Hypoxemie/hypoxie a nové koncepty oxygenoterapie v intenzivní péči

Jan Máca^{1,2}, Marcela Káňová^{1,2}, Roman Kula^{1,2}, Pavel Ševčík^{1,2}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

²Katedra intenzivní medicíny a forenzních oborů LF OU Ostrava

Kyslík je biologicky stěžejní prvek k zajištění života a jeho dodávka do tkání je proto precizně regulována. Míra tkáňové oxygenace je v současné klinické praxi odhadována na podkladě měření hladiny kyslíku v krvi. Nedostatek kyslíku na buněčné a tkáňové úrovni může vést k orgánovému selhávání a ohrožení života. Při subletální hypoxii dochází k aktivaci významných adaptačních procesů s cílem zachování funkce buňky i tkání. Neadekvátní snaha o korekci hypoxie může vést k narušení této adaptace a riziku nežádoucí tkáňové hyperoxie. Tento fakt se snaží respektovat dva v současnosti navržené koncepty oxygenoterapie: (1) úzká kontrola arteriální oxemie a (2) permissivní hypoxemie. Recentní literatura podporuje spíše užití restriktivního cíle oxygenoterapie v intenzivní péči.

Klíčová slova: buněčná adaptace, hypoxemie, hypoxie, intenzivní péče, oxygenoterapie.

Hypoxemia/hypoxia and new concepts of oxygen therapy in intensive care

Oxygen is biologically vital element sustaining life. The tissue oxygen delivery is therefore precisely regulated. The degree of tissue oxygenation is estimated by measurement of oxygen blood level. The lack of oxygen on cellular and tissue level can lead to organ failure and life-threatening condition. Important adaptive processes are activated during the sublethal hypoxia with goal to preserve cellular and tissue functions. Inadequate effort to correct hypoxia can cause either disturbance of the adaptation or undesirable tissue hyperoxia. This fact is taken into account in two currently proposed concepts: (1) precise control of arterial oxemia and (2) permissive hypoxemia. Recent literature supports rather restrictive strategy of oxygen therapy in critical care.

Key words: cell adaptation, critical care, hypoxemia, hypoxia, oxygen therapy.

Úvod

Kyslík (O₂) je druhým nejvíce zastoupeným prvkem atmosféry. Jeho přítomnost je vitální pro téměř všechny organismy naší planety od jednobuněčných až po mnohobuněčné. Kyslík je z biologického hlediska nepostradatelný pro aerobní produkci makroergních fosfátových sloučenin (adenozintrifosfát – ATP) vznikajících při oxidaci základních živin. Dále je jako jeden ze základních strukturálních prvků v organismu obsažen v organických a anorganických sloučeninách a podílí se na redoxní signalizaci. Klidová denní spotřeba kyslíku je u člověka přibližně 250 ml/min (350 l/den). V těle nejsou trvale přítomny zásoby O₂, a proto musí být jeho přísun k buňkám tkání zajištěn nepřetržitým procesem. Precizní kontrola hladiny O₂ na úrovni tkání je zajišťována komplexním systémem skládající se z:

- 1) respirace, která zahrnuje zevní (plicní) a vnitřní (tkáňové) dýchání,
- 2) transportu kyslíku krví cestou kardiovaskulárního aparátu a
- 3) neuroendokrinní regulace výše uvedených procesů.

Rutiní měření tkáňové a buněčné hladiny O₂ je v klinické praxi prozatím nedostupné. Základní veličinou charakterizující velikost distribuce O₂ do tkání je kromě srdečního výdeje především arteriální obsah O₂ (CaO₂). CaO₂ je dána součtem molekul navázaných na hemoglobin tzv. saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi (SaO₂), a volně rozpuštěných molekul v krvi, vyjádřených parametrem parciální tlak O₂ v arteriální krvi (PaO₂):

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2) \quad \{1\}$$

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Máca, Ph.D., jan.maca@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava - Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(E-2): e29–e36

Článek přijat redakcí: 22. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2019

kde CaO_2 je arteriální obsah O_2 (ml/l); Hb je hladina hemoglobinu (g.l-1); SaO_2 je saturace hemoglobinu O_2 v arteriální krvi (%); PaO_2 je parciální tlak O_2 v arteriální krvi (kPa)

