rovnováhy vykáže snížení BE a pokles hladiny bikarbonátů a neodhalí příčinu acidobazické poruchy. Proto se v klasické teorii při posuzování příčin metabolické acidózy užívá také rozdíl mezi koncentrací hlavních kationtů a aniontů extracelulární tekutiny: sodíku, chloridů a bikarbonátů, tzv. aniontové okno - **anion gap (AG)**:

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

Někdy se používá i druhá varianta, počítající s koncentrací draslíku (viz Obr. 11):

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

V případě acidózy při průjmech, kdy jsou ionty bikarbonátů směňovány za ionty chloridů se hodnota AG nemění, na rozdíl od acidóz, způsobených akumulací akumulací silných kyselin, kdy se hodnota AG zvyšuje.

Siggaard-Andersenův nomogram (vyjádřený ve formě aproximačních rovnic) se stal základem vyhodnocovacích algoritmů v řadě laboratorních automatů pro měření acidobazické rovnováhy krve. Určitým problémem je to, že experimentální měření při konstrukci Siggaard-Andersenova nomogramu byla prováděna při teplotě 38°C (62, 69). Dnešní přístroje pro měření acidobazické rovnováhy krve (přímo měřící hodnoty pCO₂, pH a pO₂) poskytují obvykle údaje naměřené při teplotě vzorku krve 37°C. Sám Siggaard-Andersen (66) tvrdí, že rozdíl hodnot mezi 37°C a 38°C je vzhledem k citlivosti měření zanedbatelný. Přepočítání dat z 38°C na 37°C a vytvoření Siggaard-Andersonova nomogramu pro 37°C (40) ukazuje, že rozdíly jsou jen pro extrémní hodnoty BE.

Závažnějším problémem, než teplotní posuny, je však to, že titrace při tvorbě experimentálního nomogramu (62, 69) byla prováděna s krví, která měla **normální koncentraci plazmatických bílkovin** (72 g/l) a normální osmolaritou. V případech, kdy je koncentrace plazmatických bílkovin nižší (což u kriticky nemocných pacientů nebývá nijakou vzácností), budou body na nomogramu posunuty a veškeré klinické výpočty podle tohoto nomogramu budou tedy chybné.

Siggaard-Andersen později publikoval i určité korekce, uvažující různé koncentrace plazmatických bílkovin (67, 68, 70, 71), do rutinní klinické praxe však tyto korekce zřejmě pronikly nedostatečně.

Protože experimenty, na jejichž základě byl sestaven Siggaard-Andersonův nomogram byly prováděny a krví s normální osmolaritou a normálním složením elektrolytů, hodnocení acidobazického stavu podle nomogramu **selhává** také i při **hemodiluci** nebo **hemokoncentraci**.

Tyto problémy vedly k tomu, že v oblasti studia acidobazických stavů se pozornost obrátila k metodám popisu fyziologické reality na základě matematického popisu fyzikálně chemických vztahů, které by nahradily experimentálně získané empirické závislosti Siggaard-Andersenova nomogramu.

3 Stewartův – Fenclův přístup

V klinice se často pro popis acidobazických poruch využívá přístup, který navrhl kanadský fyziolog Peter Stewart (75, 76) a který dále rozvinul Fencl, Jabor, Kazda, Figge a další (5, 6, 8, 10, 15–23, 34, 55, 79).

Na rozdíl od Siggaard-Andersena se Stewartův popis omezuje pouze na krevní plazmu, je však schopen přesně popsat hypo- a hyperalbuminémie, diluční acidózy i koncentrační alkalózy.

Stewartovy kalkulace vycházejí z kombinace fyzikálně chemických rovnic. Původní Stewartovy kalkulace vycházejí z následujících jednoduchých předpokladů:

- 1. Musí platit iontová rovnice vody:

$$[H^+] [OH^-] = K'w$$

- 2. Stálost součtu koncentrací slabých (netěkavých) kyselin (Buf), a jejich disociovaných pufrálních bází (Buf), tvořících nebikarbonátový pufr. V případě plazmy jsou nebikarbonátové pufrы tvořeny albuminem a fosfáty:

$$[Buf] + [HBuf] = [A_{TOT}]$$

- 3. Disociační rovnováha soustavy nebikarbonátového pufru:

$$[Buf] [H^+] = K_{BUF} \times [HBuf]$$

- 4. Disociační rovnováha soustavy bikarbonátového pufru:

$$[H^+] [HCO_3^-] = M \times pCO_2$$

- 5. Disociační rovnováha mezi bikarbonátem a karbonátem:

$$[H^+] [CO_3^{2-}] = N \times [HCO_3^-]$$

- 6. Elektroneutralita: Součet všech disociovaných kationtů a aniontů se musí rovnat. Pokud od všech koncentrací plně disociovaných kationtů odečteme všechny koncentrace plně disociovaných (chemicky nereagujících) aniontů dostaneme součet nábojů pufrálních bází všech bikarbonátových a nebikarbonátových pufrů:

$$SID = [HCO_3^-] + [CO_3^{2-}] + [Buf]$$

Tento rozdíl koncentrací Stewart nazval jako tzv. „**strong ion difference**“ - **SID**

(v češtině se mu někdy říká „reziduální anionty“).

Kombinací výše uvedených rovnic dostaneme algebraickou rovnici čtvrtého stupně, z níž lze vypočítat koncentraci vodíkových iontů v závislosti na SID, celkové koncentraci slabých kyselin a jejich pufracích bází $[A_{TOT}]$ a pCO_2 (v rovnici je závislá proměnná označena podtržením, nezávislé proměnné jsou vyznačeny tučně a konstanty proloženy):

$$[H^+]^4 + (SID + K_{BUF}) \times [H^+]^3 + (K_{BUF} \times (SID - [Buf_{TOT}]) - K'W - M \times pCO_2) \times [H^+]^2 - (K_{BUF} \times (K'W^2 + M \times pCO_2) - N \times M \times pCO_2) \times [H^+] - K'W \times N \times M \times pCO_2 = 0$$

Řešením této rovnice dostaneme koncentraci vodíkových iontů, která je závislá na třech na sobě nezávislých parametrech: (1) na respirační složce acidobazické rovnováhy – tj. pCO_2 , (2) na hodnotě SID a (3) na celkové koncentraci nebikarbonátových bází a kyselin $[A_{TOT}]$:

$$pH = \text{funkce}(pCO_2, SID, [A_{TOT}])$$

Celková koncentrace nebikarbonátových bází a kyselin $[A_{TOT}]$ souvisí s celkovou koncentrací plazmatických hladiny bílkovin, resp. albuminu a celkové koncentrací fosfátů.

Kvantifikace vlivu albuminu a fosfátů bylo výsledkem řady studií, viz např. (15, 18, 21, 31, 56, 67, 68, 70, 71, 83, 88–91). Byly také publikovány rozsáhlé modely acidobazické a elektrolytové rovnováhy na úrovni celého organismu (86, 87). Nicméně pro klinické uvažování se v praxi je podle Stewartovy-Fenclovy teorie podstatná závislost pH plazmy (a od ní odvozená koncentrace plazmatických bikarbonátů, viz Obr. 10) na vzájemně nezávislých hodnotách SID, pCO_2 , a na celkových koncentracích albuminů $[Alb_{TOT}]$ a celkových koncentracích fosfátů $[Pi]$ v plazmě:

$$pH = \text{funkce}(pCO_2, SID, [Alb_{TOT}], [Pi])$$

Hodnota SID v podstatě představuje v mEq/l vyjádřenou hodnotu BB v plazmě (51, 52, 68, 70). Siggaard-Andersen pro její výpočet bere její normální hodnotu jako konstantu (41.7 mmol/l, nebo přesněji mEq/l) k níž musí přičíst hodnotu BE v plazmě:

$$BB = 41.7 + BE$$

Stewart pro její výpočet (bez znalosti BE) potřebuje znát koncentraci všech plně disociovaných kationtů a aniontů:

$$SID = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] - [UA^-]$$

Koncentrace iontů sodíku, draslíku a chloridů v plazmě je běžným klinickým vyšetřením, stanovení hodnot koncentrací ionizovaného vápníku a draslíku (nenavázaných na albumin) není tak zcela běžným vyšetřením, pro klinické výpočty se zde někdy bere jako konstanta 3 mmol/l (14). Skutečným problémem je stanovení tzv. neměřených aniontů (unmeasurement anions) označených zde jako $[UA^-]$. Tato hodnota označuje souhrnnou koncentraci aniontů silných kyselin (např. SO_4^{2-}) a také i aniontů organických

kyselin (laktát, ketolátek a dalších), které jsou při hodnotě plazmatického pH prakticky plně disociovány (Obr. 11). Pokud stanovujeme SID bez znalosti neměřených aniontů, dostaneme vyšší hodnotu, jedná se o hodnotu tzv. zdánlivého SID (SID_{app}):

$$SID_{app} = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-]$$

Fencel a spol. pro výpočet hodnoty SID navrhli obrácený postup (15, 16). Vyšli z toho, že součástí SID jsou bikarbonáty a karbonáty, jejichž koncentrace lze z pCO_2 a pH spočítat podle Henderson-Hasselbachovy rovnice (často se karbonáty a bikarbonáty slučují do jedné hodnoty označené jako tzv. zdánlivá koncentrace bikarbonátů (63). Zbytek hodnoty SID tvoří anionty nebikarbonátových pufrů (označovaných zde jako $[Buf^-]$), kam patří vazebná místa pro navázání protonů na anorganických fosfátech $[P_i^y]$ a na plazmatických bílkovinách – zejména na albuminu $[Alb^x]$, které pro běžné klinické potřeby lze vypočítat z celkové koncentrace anorganického fosfátu $[P_{TOT}]$ (v mmol/l) a z celkové koncentrace albuminů $[Alb_{TOT}]$ v (g/l) podle empirické rovnice (takto vypočtená hodnota SID bývá někdy nazývána jako efektivní SID - SID_{eff}):

$$SID_{eff} = [HCO_3^{2-}] + [Buf^-] = [HCO_3^{2-}] + [P_{TOT}^y] + [Alb^x] = 1.8 [P_{TOT}] + 0.28 [Alb_{TOT}]$$

V přesnějším vyjádření se bere v úvahu ještě pH [9]:

$$SID_{eff} = [HCO_3^{2-}] + [Buf^-] = [HCO_3^{2-}] + (0.309 \text{ pH} - 0.469) [P_{TOT}] + (0.148 \text{ pH} - 0.818) [Alb_{TOT}]$$

Pokud známe hodnotu SID, pak můžeme vypočítat i hodnotu koncentrace neměřených aniontů $[UA^-]$ (viz Obr. 11). Klasický přístup pro odhad akumulace aniontů silných kyselin $[UA^-]$ využívá hodnotu aniontového okna (anion gap - AG), tato hodnota se ale mění při změnách hladiny albuminů. Stewartův přístup umožňuje tuto hodnotu

Acidobazické poruchy	Acidóza	Alkalóza
I. Respirační	↑ pCO ₂	↓ pCO ₂
II. Nerespirační (metabolická)		
1. Abnormální SID		
a) převodnění	↓SID (=↓[Na ⁺])	
b) ztráta vody		↑SID (=↑[Na ⁺])
c) hyperchlorémie	↓SID (=↑[Cl ⁻])	
d) hypochlorémie		↑SID (=↓[Cl ⁻])
c) vzestup [UA ⁻]	↓SID (=↑[UA ⁻])	
2. Změny [A_{tot}]		
a) hyperalbuminémie	↑ [Atot] (=↑[Alb])	
b) hypoalbuminémie		↓[Atot] (=↓[Alb])
c) hyperfosfatémie	↑ [Atot] (=↑[Pi])	
d) hypofosfatémie		↓[Atot] (=↓[Pi])

Tabulka 1 – Klasifikace poruch acidobazické rovnováhy dle Stewart-Fenclova přístupu (14). [Na⁺], [Cl⁻], [Alb], [Pi] - změřené sérové koncentrace sodíku, chloridů, albuminu a fosfátů, [UA⁻] - sérová koncentrace aniontů, které běžně nestanovujeme (tj. laktátu, ketokyselin, dalších organických kyselin, sulfátů či exogenních aniontů), [A_{tot}] - sérová koncentrace nebikarbonátových pufrů (tj. albuminu a fosfátů).

vypočítat přímo jako tzv Strong Ion Gap (SIG):

$$[\text{UA}^-] = \text{SIG} = \text{SID}_{\text{app}} - \text{SID}_{\text{eff}} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - \text{SID}_{\text{eff}}$$

Někteří autoři (37, 38) při výpočtu SID_{app} od silných kationtů ještě odpočítávají koncentraci laktátu, pak hodnota SIG odpovídá hodnotě neměřených aniontů silných kyselin bez laktátu.

Hodnoty pCO₂, SID, koncentrace sodíku, chloridů, neměřených aniontů, celková koncentrace fosfátů a albuminu ([Na⁺], [Cl⁻], [Alb_{tot}], [P_{tot}] a [UA⁻]) pak slouží podkladem pro nové rozdělení primárních poruch acidobazické rovnováhy (viz tab. 1). Respirační poruchy jsou chápány stejně jako v původním pojetí „dánské školy“. Rozdíl je v definici metabolických poruch acidobazické rovnováhy, kde metabolická acidóza a alkalóza se dělí podle změněných hodnot SID a koncentrací jednotlivých iontů (15, 16, 53).

Při změněných hodnotách SID jsou důležité koncentrace neměřených aniontů, chloridů a sodíku – pro zachování elektroneutality pokles SID může být provázen vzestupem koncentrace neměřených aniontů [UA⁻], nebo vzestupem koncentrace chloridů (hyperchloremická acidóza, např. jako důsledek průjmů), naopak, vzestup SID je spojen s poklesem chloridů, jedná se o hypochloremickou alkalózu (např. po zvracení).

Stewartův-Fenclovův přístup dovoluje také odhalit poruchy acidobazické rovnováhy způsobené zředěním nebo zahuštěním vnitřního prostředí (diluční acidóza a kontrakční alkalóza). V obou případech se hodnota SID změní (u diluční alkalózy se sníží a u kontrakční acidózy zvýší). Důležitým vodítkem jsou poměry koncentrací [Na⁺] a [Cl⁻] – pokud vzestup nebo pokles sodíku bude odpovídat analogický vzestup nebo pokles chloridů, pak příčinou změn acidobazické poruchy je diluce nebo zakoncentrování vnitřního prostředí, pokud ne, pak příčinu acidobazické poruchy je nutno hledat jinde. K posouzení jsou dobrým pomocníkem diagramy vztahů mezi koncentracemi chloridů

klinických studií (2, 9, 20, 22, 55, 57, 84) a také při experimentech s plazmou in vitro (60).

4 Nevýhody Stewartova-Fenclova přístupu

Stewartův přístup, díky tomu, že umožňuje přesněji popsat některé patofyziologické stavy (vliv hypo- a hyperalbuminémie na acidobazickou rovnováhu, diluční acidózu a koncentrační alkalózu) na první pohled dává klinikům lepšího vhledu do příčin acidobazické poruchy pacienta. K určení „nezávislých proměnných“ z nichž se vypočítávají další acidobazické parametry, je totiž třeba explicitně změřit koncentrace fosfátů, Na^+ , Cl^- , HCO_3^- a jiných iontů, se kterými klinik pracuje ve své diagnostické rozvaze.

Naproti tomu, k nevýhodám Stewartovy teorie patří to, že pracuje pouze s krevní plazmou.

Rozdělení **metabolických acidobazických poruch** podle tabulky 1 je **fenomenologické**, podle plazmatických hodnot SID, hladin chloridů, sodíku, fosfátů a albuminu, mezi nimiž se příčinné souvislosti bez dalších vysvětlení hledají obtížně. Ve snaze najít logické příčinné souvislosti někteří následovníci Stewarta, fascinováni tím, že acidobazické parametry - pH (a příslušné koncentrace bikarbonátů, karbonátů, nebikarbonátových kyselin) lze vypočítat z nezávislých proměnných (pCO_2 , SID, $[\text{Alb}_{\text{TOT}}]$, $[\text{P}_{\text{TOT}}]$) nezdědka docházejí v jejich interpretaci k věcně nesprávným názorům.

Nezávislost výchozích proměnných pro výpočet pH, především SID je totiž při výpočtu míněna **nikoli v kauzálním**, ale ve **striktně matematickém slova smyslu**. Z možnosti výpočtu pH ze tří na sobě nezávislých proměnných neznámá, že organismus řídí pH regulací hodnot těchto proměnných. Ovšem v klinicko-fyziologické praxi se na to zapomíná, což často vede k **nesprávnému výkladu kauzálního řetězce příčin acidobazických poruch**. Kausalita matematického výpočtu (kdy se ze závislých proměnných počítají nezávislé proměnné) se zaměňuje s kauzalitou patofyziologických vztahů. Z věcně správných matematických vztahů se pak vyvozují nesprávné kauzální příčiny.

Někteří autoři např. vyvozují, že jednou z prvotních kauzálních příčin acidobazických poruch jsou změny v hodnotách SID. Tak např. Sirker a spol. (73) tvrdí, že „*pohyb vodíkových iontů přes membrány (skrze vodíkové kanálky) nemá vliv na jejich aktuální koncentraci. Přímé odstranění H^+ z jednoho kompartmentu nezmění hodnotu žádné nezávislé proměnné a tudíž i hodnotu koncentrace $[\text{H}^+]$... rovnovážná disociace vody vyrovnává jakékoli fluktuace v koncentraci $[\text{H}^+]$ a slouží nevyčerpatelným zdrojem nebo výlevkou pro ionty H^+* “.

Představa, že SID (jako matematický konstrukt, nikoli fyzikálně-chemická vlastnost) určitým mechanistickým způsobem ovlivňuje koncentraci $[\text{H}^+]$ aby udržel elektroneutralitu, postrádá racionální vysvětlení – jakékoliv pufrční reakce přece jsou pouze posuny chemických rovnováh a sami o sobě (bez membránových přesunů) elektroneutralitu nemohou nijak ovlivnit.

Dle Stewartovy koncepce **regulaci acidobazické rovnováhy zajišťují ledviny řízením**

a sodíku (32, 35), které zřetelně dovoluují rozlišit stavy způsobené zředěním nebo zahuštěním vnitřního prostředí od hypochloremické alkalózy a hyperchloremické acidózy a odhalit i kombinace těchto poruch (obr 12). Kombinované poruchy pomáhá odhalit přepočítání koncentrace chloridů $[\text{Cl}^-]$ a koncentrace neměřených aniontů $[\text{UA}^-]$ na aktuální obsah vody podle podílu měřené koncentrace $[\text{Na}^+]$ k normální hodnotě $[\text{Na}^+]_{\text{norm}}$. Takto korigované hodnoty $[\text{Cl}^-]_{\text{kor}}$ a $[\text{UA}^-]_{\text{kor}}$ pak nejsou ovlivněny zředěním nebo zkoncentrováním vnitřního prostředí (14):

$$[\text{Cl}^-]_{\text{kor}} = ([\text{Cl}^-] \cdot [\text{Na}^+]_{\text{norm}}) / [\text{Na}^+]$$

$$[\text{UA}^-]_{\text{kor}} = ([\text{UA}^-] \cdot [\text{Na}^+]_{\text{norm}}) / [\text{Na}^+]$$

Metabolická acidóza a alkalóza se rozvíjí i u stavů, kdy se hodnota SID nemění, ale mění se koncentrace albuminu nebo fosfátů (viz tab. 1). Metabolická alkalóza u akutní hypoalbuminémie byla právě jedním z podnětů, který vedl k rozpracování nového fyzikálně-chemického přístupu k hodnocení acidobazické rovnováhy. Vliv hypoalbuminémie na pH plazmy (při nezměněné hodnotě SID) byl prokázán v řadě

hodnoty SID a játra (Obr. 13) řízením hodnoty celkové koncentrace nebikarbonátových pufrů $[A_{tot}]$, tedy zejména albuminu. Z hlediska struktury regulačního systému by regulace acidobazické rovnováhy prostřednictvím řízení koncentrace silných iontů a hladiny albuminu byla neefektivní a velmi citlivá na přesnost - malé regulační odchylky by se hned projevíly acidobazickou poruchou. Tak se regulační systémy živých organismů nechovají. To by bylo v rozporu s běžně pozorovanou stabilitou biologických regulací, získanou díky dlouhé evoluční selekci.

5 Jsou oba přístupy k hodnocení acidobazické rovnováhy odlišné?

Ze vzrušených debat, které vedou příznivci klasického přístupu dánské školy a Stewartova přístupu ve světovém odborném tisku, např. (3, 5, 6, 10, 11, 24, 26, 34, 36, 37, 39, 46, 48, 49, 61, 78) by se na první pohled mohlo zdát, že obě teorie jsou naprosto odlišné.

Ve skutečnosti se obě teorie **doplňují**.

Pokud jsou dodrženy obdobné podmínky jejich platnosti (tj. uvažujeme pouze plazmu s normální koncentrací albuminů a fosfátů), jsou výsledky prakticky shodné. V opačném případě dospějeme k různým výsledkům. Tak např. snížená hladina plazmatických bílkovin neodpovídá podmínkám, pro které byl experimentálně stanoven Siggaard-Andersenův nomogram, a pokud podle tohoto nomogramu u pacientů s hypalbuminemií vyhodnotíme hodnotu BE podle nekorigovaného Siggaard-Andersenova nomogramu, dostaneme nesprávné hodnoty. Použití Stewartovy metody v tomto případě může uchránit před nesprávným diagnostickým závěrem.