Za normálního fyziologického stavu činí SaO_2 až 97 % všech molekul O_2 v krvi a její hodnota je závislá na hladině PaO_2 . Tuto nelineární závislost popisuje tzv. disociační křivka hemoglobinu pro O_2 . CaO_2 a srdeční výdej (CO) pak určuje tzv. dodávku O_2 do tkání (DO_2), kterou lze vypočítat pomocí rovnice:

$$DO_2 = CaO_2 \times CO \quad \{2\}$$

kde DO_2 je dodávka O_2 (ml.min-1); CaO_2 je arteriální obsah O_2 (ml/l); CO je srdeční výdej (l.min-1)

V normobaroxických podmínkách jsou normální hodnoty PaO_2 udávány v rozmezí 71–104 mm Hg (9,9–14,4 kPa), SaO_2 nad 94 %, CaO_2 160–220 ml.l-1 a DO_2 950–1150 ml.min-1 (1). Snížené množství O_2 v arteriální krvi se obvykle označuje jako hypoxemie a nedostatek O_2 na úrovni tkání jako hypoxie.

Klinicky významným patologickým stavem je nepoměr mezi DO_2 a tkáňovou spotřebou kyslíku (VO_2), kdy může dojít k až rozvoji šoku. V takové situaci dochází dle stupně závažnosti DO_2/VO_2 nepoměru v intervalu několika minut až hodin k narušení buněčné homeostázy a rozvíjí se celulární dysfunkce a multiorgánové selhávání, což je stav spojený s rizikem smrti. V situaci, kdy nepoměr mezi DO_2 a VO_2 není letální, nebo je jeho rozvoj pozvolný jsou zahájeny adaptační procesy.

U kriticky nemocných pacientů patřila v minulosti k rutinní praxi snaha o striktní dosažení normoxemie, často bez ohledu na typ a fázi základního onemocnění. Cílem bylo, na jednu stranu, co nejrychlejší řešení patologického procesu a, na druhou stranu, prevence vzniku či progresu orgánových dysfunkcí na podkladě protrahované závažné tkáňové hypoxie.

V současnosti je tento koncept striktní normoxemie opouštěn, především z důvodu rozšiřujícího se povědomí o fyziologické adaptaci na subletální hypoxii. Tato adaptace je z evolučního hlediska jedním z nejstarších procesů a slouží zejména ke zmírnění následků plynoucích z nedostatku O_2 a zajištění přežití jednobuněčných i mnohobuněčných organismů. Agresivní korekce hypoxemie již v současnosti není u celé řady onemocnění doporučena. Důvodem je nejen potenciálně nepříznivé ovlivnění zmíněné fyziologické adaptace, ale i riziko navození tkáňové hyperoxie, která je ve srovnání s hypoxií v mnoha aspektech pro tkáň více nebezpečná (2–4).

Cílem tohoto článku je:

- 1) popis patofyziologie rozvoje arteriální hypoxemie a tkáňové hypoxie,
- 2) popis charakteru adaptačních procesů provázejících subletální hypoxii,
- 3) charakteristika aktuálních konceptů oxygenoterapie v intenzivní péči, tzn. koncept úzké kontroly oxemie a koncept permissivní hypoxemie,
- 4) stručný popis nejdůležitějších recentních prací medicíny založené na důkazech týkajících se pacientů v intenzivní péči.

Hypoxemie

Hypoxemii lze definovat jako patologicky sníženou hodnotu CaO_2 , tedy snížené množství O_2 v arteriální krvi. Klinicky je za hypoxemii nejčastěji považován pokles SpO_2 pod 88 % a/nebo přítomnost PaO_2 pod 72 mm Hg (10 kPa). U pacientů bez chronického respiračního onemocnění jsou za život ohrožující obvykle považovány hodnoty PaO_2 pod 60 mm Hg (8 kPa). Podle disociační křivky hemoglobinu pro O_2 dochází pod touto hranicí k situaci, kdy i malý pokles PaO_2 může vést ke kritické hypoxii tkání tím, že dochází k významnému snížení SaO_2 . Protože na hemoglobin je v arteriální krvi navázáno až 97 % všech molekul O_2 , pokles SaO_2 se významně odrazí na výsledné hladině CaO_2 , tzn. jedné z hlavních determinant DO_2 (Obr. 1). Přítomnost hypoxemie patří k základním diagnostickým kritériím respiračního selhání (acute respiratory failure – ARF).