Při rozdílných koncentracích albuminu a fosfátů však musíme proto uvažovat korigovaný přístup stanovení BE nikoli podle Siggaard-Andersenova nomogramu, ale podle Van Slykovy rovnice [29, 30], která počítá s různou koncentrací fosfátů a albuminu.

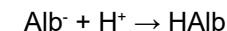
Na druhé straně však Stewart nekalkuluje s vlivem tak význačného krevního pufru, kterým je hemoglobin v krvinkách.

Vliv hemoglobinu na změnu hodnot SID např. kvantifikuje model acidobazické rovnováhy krve (40), dostupný na <http://physiome.cz/acidbase>.

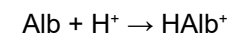
Stewartův přístup mnoho nepomůže v kalkulacích množství infuzních roztoků pro korekci acidobazické poruchy a ani nám nepomůže posoudit stupeň její respirační a renální kompenzace. Při diagnostickém uvažování u lůžka nemocného je vhodné zvažovat obě teorie a uvědomovat si jejich výhody a omezení (37).

Jak souvisí SID a BB?

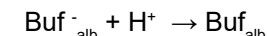
BB dle „dánské školy“ představuje počet vazebných míst pufracích bází pro vodíkové ionty. Z hlediska Stewart-Fenclovy teorie SID vyjadřuje počet negativních nábojů na pufracích bázích v litru plazmy. U bikarbonátů a karbonátů (pokud jejich koncentraci vyjádříme v mEq/l) to stejné hodnoty. Často se (u obou přístupů) hladina karbonátů zanedbává a jejich hodnota se zahrnuje se do „zdánlivé koncentrace bikarbonátů“. U nebikarbonátových bází je to složitější. V albuminu se vodíkové ionty neváží jen na negativně nabitá vazebná místa:



Vazba vodíkových iontů na nenabitá imidazolová jádra postranních řetězců vytváří pozitivní náboj, a tím snižuje celkový negativní náboj molekuly albuminu:



Protože za podmínek se životem slučitelných hodnot pH je celkový náboj albuminu negativní, zdánlivě to pak vypadá, jakoby se vodíkové ionty vázaly na negativně nabitá vazebná místa molekuly albuminu:



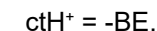
Oba přístupy vyjádření koncentrací albuminu (vyjádřené v mEq/l) jsou číselně stejné. Proto hodnoty BB a SID jsou (teoreticky) stejné.

V klinické praxi se ale hodnoty SID a BB mírně liší. Souvisí to s tím, že se liší výchozí normální hodnoty SID a BB pro plazmu s normální koncentrací plazmatických bílkovin. Siggaard-Andersen tuto hodnotu vzal jako konstantu ze starší práce Singera a Hastingsa (72), která se však mírně liší od hodnoty SID vypočítané pro normální koncentraci plazmatických bílkovin (resp. albuminu). Krom toho, číselně se liší i hodnoty SID stanovované různými metodikami.

Je ale možno ukázat (40, 41, 51, 52), že (bez ohledu na celkové hodnoty SID a BB) je změna SID vždy stejná jako změna BB. Tato změna v obou přístupech vyjadřuje změnu množství vodíkových iontů navázaných na pufracích bázích v litru plazmy.

Obdobně, jako normální hodnotu BB (NBB) je možno charakterizovat jako hodnotu BB pro danou koncentraci hemoglobinu, albuminu a fosfátů, je možno definovat i **normální hodnotu SID (NSID)** jako hodnotu SID v plazmě pro danou koncentraci plazmatických bílkovin, albuminu a fosfátů a změnu SID (**DSID**) obdobně jako BE: $\text{DSID} = \text{SID} - \text{NSID}$. V tomto případě pak v plazmě platí že $\text{DSID} = \text{BE}$.

Změnu hodnot BB od hodnoty při normálních podmínkách ($\text{pCO}_2 = 40$ torr, $\text{pH} = 7.4$) Siggaard-Andersen nazval BE. Protože právě změny úhrnné koncentrace pufracích bází v plazmě (nebo v krvi) jsou experimentálně vyvolané titrací plazmy (krve) silnou kyselinou nebo silnou **zásadou od normálních hodnot (při $\text{pH} = 7.4$, a $\text{pCO}_2 = 40$ torr při neměnné hodnotě saturace hemoglobinu kyslíkem)**, Siggaard-Andersen navrhl [SA??] nahradit BE tzv. „koncentrací titrovatelného vodíkového iontu“ (concentration of titratable hydrogen ion) – ctH^+ . Podle této koncepce:



V klinické praxi se však tato změna neujala a nadále se užívá BE.

Je možné odvodit také vztahy mezi hodnotou BE, počítanou podle Van-Slykovy rovnice (67, 70) a hodnotou SID (15).

Pro potřeby klinické praxe je výhodné v klinických informačních systémech propojit kompenzační diagramy dle „dánské školy“ s klinicko-fyziologickými ukazateli spočítanými na základě Stewartova-Fenclovy koncepce (14).

Pro pochopení patofyziologických souvislostí obou přístupů hodnocení acidobazické rovnováhy je nutné uvažovat acidobazickou regulaci nikoli samostatně, ale jako jednu ze součástí regulace vnitřního prostředí jako celku.

6 Bilanční pojetí regulace acidobazické rovnováhy vnitřního prostředí

Klíčem k pochopení patofyziologických souvislostí acidobazické rovnováhy je pojetí homeostázy vnitřního prostředí jako výslednice regulace bilancí toků látek.

Acidobazická rovnováha je výsledkem dvou bilancí propojených přes pufrční systémy - bilancí mezi metabolickou tvorbou oxidu uhličitého a jeho eliminací respiračním traktem a bilancí mezi tvorbou silných kyselin a jejich vylučováním prostřednictvím ledvin. Ledviny za každý exkretovaný vodíkový iont (navazovaný v tubulech na fosfáty nebo amoniak) do extracelulární tekutiny generují iont bikarbonátu. Při vyrovnané bilanci tok bikarbonátů, generovaných ledvinami vyrovnává přítok vodíkových iontů z metabolické tvorby silných kyselin.

Toky bikarbonátů a vodíkových iontů vždy souvisí i s propojenými toky dalších látek, a acidobazickou bilanci je proto nutno vždy uvažovat v souvislosti s bilancemi dalších látek (např. s bilancí aniontů silných kyselin a aniontů organických kyselin, s bilancí chloridů při acidobazických poruchách spojených s gastrointestinálním traktem aj.). Acidobazickou rovnováhu ovlivňují i bilance látek tvořících součást pufrčních bází plazmy – fosfátů a plazmatických bílkovin.

V našem bilančním pojetí acidobazické regulace vnitřního prostředí (viz Obr. 14–16) souvislosti toků bikarbonátů a vodíkových iontů s toky dalších látek kauzálně vysvětlují patogenezi acidobazických poruch a vzájemné vztahy mezi hodnocením acidobazické rovnováhy dle Stewart-Fenclova přístupu a hodnocením dle „dánské školy“.

Vycházíme z několika základních fyziologických principů.

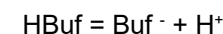
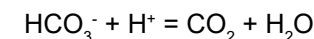
1. Veškeré přesuny přes membrány probíhají v ustáleném stavu vždy elektroneutrálně.

Toky iontů probíhají sumárně tak, že nemění potenciál membrány (součet nábojů procházejících iontů v obou směrech musí být nulový). Pouze ve vzrušivých tkáních (nervech a svalech) nerovnoměrnost sumárního náboje iontových toků vede ke změně napětí na membráně a generování akčního potenciálu, v ustáleném stavu a v ostatních tkáních, se potenciál membrány nemění s toky všech elektricky nabitých látek musí být vyrovnané. Vytvářejí-li například jaterní buňky negativně nabitý albumin, musí jeho transport do krve být provázen tokem kladně nabitých iontů (nebo tokem záporně nabitých aniontů v opačném směru) – jinak by při vytváření albuminu játra fungovala jako „baterie“. Přesun elektrolytů mezi jednotlivými kompartmenty tělních tekutin je tedy z kvantitativního hlediska elektroneutrální. Přesuny vodíkových iontů a bikarbonátů mezi oddíly tělesných tekutin jsou proto vždy provázeny přesunem komplementárních iontů. Tak třeba při metabolické tvorbě silných kyselin je vodíkový iont provázen aniontem (např. sulfátem) silné kyseliny – a tento aniont (na Obr. 14 označený jako UA⁻) je v rovnovážném stavu ledvinami vylučován z organismu, zatímco místo něj do extracelulární tekutiny

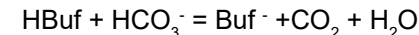
přichází bikarbonát, vygenerovaný ledvinami při acidifikaci moči. Při poruše metabolické bilance díky zvracení se v extracelulární tekutině hromadí bikarbonát, (generovaný v parietálních buňkách žaludku při sekreci kyseliny solné) a ztrácí se ekvimolární množství chloridových iontů – důsledkem je hypochloremická alkalóza, při průjmech se naopak z extracelulární tekutiny ztrácí bikarbonáty vyměňované za chloridy důsledkem je hyperchloremická acidóza.

2. Při biochemických reakcích v lidském organismu se nemění elektroneutralita.

Pufrční reakce jsou vždy elektroneutralní. Vznik nebo zánik bikarbonátů v pufrční reakci nemůže být vyvolán z důvodů udržení elektroneutrality vnitřního prostředí (proto také úvahy o acidobazických poruchách z důvodů zachování elektroneutrality nemají kauzální zdůvodnění). V pufrční reakci se záporně nabitý iont HCO₃⁻ váže s kladně nabitým vodíkovým iontem, uvolněným z vazby na protein, fosfát, nebo hemoglobin, kdy vzniká nebikarbonátová pufrční báze (zde označenou jako jako Buf⁻):



Pokles koncentrace bikarbonátů v pufrční reakci proto odpovídá vzestupu koncentrace nebikarbonátových pufrčních bází a naopak. Pufrční reakce proto neovlivňují elektroneutralitu.



V průběhu metabolických dějů v buňkách vznikají, a také jsou spotřebovávány vodíkové ionty. Pokud chceme stanovit, zda jsou vodíkové ionty v chemických metabolických reakcích spotřebovávány nebo produkovány, je vhodné vycházet z toho, že veškeré metabolické chemické reakce v organismu jsou ve svém důsledku vždy elektroneutralní.

Protože všechny metabolické reakce jsou elektroneutralní, existují dvě základní pravidla pro určení, zda dochází k metabolické tvorbě nebo spotřebě vodíkových iontů:

- Metabolická produkce H⁺ provází metabolickou přeměnu neutrálních látek na anionty.
- Metabolická spotřeba H⁺ doprovází metabolickou konverzi aniontů na neutrální produkty.

Pro určení bilance H⁺ v metabolických procesech stačí tedy spočítat valenci všech substrátů a produktů. Pokud součet valencí všech substrátů a produktů je stejný, není žádná produkce anebo spotřeba vodíkových iontů. Pokud produkty metabolických procesů jsou negativnější než substráty, pak jsou tyto procesy doprovázeny generováním (kladných) vodíkových iontů – hovoří se o tzv. proton-produkčních reakcích. Příkladem je třeba glukóza v anaerobní glykolýze přeměněná na laktát a vodíkový iont. A naopak, pokud jsou substráty v nějakém

metabolickém procesu negativnější než jejich substráty (třeba kompletní oxidace laktátu na CO_2 a vodu), pak se H^+ ionty při této reakci spotřebovávají (proton konsumpční reakce).

Spotřebovávané vodíkové ionty mohou být snadno získávány z CO_2 a vody, výsledkem je to, že proton-konsumpční reakce provází tvorba bikarbonátů.

- Proton konsumpční reakce jsou tedy zároveň bikarbonát-produkční.
- Obdobně, vodíkové ionty vznikající při metabolických dějích jsou díky přítomnosti bikarbonátového pufru v tělních tekutinách navazovány na bikarbonáty a proto proton-produkční reakce jsou zároveň bikarbonát-konsumpční.

3. Acidobazická rovnováha závisí na bilancích toků CO_2 a toků protonů a bikarbonátů propojených přes bikarbonátový systém.

V bilančním pojetí se vracíme ke klasickému rozdělení acidobazických poruch jako poruch bilancí mezi tvorbou a vylučováním CO_2 vedoucí ke změnám pCO_2 (respirační acidóza a alkalóza) a mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin, tj. mezi toky vodíkových iontů a bikarbonátů projevující se změnou BB a SID (metabolická acidóza a alkalóza). Rozlišujeme tedy pojmy acidóza a alkalóza jako patofyziologický proces a acidémie a alkalémie jako charakteristiku momentální hodnoty pH.

Propojení toků metabolické produkce CO_2 a produkce silných kyselin přes bikarbonátový pufr dává možnost respiračnímu systému korigovat metabolické poruchy acidobazické rovnováhy a ledvinám korigovat respirační poruchy.

Na rozdíl od klasického pojetí ale uvažujeme toky bikarbonátů a protonů vždy v souvislostech s doprovodnými toky dalších iontů vyrovnávajících elektroneutralitu.

4. Hodnoty SID a BB v plazmě vyjadřují stejné entity, počítané různým způsobem, změny hodnot změny hodnot SID a BB (BE) jsou totožné a charakterizují bilanci toků protonů a bikarbonátů.

Hodnoty BB a SID vyjadřují sumární náboj pufrálních bází. Změna těchto hodnot odpovídá změně množství vodíkových iontů navázaných na pufrální báze v litru plazmy – přidání 1 mEq protonů k litru plazmy sníží jak SID tak BB o jeden mEq/l, přísun 1 mmol (resp. mEq) bikarbonátů k litru plazmy tyto hodnoty zvýší o jeden mmol (resp. o 1 mEq/l). Změny hodnot SID a BB (BE) proto charakterizují metabolickou složku acidobazické rovnováhy.

Hodnoty SID a BB se mohou také měnit při zředění nebo zakoncentrování vnitřního prostředí, které změní koncentraci bikarbonátů a nebikarbonátových pufrálních bází. Pro odlišení od změn vyvolaných posunem metabolické bilance acidobazické rovnováhy od změn vyvolaných dilucí nebo zahuštěním vnitřního prostředí je vhodné porovnat změny SID a BB se změnami koncentrací ostatních iontů (obdobně jako to např. hodnotí Jabor a Kazda (14, 32, 35).

Hodnoty SID a BB v plazmě jsou nezávislé na pCO_2 , což ale platí pouze tehdy, uvažujeme-li plazmu odděleně – v celé krvi dochází k při změnách pCO_2 k přesunům bikarbonátů mezi plazmou a krvinkou, výměnou za chloridy, k opačným přesunům při změnách hladiny pCO_2 dochází mezi plazmou a intersticiální tekutinou.

5. Všudypřítomný bikarbonátový systém ($\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$) v tělních tekutinách lidského organismu zachycuje protony a toky protonů jsou tedy ekvivalentní tokům bikarbonátů.

Difúze závisí na rozdílu koncentrací – koncentrace bikarbonátů je o šest řádů vyšší než koncentrace vodíkových iontů – proto uvnitř tělních tekutin jsou difúzní toky bikarbonátů větší než toky H^+ . Tak například, aby bylo dosaženo byl koncentračního gradientu H^+ mezi buňkou a kapilárou 0,1 mmol/l musela by na jednom konci difúzní dráhy koncentrace H^+ stoupnout na 10^{-4} mol/l, což by odpovídalo pH4. Proto difúzní tok zjišťuje bikarbonát - vodíkové ionty se váží s ionty bikarbonátu, jeho hladina se na jednom konci snižuje, až se postupně vytvoří koncentrační gradient bikarbonátů potřebný pro difúzi.

Bikarbonátový systém tedy může zachycovat nebo produkovat ionty H^+ , a toky H^+ se tak nahradí toky HCO_3^- . Přítok vodíkových iontů tedy odpovídá spotřebě bikarbonátů, a opačně – odtok vodíkových iontů z intersticiální tekutiny přes membránu buněk se projeví přítokem bikarbonátů (Obr. 15). Protože metabolická tvorba CO_2 (16–20 000

mmol/den) je více než o dva řády větší než metabolická tvorba silných kyselin (cca 60 mmol/den) bude mít spotřeba nebo tvorba CO₂ v pufrčních reakcích na hladinu CO₂ minimální vliv (hladinu CO₂ v tkáních ovlivňuje respirace a perfúze).

6. Pufrční systémy jsou „zásobárnami/odkladistěmi“ při nerovnováze bilance toků bikarbonátů – s příslušnými změnami acidobazické rovnováhy.

Metabolickou bilanci acidobazické rovnováhy můžeme vyjádřit prostřednictvím bilancí toků bikarbonátů, provázenou toky doprovázejících iontů zajišťujících elektroneutralitu. Prostřednictvím toků bikarbonátů můžeme vyjádřit metabolickou bilanci acidobazické rovnováhy. Pokud je bilance toků bikarbonátů negativní, chybějící bikarbonáty poskytují pufrční systémy, v opačném případě se se přebytek bikarbonátů v pufrčních systémech akumuluje (s příslušným posunem acidobazických rovnováh, které se mimo jiné projeví příslušnou změnou hodnot BB a SID). Pufrční systémy tak plní roli tlumiče při nerovnováhách toků bikarbonátů.

7 Bilanční toky acidobazické rovnováhy

7.1 Bilanční tok respirační složky acidobazické rovnováhy

Tok oxidu uhličitého se v klidu pohybuje kolem 16 – 21 000 mmol/den. Rychlost jeho tvorby souvisí se spotřebou kyslíku a respiračním kvocientem, závisí na energetické spotřebě a zejména se zvyšuje při tělesné námaze. Hladina CO₂ se liší v arteriální a ve venózní krvi. Protože krev odtékající z alveolů je ekvilibrována s alveolárním vzduchem (jehož složení závisí na alveolární ventilaci), hladina CO₂ v arteriální krvi bude ovlivňována respirací. To má význam pro regulaci dýchání prostřednictvím signalizace přes chemoreceptory. Regulace dýchání tím zajišťuje **stálost hladiny oxidu uhličitého v arteriální krvi**.

Při normální hladině kyslíku je dýchání regulováno přes oxid uhličitý, při poklesu pO₂ – třeba při výškové hypoxii, převládne stimulační vliv snížené hladiny kyslíku a arteriální krev je hypokapnická.

Pro regulační odpověď ventilace na metabolické poruchy acidobazické rovnováhy má význam mozkomíšní mok. Oxid uhličitý prochází přes hematoencefalickou bariéru mnohem rychleji než bikarbonát. Metabolické poruchy acidobazické rovnováhy vedou ke směnám hodnot BB a SID, s poklesem (při acidóze) nebo vzestupem (při alkalóze) hladiny bikarbonátů v krvi, s následným vznikem koncentračního gradientu mezi krví a mozkomíšním mokem. Následné pomalé přestupy bikarbonátů přes hematoencefalickou bariéru vedou ke změnám pH mozkomíšního moku a ovlivnění respiračního centra. Důsledkem je kompenzační respirační odpověď na metabolickou acidózu a alkalózu. Kompenzační odpověď respirace na metabolickou acidózu je větší než na metabolickou alkalózu v důsledku toho, že snížení ventilace by vedlo nejen k vzestupu pCO₂ ale i k poklesu pO₂, a pokles pO₂ stimuluje dýchání. Proto pokles alveolární ventilace při metabolické alkalóze není velký.

Venózní krev odtékající z tkání je ekvilibrována s intersticiální tekutinou. **Hladina CO₂**

v tkáních ale nezávisí jen na respiraci, pCO₂ v tkáních a ve venózní krvi je závislá i na perfúzi.

Označíme-li celkovou koncentraci oxidu uhličitého (tj. rozpuštěné CO₂, CO₂ ve formě bikarbonátu a CO₂ navázané na hemoglobin jak karbaminohemoglobin) v arteriální a venózní krvi jako CaCO₂ a CvCO₂, rychlost metabolické tvorby CO₂ jako VCO₂ a průtok jako Q pak podle Fickova zákona musí v ustáleném stavu platit:

$$VCO_2 = (CvCO_2 - CaCO_2) Q$$

Z toho vyplývá, že celková koncentrace CO₂ ve venózní krvi bude:

$$CvCO_2 = CaCO_2 + VCO_2/Q$$

A protože krev odtékající z tkáňových kapilár je ekvilibrována s intersticiální tekutinou v tkáních, bude pCO₂ ve venózní krvi a v tkáních závislé na respiraci a také i na průtoku. Perfúze v různých tkáních (jakož i metabolická tvorba CO₂) může být různá, a proto venózní pCO₂ v různých vénách se může lišit (na rozdíl od arteriální krve, kde je pCO₂ všude stejné).

Hypoperfúze proto vede k hyperkapnické (respirační) acidóze v tkáních (se vzestupem pCO₂ v odtékající venózní krvi) i v případě, kdy je arteriální pCO₂ v mezích normy. Nebezpečná je při tom vazba vodíkových iontů na bílkoviny v buňkách, která vede k poškození funkčnosti příslušných enzymů (33).

7.2 Bilanční toky metabolické složky acidobazické homeostázy

Bilanční toky metabolických poruch acidobazické rovnováhy lze vyjádřit jako bilanci toků bikarbonátů provázenou komplementárními toky dalších iontů (obr 14).

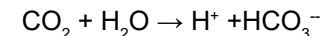
Za normálních podmínek v ustáleném stavu je metabolická tvorba silných kyselin v rovnováze s jejich vylučováním v ledvinách.