Dalším významným parametrem popisujícím závažnost ARF, a zejména jeho nejzávažnější formy, tzv. syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome – ARDS), je index PaO_2/FiO_2 (P/F), jinými názvy tzv. hypoxemický nebo Horowitzův index. FiO_2 je označení pro koncentraci kyslíku ve vdechované směsi plynů. P/F index je užíván především ke stratifikaci tíže respirační insuficience v rámci ARDS. Hodnoty P/F < 300 mm Hg jsou považovány za patologické, hodnoty < 100 mm Hg za život ohrožující.

Na míru tkáňové oxygenace se tedy v klinické praxi usuzuje, kromě monitorace parametrů arteriální oxemie, také měřením několika dalších parametrů, jako např. arteriální hladiny laktátu, hodnoty saturace O_2 ve smíšené venózní krvi v plicní arterii (SvO_2) anebo centrální žilní krvi před pravou srdeční síní ($ScvO_2$).

V podmínkách atmosférického tlaku na úrovni moře (normobaroxie) vede k hypoxemii několik možných mechanismů:

- 1) alveolární hypoventilace,
- 2) patologie alveolokapilární membrány (AKM),
- 3) porucha plicního ventilačně perfuzního poměru (V/Q),
- 4) plicní zkrat, který, přestože jde v principu o mezní poruchou V/Q poměru, se obvykle popisuje zvlášť.

Tab. 1. Mechanismy vzniku hypoxemie za normobarických podmínek a jejich ovlivnění oxygenoterapií a umělou plicní ventilací pozitivním přetlakem a pronací

		PaO_2	PaO_2	AaD	$PaCO_2$	Efekt		
Mechanismus hypoxemie						FiO_2	UPV	pronace
Hypoventilace (lokální, celková)		↓↓	↓	norma	↑↑	++	+++	-
Patologie AKM		↓↓	norma	↑↑	norma/↓↑	++	++	-
V/Q nepoměr	V/Q = 0 (P-L zkrat)	↓↓	N/A	↑	↑↑	-	±	++
	V/Q = ∞	↓ ↓ ↓	norma	↑	↑↑	-	-	±

AKM – alveolokapilární membrána, PaO_2 – parciální arteriální tlak O_2 , PAO_2 – parciální alveolární tlak O_2 , AaD – alveoloarteriální difference O_2 – norma do 20 mm Hg (2,8 kPa), $PaCO_2$ – parciální arteriální tlak CO_2 , FiO_2 – inspirační frakce O_2 , UPV – umělá plicní ventilace, N/A – nelze hodnotit

Poměrné zastoupení jednotlivých mechanismů, jejich míra a vliv na vznik hypoxemie je u různých plicních patologií odlišný. Rozpoznání převažujícího mechanismu je důležité pro klinickou praxi z důvodu rozdílné reaktivity na intervence prováděné za účelem korekce hypoxemie (5), více viz Tab. 1.

Z časového hlediska lze hypoxemii rozdělit na:

- 1) **akutní** (rozvoj v intervalu méně než 6 hod),
- 2) **subakutní** (6 hod až 7 dní),
- 3) **protrahovanou** (7 dní až 90 dní),
- 4) **chronickou** (více než 90 dní) (1).

V intenzivní péči se setkáváme nejčastěji se subakutní formou hypoxemie, která se vyznačuje výše zmíněnou aktivací adaptačních procesů na systémové i buněčné úrovni, jejichž cílem je prevence vzniku nerovnováhy mezi DO_2 a VO_2 a vzniku hypoxie. Tato adaptace se ovšem může uplatnit pouze v situacích, kdy je nástup hypoxemie pozvolný a nevede ke kritické hypoxii tkání.

Hypoxie

Hypoxie je snížená hladina tkáňového parciálního tlaku O_2 (PtO_2), tedy tlak tvořený volně rozpustěnými molekulami O_2 lokalizovanými v mezibuněčném prostoru tkáně. Míra PtO_2 je dána na jedné straně velikostí přísunu O_2 do tkání (DO_2) a na druhé straně velikostí spotřeby O_2 ve tkáních (VO_2). Průměrná hodnota PtO_2 bývá udávána přibližně 23 mm Hg (3,2 kPa).