Přísun aniontů silných kyselin do intersticiální tekutiny odpovídá jejich renálnímu vylučování.

Spotřeba bikarbonátů při neutralizaci metabolického toku vodíkových iontů je v rovnováze s přísunem bikarbonátů z ledvin v důsledku acidifikace moče (Obr. 16).

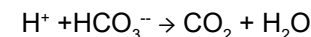
Při acidifikaci moče se bikarbonáty v ledvinách tvoří dvojím způsobem.

V tubulárních buňkách jsou bikarbonáty spolu s H⁺ ionty vytvářeny z CO₂ a vody:



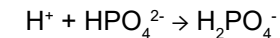
H⁺ ionty jsou secernované do tubulů a bikarbonáty přecházejí do intersticiální tekutiny.

V proximálním tubulu se H⁺ ionty váží na bikarbonát profiltrovaný do glomerulárního filtrátu (a tím zajišťují jeho zpětnou resorpci):



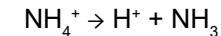
Ve vzestupné části Henleho kličky a ve sběrných kanálkách se secernované H⁺ váží na

fosfáty a na anionty některých organických kyselin (případně i na zbytky bikarbonátů):

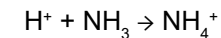


Profiltrované bikarbonáty jsou prakticky úplně resorbovány. Množství vodíkových iontů navázaných na fosfáty a další organické anionty (např. ketolátky) lze stanovit titrací hydroxidem sodným (moč se odtitruje se do pH glomerulárního filtrátu, které je stejné jako v plazmě), proto se nazývá jako tzv. titrovatelná acidita, která za normálních podmínek představuje 10–30 mmol/24 hodin. Tomu odpovídá i množství bikarbonátů generovaných do vnitřního prostředí.

Další porce bikarbonátů ledviny vytvářejí v proximálním tubulu z glutaminu – z jedné molekuly glutaminu se v buňkách proximálního tubulu vytvoří dva ionty NH_4^+ , secernované do tubulu a dva molekuly HCO_3^- , které přecházejí do intersticia ledvin a do krve. V dřeni ledvin v Henleho klíče se NH_4^+ částečně rozpadá na amoniak a H^+ :



Amoniak se dostane přes dřeh ledvin do sběrných kanálků, kde se váže na vodíkový iont secernovaný alfa-buňkami sběrných kanálků:



Tím se zabezpečí, aby pH moči nebylo příliš nízké. Množství NH_4^+ vytvořeného z glutaminu a vyloučeného močí se pohybuje mezi 30–50 mmol/24 hodin (tomu odpovídá odpovídající ekvimolární množství bikarbonátů).

Celkové množství ledvinami vyloučených vodíkových iontů vázaných na fosfáty nebo na amoniak (a odpovídající ekvimolární množství navíc vytvořených bikarbonátů) se dá určit změřením tzv. efektivního vylučování kyselin (**net acid excretion**) – **NAE**. K tomu potřebujeme znát titrovatelnou aciditu (TA), exkreci amoniaku ($\text{U}_{\text{NH}_4^+}$) a exkreci bikarbonátů v moči ($\text{U}_{\text{HCO}_3^-}$):

$$\text{NAE} = \text{TA} + \text{U}_{\text{NH}_4^+} - \text{U}_{\text{HCO}_3^-}$$

Jako regulační odpověď na acidobazické poruchy jsou ledviny schopny zvýšit nebo snížit acidifikaci moči a tím zvýšit nebo snížit přísun bikarbonátů do vnitřního prostředí. Maximální odpověď ledvin na acidobazickou poruchu se vyvíjí pomalu, během 3 – 5 dní (nejprve se mění titrovatelná acidita, a později především vylučování NH_4^+). Ledviny tak jsou např. schopny kompenzovat respirační acidózu zvýšenou acidifikací moče a vytvořením pozitivní bilance bikarbonátů posunout v pufrčních systémech rovnováhu a méně kyselou stranu.

Při regulační odpovědi ledvin na alkalózu ve sběrných kanálkách alkalizují moč (a okyselují intersticiu ledvin prostředí) beta-interkalární buňky. Na rozdíl od alfa-interkalárních buněk, secernujících do tubulárního lumen H^+ ionty a do ledvinného intersticia bikarbonáty, beta-interkalární buňky do lumen tubulu secernují bikarbonáty výměnou za chloridy, a do intersticia ledvin dodávají H^+ ionty (které se váží na bikarbonáty

Při metabolických acidózách je rovnováha přísunu a spotřeby bikarbonátů porušena ve prospěch převahy spotřeby bikarbonátů. Ztráty bikarbonátů jsou nahrazovány z pufrčních systémů s následným posunem rovnováhy na kyselu stranu a poklesem BB, BE a SID. Ledviny během 3–5 dní korigují metabolickou acidózu zvýšenou acidifikací moči (zvýšením titrovatelné acidity a exkrecí NH_4^+) provázenou zvýšenou tvorbou bikarbonátů do vnitřního prostředí. Zvýšená acidifikace je obvykle provázena snížením zpětné resorpce chloridů – zvýšení toku bikarbonátů z ledvin je proto zpravidla provázeno ekvimolárními ztrátami bikarbonátů.

Zvýšení acidifikace moči - zvýšení sekrece H^+ a NH_4^+ do tubulů bývá spojeno se snížením resorpce chloridů (a naopak). Regulační odpověď ledvin na acidózu vede ke zvýšení přísunu bikarbonátů do ECT provázenou zvýšením ztrát chloridů.

Dalším zdrojem bikarbonátů při acidifikaci vnitřního prostředí je **výměna vodíkových iontů v buňkách** (kde jsou vodíkové ionty pufrovány intracelulárními nárazníky) **za ionty draslíku a sodíku**. Výstup draslíku z buněk výměnou za vodíkové ionty je provázen zvýšením kalémie (proto také pásmo normální hladiny draslíku se stoupá s klesajícím pH), a také zvýšenou ztrátou draslíku v ledvinách, což při dlouhotrvajících acidemiích

v ledvinném intersticiu). Tyto buňky jsou aktivovány alkalickým pH, zvyšují vylučování HCO_3^- do moči a celkově snižují přísun bikarbonátů z ledvin do krve. Předpokladem zapojení beta interkalárních buněk do regulační odpovědi na alkalózu je ale dostatek chloridů v tubulární tekutině. Proto například při hypochloremické alkalóze po zvracení beta-interkalární buňky moč nealkalizují, naopak, u takto postižených pacientů pozorujeme tzv. paradoxní acidifikaci moči.

Za normálního stavu tvorba bikarbonátů ledvinami odpovídá spotřebě bikarbonátů při neutralizaci metabolického toku vodíkových iontů.

vede k snížení zásob draslíku v buňkách (Obr. 17).

Nebezpečná je pak rychlá alkalizace vnitřního prostředí (např. infúzemi bikarbonátů), která může vyvolat opačný proces (nasávání draslíku do buňky výměnou za H^+), ohrožující pacienta na životě nebezpečným poklesem hladiny extracelulárního draslíku. Při dlouhodobých acidózách (zejména renálního původu) se jako akceptorem vodíkových iontů může sloužit základní hmoty kostí (uvolňuje se HCO_3^- spolu s kalcium a fosforečnany).

Metabolická alkalóza posouvá bilanci bikarbonátů na stranu jejich akumulace. Bikarbonáty jsou nejprve akumulovány v pufracích systémech s následným posunem acidobazické rovnováhy na alkalickou stranu (a vzestupem hodnot BB, BE a SID). Alkalózu může částečně kompenzovat spotřeba bikarbonátů při výměně vodíkových iontů za ionty draslíku a sodíku přes buněčnou membránu (deplece draslíku třeba při hyperaldosteronismu, s následnou výměnou H^+ za K^+ v buňkách může ale být i vyvolávající příčinou metabolické alkalózy).

Rozsah korekční odpovědi ledvin na metabolickou alkalózu spočívající ve snížení acidifikace moče (a následném snížení přísunu bikarbonátů z ledvin do vnitřního prostředí v ledvinách) je omezen nutností zabránit přílišné alkalizace moči (z důvodů možné tvorby kalciových konkrementů).

Ledviny mají proto ještě další možnost regulační odpovědi spočívající v **ovlivnění zpětné resorpce aniontů organických kyselin** v proximálním tubulu. Při normálním pH jsou anionty organických kyselin téměř zcela reabsorbovány, při vzestupu pH je zpětná resorpce utlumena. V ustáleném stavu metabolismus organické kyseliny (tj. jak organický aniont, tak i vodíkový iont) vytváří a zase metabolizuje (rychlost jejich tvorby a zániku je v ustáleném stavu konstantní, proto se nemění jejich koncentrace v krvi). Jestliže při alkalóze se začíná ledvinami ztrácet jejich aniont, vodíkový iont zůstává ve vnitřním prostředí, váže bikarbonát a tím napomáhá korigovat pozitivní bilanci bikarbonátů.

Metabolická **produkce organických kyselin** do ECT je za normálních okolností v rovnováze s jejich **spotřebou** - odsunem z ECT. Anionty organických kyselin jsou produkovány a spotřebovávány spolu s vodíkovým iontem (jako kyseliny). Proto příjem solí organických kyselin potravou působí alkalizačně - aniont organické kyseliny se vstřebává spolu s vodíkovým iontem což vede k pozitivní bilanci bikarbonátů (viz Obr. 18).

Obdobně alkalizačně působí rychlá utilizace většího množství organických kyselin (ketolátek, laktátu), která je provázána vznikem bikarbonátů (proto anionty organických kyselin působí jako tzv. potenciální hydrogenuhličitany).

Při dlouhodobých acidózách, zejména renálního původu, se jako kompenzační mechanismus uplatňuje ještě vazba vodíkových iontů na základní hmotu kostí, výměnou za uvolňované bikarbonáty, karbonáty, fosfáty, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . (27, 47).

V gastrointestinálním traktu je sekrece chloridů a vodíkových iontů do žaludku (a bikarbonátů do ECT) v bilanční rovnováze se vstřebáváním chloridů výměnou za

secernované bikarbonáty do střeva. K narušení této bilance dochází za patologických stavů s následnou hypochloremickou alkalózou při zvracení, nebo hyperchloremickou acidózou při průjmech nebo střevních píštělech.

8 Patogeneze acidobazických poruch dle bilančního přístupu

Dle klasické teorie se poruchy acidobazické rovnováhy dělí na respirační způsobené poruchou bilance CO_2 projevující se změnou pCO_2 a metabolické, k nimž vede primární porucha bilance $\text{HCO}_3^-/\text{H}^+$ projevující se změnou hodnot BB resp BE. Stewartův Fenclovův přístup vychází z principu, že pH (a návazně i koncentraci bikarbonátů) ovlivňují tři nezávislé proměnné - pCO_2 , SID a celková koncentrace nebikarbonátových pufrů (označovaných jako A_{tot}) - tj. konkrétně hladiny albuminů a fosfátů (Obr. 19). Poruchy acidobazické rovnováhy proto dělí na respirační, projevující se změnou pCO_2 (v tom se shoduje s klasickou teorií) a metabolickou, kterou způsobuje změna SID nebo změna A_{tot} (viz tab. 1).

Bilanční přístup nahlíží na poruchy acidobazické bilance, obdobně jako klasická teorie, jako na poruchy bilance toků CO_2 a toků $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$. Jak bylo zmíněno výše, bilance toků H^+ je možno převést na bilanci toků bikarbonátů - proto metabolické poruchy jsou poruchy bilancí bikarbonátů.

Kauzální příčinou respiračních poruch acidobazické rovnováhy v klasickém a Stewartově-Fenclově přístupu je primární změna hladiny pCO_2 která v arteriální krvi závisí na alveolární ventilaci.

Z hlediska bilančního přístupu stojí za připomenutí, že arteriální krev (ekvilibrovaná s alveoly v plicích) má všude stejné složení krevních plynů a stejné acidobazické poměry, zatímco žilní krev, (ekvilibrovaná s tkáněmi), má složení krevních plynů a pH závislé také na perfúzi. V hypoperfundované tkáni, díky dysbalanci mezi metabolickou tvorbou CO_2 a tkáňovou perfúzí vždy vzniká vedle hypoxie i hyperkapnická acidóza (dle klasického názvosloví tedy "respirační" acidóza) i když v arteriální krvi může být pCO_2 normální.

Uvažování extracelulární tekutiny a s ní propojené intracelulární tekutiny jako homogenních kompartmentů (jak to činí např. (86, 87)) proto není zcela přesné.

Acidobazické poměry intersticiální tekutiny - a s ní ekvilibrované odtékající venózní krve, se v různých tkáních liší. Tyto rozdíly se obzvláště projeví při ohrožení objemu cirkulující krve, kdy po redistribuci krve jsou některé tkáně hypoperfundované (a trpí hypokapnickou acidózou), zatímco jiné mohou být z hlediska acidobazické rovnováhy intaktní. Míchání krve odtékající z hypoperfundovaných a z normálně perfundovaných tkání vede k tomu, že hladiny krevních plynů v centrální žilní krvi nemusejí odpovídat tíži hypoxické a hyperkapnické acidózy v postižených periferních tkáních.

Při metabolických acidózách jsou v pufracích systémech pufróvaný akumulované vodíkové ionty (pufrý jsou zdrojem bikarbonátů při deficitu bilance bikarbonátů). Pokud je v důsledku ohrožení objemu cirkulující krve a následné vasokonstrikci ve svalové tkáni omezen průtok (a kde také stoupá hladina pCO_2), snižuje se tím i kapacita extracelulárních i intracelulárních pufrů svalové tkáně. To vede k tomu, že do pufrování se nuceně více zapojují i další tkáně (např. mozek), což může vést k jejich poškození. Dobrou indikací tohoto nebezpečného stavu je porovnání pCO_2 z arteriální a venózní brachiální krve. Kamel a Halperin upozorňují, že pokud je arteriovenózní rozdíl větší než 6 mmHg je nutno u pacientů s acidózou se nejprve postarat o restituci objemu cirkulující krve pomocí náhradních roztoků, dokud se tento rozdíl se nesníží (33).

V klasickém přístupu je primární příčinou metabolických poruch acidobazické rovnováhy změna metabolické komponenty vyjádřená hodnotou BB a BE: snížení nastává při metabolické acidóze, zvýšení při alkalóze. Příčinou metabolických poruch dle Stewartova-Fenclova přístupu jsou změny dvou z trojice nezávislých proměnných: SID a celkové koncentrace nebikarbonátových pufrů - tedy albuminu a fosfátů. Z toho vyplývá i klasifikace metabolických acidobazických poruch. Kauzální řetězce vzniku těchto poruch jsou často zatemňovány odkazem na fyzikálně-chemické vztahy. Bilanční přístup patogenezu těchto poruch (při platnosti všech fyzikálně-chemických vztahů) vysvětluje názorněji.

8.1 Patogeneze metabolické acidózy a alkalózy způsobená změnou SID.

Změna hodnoty SID může nastat při převodnění nebo ztrátě vody, které vedou k diluční alkalóze nebo kontrakční acidóze. SID se dále může snížit tím, že složky jednotlivé složky SID (tedy především bikarbonáty) se sníží a jejich místa zaujmou zvýšené chloridy - u pacientů diagnostikujeme hyperchloremickou acidózu. Může nastat i obrácená situace - SID vzroste a koncentrace chloridů se sníží - důsledkem je alkalizace

pH nezávisle na ředění se široce využívá v chemii a v experimentální biologii). Příčinou tohoto jevu je to, že při zředění klesne koncentrace jak pufrací báze [Buf] tak i slabé kyseliny [HBuf] stejnoměrně. Označíme-li si diluční (nebo koncentrační) koeficient jako "k", pak nová koncentrace pufrací báze a pufrací kyseliny bude k[Buf] a k[HBuf]. Koncentrace vodíkových iontů [H⁺] (závislejší na disociační konstantě K_{dis}) se nezmění:

$$[H^+] = K_{dis} (k[HBUF]) / (k[Buf]) = K_{dis} [HBUF] / [Buf]$$

Budeme-li ředit (nebo zakoncentrovávat) plazmu in vitro změníme koncentrace koncentrace jak pufracích bazí, tak i slabých kyselin (tedy i CO₂ a H₂CO₃) - a pH se nezmění. In vivo je však situace jiná - respirace udržuje v arteriální krvi hladinu CO₂ na konstantní úrovni (v závislosti na hodnotě alveolární ventilace), po zředění (nebo zakoncentrování) se nezmění. Ve venózní krvi (a v tkáních) bude hladina CO₂ záviset ještě i na průtoku - nezmění-li se průtok, také se nezmění hladina CO₂. Změní se však koncentrace pufracích bazí - a to vede k posunu rovnováhy v pufracích systémech směrem doprava a k vzestupu [H⁺] při diluci a k posunu doleva a alkalémii při hemokoncentraci (viz Obr. 20).

8.1.2 Patogeneze hyperchloremické acidózy

Jedná se o metabolickou acidózu kdy deficit bilance bikarbonátů je provázen akumulací chloridů v ECT - za ztracený bikarbonát je do ECT akumulován chlorid.

Typickým příkladem je acidóza při akutních průjmech. V tlustém střevě při vstřebávání sodíku a chloridů působí dvě pumpy - NHE pumpa vstřebává z lumina střeva sodík výměnou za vodíkový iont, druhá AE pumpa vstřebává chloridy výměnou za iont bikarbonátů. Za normálních okolností do střeva secernované bikarbonáty a vodíkové ionty jsou v stechiometrickém poměru a žádná porucha acidobazické rovnováhy nenastává. Problém však vznikne při akutních průjmech, když střevo musí čerpat velkou nálož obsahu - maximální kapacita NHE pumpy je menší, než je AE pumpy vyměňující bikarbonáty za vstřebávané chloridy. V tomto případě se v ECT hromadí chloridy a deficit bilance bikarbonátů vede k acidóze. Krom toho dochází ke střevním ztrátám draslíku, s následnou hypokalémií, ztráta hypoosmotické tekutiny může vést k ohrožení objemu a hyperosmotické dehydrataci.

Druhým příkladem klinického stavu, kdy negativní bilance bikarbonátů je provázena akumulací chloridů je renální proximální tubulární acidóza - snížení acidifikace moči vede k deficitu bilance bikarbonátů, bikarbonáty, které se z proximálního tubulu sniženě vstřebávají jsou nahrazovány pasivně resorbovanými chloridy. Ztracené bikarbonáty jsou nahrazeny akumulovanými chloridy, deficit bilance bikarbonátů vede k metabolické acidóze. K obdobným důsledkům vede podávání acetazolamidu, diuretika, který blokuje zpětné vstřebávání bikarbonátů v proximálním tubulu.

K hyperchloremické acidóze vede také podávání NH₄Cl, - chlorit se akumuluje v ECT, amonný iont je metabolizován na močovinu a vodíkový iont - resp. spotřebováván bikarbonát.

vnitřního prostředí při metabolické alkalóze. Snížení SID, s následnou acidózou, může být také provázeno zvýšením koncentrace aniontů plně disociovaných kyselin, které běžně nestanovujeme (laktátu, ketokyselin, sulfátů apod.) - viz Obr. 19.

8.1.1 Patogeneze diluční acidózy a kontrakční alkalózy

Dle Stewartovy rovnice pH závisí na nezávisle proměnných SID, pCO₂ a hladině nebikarbonátových pufrů (tj. albuminu a fosfátu), a při diluci, která proporcionálně sníží jak SID tak i celkové koncentrace albuminu a fosfátů vypočtené pH se sníží. To zní trochu komplikovaně, avšak vysvětlení příčin tohoto jevu je ale prosté (8) - zředíme-li pufr, snížíme jeho pufrací kapacitu, avšak neměníme jeho pH (vlastnost pufrů udržování

8.1.3 Patogeneze hypochloremické alkalózy

Acidózu vyvolává pozitivní bilance bikarbonátů provázená deficitem chloridů - za akumulovaný bikarbonát se z ECT ztrácí chlorid. Typickým projevem je metabolická acidóza po zvracení nebo odsávání žaludeční šťávy. Acidózu způsobuje bikarbonát, který se vytvořil při sekreci ztracené žaludeční šťávy výměnou za chloridy.

K hypochlorémie vzniká když ztráty chloridů jsou bez odpovídajících ztrát sodíku jako např. při primárním nebo sekundárním hyperaldosteronismu i řadě renálních tubulopatií - např. Bartterovu syndromu, Gittelmanovu syndromu. U těchto stavů je také tendence k pozitivní bilanci bikarbonátů. Aldosteron zároveň působí na alfa-interkalární buňky a zvyšuje acidifikaci moči (a vede k pozitivní bilanci bikarbonátů). Deficit draslíku vede k přesunům draslíku z buněk, výměnou za vodíkové ionty, což vede k pozitivní bilanci bikarbonátů v ECT.

K hypochloremické alkalóze může také vést podávání infúzí a léků kdy příjem sodíku výrazně převyšuje příjem Cl⁻, např. NaHCO₃, Na-laktátu, Na-acetátu, sodných solí léků nebo při aplikaci krevních derivátů s citrátem sodným. Důsledkem je hypochlorémie - organické anionty (laktát, acetát, citrát) se vstřebají jako kyseliny spolu s vodíkovým iontem což vede k pozitivní bilanci bikarbonátů a následné metabolické alkalóze (viz obr 18).

8.1.4 Patogeneze acidózy ze zvýšení silných neměřených aniontů

Neměřené anionty jsou anionty silných kyselin (např. SO₄²⁻) a také i anionty organických kyselin (laktát, ketolátek a dalších), které jsou při hodnotě plazmatického pH prakticky plně disociovány. Příčinou acidózy nejsou tyto neměřené anionty, ale vodíkové ionty provádějící tyto anionty při jejich vstupu do ECT. Důsledkem je negativní bilance bikarbonátů, která vede k příslušným posunům v pufracích systémech: tj. poklesu pH, snížení hladiny bikarbonátů, snížení SID a BB - pokles SID a BB odpovídá přírůstků hladiny neměřených aniontů.

Jedná se o např. o laktátovou acidózu, ketoacidózu, nebo o acidózu v důsledku tvorby silných kyselin z metabolizovaných exogenních látek - např. po podávání penicilinu, salicylátů aj.

8.2 Patogeneze metabolické acidózy a alkalózy způsobená změnou koncentrace nebikarbonátových pufrů (albuminu a fosfátů)

K nebikarbonátovým pufrům patří albumin a fosfáty. V čistém stavu tato porucha není spojena se změnou SID. V reálných situacích se často jedná o hypoalbumineckou alkalózu, která je ale často skryta jinými acidifikujícími ději. Dále do této skupiny patří hyperfosfatemická acidóza z retencí endogenních fosfátů.

Fosfáty i albumin jsou pufrů, jejichž pufrací kapacita je vzhledem k pufrací kapacitě bikarbonátů velmi malá a vlastní pufrací síla těchto pufrů sama o sobě nemůže vysvětlit příčinu skutečně pozorovaných acidobazických poruch při změně koncentrace těchto pufrů. Hypoalbuminemická alkalóza bývá v klinice nezdědko pozorována (i když

často bývá překryta jinými acidobazickými poruchami) (54, 55, 84). Z rovnic fyzikálně-chemických modelů acidobazické rovnováhy jasně vyplývá, že při neměnných hodnotách pCO₂ a SID snížení hladiny albuminu vede k vzestupu pH. Alkalizace byla prokázána také experimenty in vitro - při neměnném SID pokles hladiny albuminu vede skutečně k vzestupu pH (60). Nicméně někteří autoři koncept hypoalbuminemické alkalózy zpochybňují (46, 70). Bilanční přístup nabízí jasné kauzální vysvětlení fenoménu hypoalbuminemické alkalózy.

8.2.1 Patogeneze hypoalbuminemické alkalózy

Acidobazickou rovnováhu ovlivňuje bilance **tvorby a degradace albuminu**. Negativně nabitý albumin tvořený v játrech je provázen sekrecí vodíkového iontu do ECT (a následnou spotřebou bikarbonátů), a katabolismus albuminu je provázen spotřebou vodíkových iontů (přísunem bikarbonátů do ECT). Za rovnovážného stavu je tvorba a zánik albuminu v rovnováze a neovlivňuje acidobazickou rovnováhu.

Pokud ale dojde k poruše mezi tvorbou a degradací albuminu - výsledkem je porucha bilance. Pokud převáží katabolismus nad produkcí - důsledkem je pozitivní bilance bikarbonátů a hypoalbuminémie. Protože pokles kumulativního náboje albuminů je provázen novotvorbou bikarbonátů, celkové SID se nemění. Příčinou hypoalbuminémické alkalózy v akutních stavech tedy je to, že negativní bilance albuminu je provázena pozitivní bilancí bikarbonátů (Obr. 21).

Příčinou může být snížení syntézy albuminu (kdy rychlost degradace převáží sníženou rychlost syntézy), nebo zvýšené ztráty albuminu ledvinami (při nefrotickém syndromu) - v kyselém pH moči albumin váže více vodíkových iontů než v krvi.

U pacientů s hypalbuminémickou alkalózou pozorujeme kladnou hodnotu BE, alkalické pH a neměnnou hodnotu SID (15, 55, 77). In vitro pokusy imitovat hypoalbuminémickou alkalózu spočívaly v tom, ve vzorky plazmy s různou hladinou plazmatických bílkovin byly připravovány tak, aby se neměnila hodnota SID (60). Patogenetickou příčinou hypoalbuminémie je potřeba hledat v odpovědi na otázku proč se při hypalbuminémické alkalóze nemění SID - ekvimolární snížení náboje albuminu je provázeno akumulací bikarbonátů. Pokud trvá hypoalbuminémie delší dobu, regulační mechanismy (ledvinná odpověď) mohou původní metabolickou alkalózu, způsobenou náloží bikarbonátů v důsledku dočasné převahy degradace albuminu nad syntézou korigovat. To je i příčinou proč (zejména chronická) hypoalbuminémie nebývá vždy provázena metabolickou alkalózou (46).

Obdobnou patogenezi má hypofosfatémická alkalóza a hyperfosfatémická acidóza.

8.2.2 Patogeneze hyperfosfatémické acidózy

Tento stav pozorujeme při rozvinutém renálním selhání s výraznou hyperfosfatémií, kdy vzestup fosfatémie (provázené výraznou acidózou) není zanedbatelný. Příčinou acidózy jsou vodíkové ionty provázející vzestup fosfátů. Váží se na bikarbonáty a proto vzestup fosfátů je provázen poklesem bikarbonátů beze změny SID. V reálných situacích však tyto stavy souvisejí ještě i s retencí dalších silných kyselin díky závažné poruše acidifikační schopnosti ledvin při ledvinném selhání, což vede k poklesu SID a vzestupu koncentrace neměřených aniontů.

9 Závěr

Bilanční pojetí acidobazické rovnováhy propojuje klasické pojetí dánské školy se Stewartovým pohledem na acidobazickou regulaci a umožňuje kauzálně (nikoli jen fenomenologicky) vysvětlit patogenezi jednotlivých acidobazických poruch.

Fyzikálně-chemický přístup k popisu acidobazických rovnováh poměrně dobře

popisuje chemické rovnováhy v provázaných pufracích systémech plazmy, erytrocytů, intersticiální tekutiny a buněk, jakož i fyzikálně chemické rovnováhy mezi jednotlivými kompartmenty tělních tekutin. Nicméně se zdá, že sám o sobě nestačí (58, 59). Stačí si například uvědomit, že intersticiální tekutina v tkáních je ekvilibrována s odtékající (venózní) krví a tuto rovnováhu ovlivňuje mimo jiné i perfúze. Ta se ale v různých tkáních liší a navíc je regulována - nelze tedy pro modelování acidobazické a iontové rovnováhy uvažovat intersticiální tekutinu jako jeden homogenní kompartment, jak je to implementováno v některých celotělových modelech acidobazické rovnováhy.

Proto model acidobazické bilance musí uvažovat i cirkulaci a přenos krevních plynů a respektovat nehomogenitu tělesných tekutin v různých tkáních. Uvažování bilancí látkových toků patří k jedním ze základních přístupů k modelování.

Tvorba a validace klinicky využitelných modelů acidobazické bilance je naším dalším cílem.

Literatura

- [1.] Abram SR, Hodnett BL, Summers RL, Coleman TG, Hester RL. Quantitative Circulatory Physiology: an integrative mathematical model of human physiology for medical education. *Adv Physiol Educ* 31: 202–210, 2007.
- [2.] Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid–base disorders. *Kidney Int* 76: 1239–1247, 2009.
- [3.] Aiken CGA. History of medical understanding and misunderstanding of Acid base balance. *J Clin Diagn Res* 7: 2038–2041, 2013.
- [4.] Astrup P. A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in "separated" plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mm Hg). *Scand J Clin Lab Invest* 8: 33–43, 1956.
- [5.] Berend K. Acid-base pathophysiology after 130 years: confusing, irrational and controversial. *J Nephrol* 26: 254–265, 2013.
- [6.] Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological Approach to Assessment of Acid–Base Disturbances. *N Engl J Med* 371: 1434–1445, 2014.
- [7.] Dell RB, Winters RW. A model for the in vivo CO₂ equilibration curve. *Am J Physiol* 219: 37–44, 1970.
- [8.] Doberer D, Funk G-C, Kirchner K, Schneeweiss B. A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1*, edited by Pinsky MR, Brochard L, Hedenstierna G, Antonelli M. Springer Berlin Heidelberg, 2012, p. 71–78.
- [9.] Doweiko JP, Nompleggi DJ. Reviews: Role of Albumin in Human Physiology and Pathophysiology. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 15: 207–211, 1991.
- [10.] Dubin A, Estenssoro E. Acid-base balance analysis: misunderstanding the target. *Crit Care Med* 35: 2471–2472, 2007.
- [11.] Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, Laffaire E, Estenssoro E. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 35: 1264–1270, 2007.
- [12.] Engel K, Kildeberg P, Winters RW. Quantitative Displacement of Blood Acid-Base Status in Acute Hypocapnia. *Scand J Clin Lab Invest* 23: 5–17, 1969.
- [13.] Engliš M. Smíšené poruchy acidobazického metabolismu. *Praktický lékař* 52: 558–560, 1972.

- [14.] Engliš M, Jabor A, Kubáč P, Červinka I. Příspěvek k hodnocení metabolické složky poruch acidobazického metabolismu podle Stewartovy a Fenclovy koncepce. *Klin Biochem Metab* 14: 225–227, 2006.
- [15.] Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of Metabolic Acid–Base Disturbances in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2246–2251, 2000.
- [16.] Fencl V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 91: 1–16, 1993.
- [17.] Fencl V, Rossing TH. Acid-base disorders in critical care medicine. *Annu Rev Med* 40: 17–29, 1989.
- [18.] Figge J. The Figge-Fencl Quantitative Physicochemical Model of Human Acid-Base Physiology (Version 3.0) [Online]. Figge-Fencl.org - Figge-Fencl Quantitative Physicochemical Model of Human Acid-Base Physiology: 27 October, 2013. <http://www.figge-fencl.org/model.html> [22 Jun. 2016].
- [19.] Figge JJ. The Figge-Fencl Quantitative Physicochemical Model of Human Acid-Base Physiology (Version 3.0) [Online]. figge-fencl.org: October 8, 2012; updated on October 27, 2013. www.FiggeFencl.org [1 Jun. 2016].
- [20.] Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 26: 1807–1810, 1998.
- [21.] Figge J, Kellum JA, Elbers P. Role of the non-volatile weak acids (albumin, phosphate and citrate). *Stewart's Textbook of Acid Base*. .
- [22.] Figge J, Mydosh T, Fencl V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 120: 713–719, 1992.
- [23.] Figge J, Rossing TH, Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 117: 453–467, 1991.
- [24.] Gezer M, Bulucu F, Ozturk K, Kilic S, Kaldirim U, Eyi YE. Effectiveness of the Stewart Method in the Evaluation of Blood Gas Parameters. *Turk J Emerg Med* 15: 3–7, 2015.
- [25.] Goldberg M, Green SB, Moss ML, Marbach CB, Garfinkel D. Computer-based instruction and diagnosis of acid-base disorders: a systematic approach. *Crit Care Med* 1: 279, 1973.
- [26.] Gomez H, Kellum JA. Understanding Acid Base Disorders. *Crit Care Clin* 31: 849–860, 2015.
- [27.] Green J, Kleeman CR. The role of bone in the regulation of systemic acid-base balance. *Contrib Nephrol* 91: 61–76, 1991.
- [28.] Grogono A, Byles P, Hawke W. An in vivo representation of acid-base balance. *Lancet* 308: 499–500, 1976.
- [29.] Harington CR, Van Slyke DD. On the determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. II. *J Biol Chem* 61: 575–584, 1924.
- [30.] Hester RL, Brown AJ, Husband L, Iliescu R, Pruett D, Summers R, Coleman TG. HumMod: A Modeling Environment for the Simulation of Integrative Human Physiology. *Front Physiol* 2: 12, 2011.
- [31.] Jabor A, Kazda A. Modelling of acid-base equilibria. *Acta Anaesthesiol Scand* 39: 119–122, 1995.
- [32.] Jabor A, Kazda A. Evaluation of relations between sodium and chloride ions with respect to acid-base status. In: *Proceedings of the 15th IFCC FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: EUROMEDLAB 2003, Barcelona, Spain, June 1 - 5, 2003*, edited by De Gruyter W. 15th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Euromedlab 2003. Monduzzi, Bologna; 2003, 2003, p. 491 – 493.
- [33.] Kamel KS, Halperin ML. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology: A Problem-Based Approach*. Elsevier Health Sciences, 2016.
- [34.] Kaplan L. Acid-base balance analysis: a little off target. *Crit Care Med* 35: 1418–1419, 2007.
- [35.] Kazda A, Jabor A. Hodnocení vztahů mezi ionty Natria a chloridů při posuzování nálezů acidobazické rovnováhy. *Klin Biochem Metab* 9: 199–201, 2001.
- [36.] Kellum JA. The Acid base pHorum [Online]. University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Critical Care Medicine Website: 2003. <http://www.ccm.pitt.edu/acid-base-phorum> [22 Jan. 2017].
- [37.] Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 9: 500, 2005.
- [38.] Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 10: 51–55, 1995.
- [39.] Kishen R, Honoré PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Waele E, De Regt J, Van Gorp V, Boer W, Spapen H. Facing acid-base disorders in the third millennium - the Stewart approach revisited. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7: 209–217, 2014.
- [40.] Kofránek J. Komplexní model acidobazické rovnováhy krve. In: *MEDSOFT 2009*, edited by Zeithallová M. MEDSOFT. physiome.cz, 2009, p. 23–60.
- [41.] Kofránek J. Complex model of acid-base balance. M. Zeithamlová (Editor), *MEDSOFT 2009*. .
- [42.] Kofránek J. Integrated models of physiological systems as a theoretical foundation for medical training Simulators. *Inaugural Lectures of Czech Technical University in Prague* 2011: 27, 2011.
- [43.] Kofránek J, Mateják M, Privitzer P, Tribula M, Kulhánek T, Šilar J, Pecinovský R. HumMod-Golem Edition: large scale model of integrative physiology for virtual patient simulators. In: *Proceedings of the International Conference on Modeling, Simulation and Visualization Methods (MSV). The Steering Committee of The World Congress in Computer Science, Computer Engineering and Applied Computing (WorldComp)*, 2013, p. 1.
- [44.] Kofránek J, Matoušek S, Andrlík M. Border flux ballance approach towards modelling acid-base chemistry and blood gases transport. In: *Proceedings of the 6th EUROSIM Congress on Modeling and Simulation*, <http://www.physiome.cz/references/ljubljana2007.pdf>, edited by Županic VB, Karba S, Blažič S. Ljubljana: University of Ljubljana., 2007, p. CD Rom Proceedings: TU–1–P7–4: 1–9.
- [45.] Kofranek J, Matousek S, Rusz J, Stodulka P, Privitzer P, Matejak M, Tribula M. The Atlas of Physiology and Pathophysiology: Web-based multimedia enabled interactive simulations. *Comput Methods Programs Biomed* 104: 143–153, 2011.
- [46.] Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol* 294: F1009–31, 2008.
- [47.] Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F811–32, 2003.
- [48.] Magder S, Emami A. Practical approach to physical-chemical acid-base management. *Stewart at the bedside. Ann Am Thorac Soc* 12: 111–117, 2015.
- [49.] Masevicius FD, Dubin A. Has Stewart approach improved our ability to diagnose acid-base disorders in critically ill patients? *Pediatr Crit Care Med* 4: 62–70, 2015.
- [50.] Mateják M, Kofránek J. Physiomodel - an integrative physiology in Modelica. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. 2015, p. 1464–1467.
- [51.] Matousek S, Handy J, Rees SE. Acid–base chemistry of plasma: consolidation of the traditional and modern approaches from a mathematical and clinical perspective. *J Clin Monit Comput* 25: 57–70, 2010.
- [52.] Matousek S, Kofranek J, Rees SE. Independence of Variables in Stewart's Model of the Acid-Base Chemistry of the Blood Plasma. *IFAC Proceedings Volumes* 42: 246–250, 2009.
- [53.] Matoušovic K, Martinek V, Kvapil M. Acidobazická rovnováha tělesných tekutin a její kvantitativní fyzikálně--chemické hodnocení. *Aktual Nefrol* 4: 150–156, 2002.
- [54.] Mavromatidou P, Sotirakopoulos N, Tsitsios T. Acid-base disorders in patients with hypoproteinemia [Online]. BANTAO. https://www.researchgate.net/profile/Dontscho_Kerjaschki/publication/241604658_Kerjaschki_D_Lymphatic_neoangiogenesis_in_human_neoplasia_and_transplantation_as

- [experiments_of_nature_BANTAO_J_4_60-61/links/5655e70608aeafc2aabed83c.pdf#page=105.](#)
- [55.] McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med* 81: 86–90, 1986.
- [56.] Morgan TJ. Partitioning standard base excess: a new approach. *J Clin Monit Comput* 25: 349–352, 2011.
- [57.] Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 85: 599–610, 2000.
- [58.] Ring T, Kellum JA. Strong Relationships in Acid-Base Chemistry - Modeling Protons Based on Predictable Concentrations of Strong Ions, Total Weak Acid Concentrations, and pCO₂. *PLoS One* 11: e0162872, 2016.
- [59.] Ring T, Nielsen S. Whole-body acid-base modeling revisited. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* .
- [60.] Rossing TH, Maffeo N, Fencel V. Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol* 61: 2260–2265, 1986.
- [61.] Seifter JL. Integration of Acid-Base and Electrolyte Disorders. *N Engl J Med* 371: 1821–1831, 2014.
- [62.] Siggaard-Andersen O. The pH-log pCO₂ blood acid-base diagram revised.pdf. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* .
- [63.] Siggaard-Andersen O. The first dissociation exponent of carbonic acid as a function of pH. *Scand J Clin Lab Invest* 14: 587–597, 1962.
- [64.] Siggaard-Andersen O. Blood Acid-Base Alignment Nomogram: Scales for pH, pCO₂, Base Excess of Whole Blood of Different Hemoglobin Concentrations, Plasma Bicarbonate, and Plasma Total-CO₂. *Scand J Clin Lab Invest* 15: 211–217, 1963.
- [65.] Siggaard-Andersen O. An acid-base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. *Scand J Clin Lab Invest* 27: 239–245, 1971.
- [66.] Siggaard-Andersen O. The acid-base status of the blood. *Munksgaard.*, 1974.
- [67.] Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 146: 15–20, 1977.
- [68.] Siggaard-Andersen O. Acid-base balance [Online]. *Encyclopedia of respiratory medicine*. <http://www.siggaard-andersen.dk/AcidBaseBalance.pdf>.
- [69.] Siggaard-Andersen O, Engel K. A new acid-base nomogram. *Scand J Clin Lab Invest* 12: 177–186, 1960.
- [70.] Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 107: 123–128, 1995.
- [71.] Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: Calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest* 48: 7–15, 1988.
- [72.] Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 27: 223–242, 1948.
- [73.] Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia* 57: 348–356, 2002.
- [74.] Stewart PA. *How to Understand Acid-base: A Quantitative Acid-base Primer for Biology and Medicine*. Edward Arnold, 1981.
- [75.] Stewart PA. *How to understand acid-based*. Elsevier, 1981.
- [76.] Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61: 1444–1461, 1983.
- [77.] Story DA, Kellum JA. Acid-base balance revisited: Stewart and strong ions. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 24: 9–16, 2005/3.
- [78.] Tanis J, Nrp JED, Friedman D. Acid-Base Balance Understanding is Critical to Treat Patients. *JEMS* 41: 38–42, 2016.
- [79.] Tuhay G, Pein MC, Masevicius FD, Kutscherauer DO, Dubin A. Severe hyperlactatemia with normal base excess: a quantitative analysis using conventional and Stewart approaches. *Crit Care* 12: R66, 2008.
- [80.] Van Slyke DD. An Apparatus for Determination of the Gases in Blood and Other Solutions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 7: 229–231, 1921.
- [81.] Van Slyke DD, Neill JM. The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. I [Online]. *J. Biol. Chem.* <http://www.jbc.org/content/61/2/523.short>.
- [82.] Waggers GL. Modern anaesthesiological principles for bulbar polio: manual IPPR in the 1952 polio-epidemic in Copenhagen. *Acta Anaesthesiol Scand* 38: 420–431, 1994.
- [83.] Watson PD. Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *J Appl Physiol* 86: 1421–1427, 1999.
- [84.] Wilkes P. Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 84: 1740–1748, 1998.
- [85.] Winters RW, Engel K, Dell RB. *Acid base physiology in medicine: a self-instruction program*. London Co., 1967.
- [86.] Wolf MB. Whole body acid-base and fluid-electrolyte balance: a mathematical model. *Am J Physiol Renal Physiol* 305: F1118–31, 2013.
- [87.] Wolf MB. Comprehensive diagnosis of whole-body acid-base and fluid-electrolyte disorders using a mathematical model and whole-body base excess. *J Clin Monit Comput* 29: 475–490, 2015.
- [88.] Wooten EW. Analytic calculation of physiological acid-base parameters in plasma. *J Appl Physiol* 86: 326–334, 1999.
- [89.] Wooten EW. Calculation of physiological acid-base parameters in multicompartment systems with application to human blood. *J Appl Physiol* 95: 2333–2344, 2003.
- [90.] Wooten EW. Science review: Quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Crit Care* 8: 448, 2004.
- [91.] Wooten EW. The standard strong ion difference, standard total titratable base, and their relationship to the Boston compensation rules and the Van Slyke equation for extracellular fluid. *J Clin Monit Comput* 24: 177–188, 2010.

Kontakt

Doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

Oddělení biokybernetiky a počítačové podpory výuky

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

U nemocnice 5,

121 53 Praha 2

tel: +420 777 686868

e-mail: kofranek@gmail.com