VO_2 je za fyziologických podmínek ovlivněna pouze energetickou potřebou buněk (koncentrací adenosindifosfátu – ADP). K zajištění normálního průběhu oxidativních procesů na intracelulární (cytosolické) úrovni stačí parciální tlaky vyšší než do 3 mm Hg. Za patologického stavu v případě poklesu intracelulárního tlaku O_2 pod 1 mm Hg se narušuje spotřeba O_2 (6).

Z patofyziologického hlediska lze hypoxii rozdělit na 4 základní podskupiny:

- 1) hypoxemická hypoxie (nízká koncentrace nebo parciální tlak O_2 ve vdechované směsi a respirační insuficience, téma tohoto textu),
- 2) stagnační (cirkulační) hypoxie (lokální nebo celkové zpomalení průtoku krve cévním systémem, např. při srdečním selhání),
- 3) anemická hypoxie (snížení hladiny nebo porucha funkce hemoglobinu),

4) histotoxická (porucha utilizace O_2 až na tkáňové úrovni, např. otrava kyanovodíkem).

Hypoxie může vést k poruše funkce buňky, popřípadě až její smrti, nejen vlivem energetického selhání. Dochází při ní také, zdánlivě paradoxně, i ke zvýšené tvorbě reaktivních kyslíkových sloučenin (ROS). Za aerobních podmínek jsou totiž elektrony v rámci dýchacího řetězce přenášeny pomocí dvou koenzymů nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) a flavinadenin dinukleotid (FADH₂) přes mitochondriální komplexy I-IV a následně, po jejich reakci s kyslíkem a vodíkem, vzniká H_2O (Obr. 2). V podmínkách hypoxie se elektrony uvolňují před komplexem IV a dochází k tvorbě superoxidu (O_2^-) a jeho následné konverzi na peroxid vodíku, případně na další ROS. Může tak dojít k poruše buněčné redoxní rovnováhy a oxidativnímu poškození důležitých buněčných molekul (proteinové enzymatické systémy, DNA, proteiny cytoskeletu, lipidy biomembrán apod.), což také může vést ke smrti buňky.

Na druhou stranu existují i názory, že kromě negativního vlivu může hypoxie sehrávat protektivní antiapoptotickou roli (7, 8).

Z klinického hlediska je významné, že arteriální hypoxemie nemusí být vždy podkladem pro vznik tkáňové hypoxie (hypoxemická hypoxie). Hypoxie pak vzniká zejména v situaci snížené kardiovaskulární adaptability, především ve smyslu omezené schopnosti navýšení srdečního výdeje ke korekci DO_2 .

Obr. 1. Disociační křivka hemoglobinu pro O_2 a koncentrace O_2

Kritická hodnota parciálního tlaku O_2 v arteriální krvi (PaO_2) je přibližně 60 mm Hg (8 kPa), pod touto hodnotou strmě klesá saturace hemoglobinu kyslíkem, a tudíž i celková koncentrace O_2 v krvi (CaO_2).

Tab. 2. Adaptace na hypoxie v závislosti na čase a lokalizaci

adaptace	systémová	buněčná
akutní	↑↑ srdečního výdeje ↑↑ minutová ventilace systémová orgánová vazodilatace hypoxická plicní vazokonstrikce	posun disociační křivky hemoglobinu pro O_2 doprava (↑ PtCO_2 , ↓pH) zvýšení efektivity anaerobní glykolýzy (↑ celulární uptake glukózy, ↑ aktivity glykolytických enzymů)
subakutní protrahovaná	↑ srdečního výdeje ↑ minutová ventilace ↑ erythropoetin	kyslíková konformace: HIF deaktivace mitochondrií ↓ biogeneze mitochondrií, ↓ mitochondriálního elektronového uncouplingu
chronická	↑ erythropoetin	kyslíková konformace, HIF

HIF-1 – hypoxia inducible factor 1, PtCO_2 – tkáňový parciální tlak CO_2

Přímá monitorace tkáňové oxemie je v současné době prozatím využívána spíše v rámci výzkumné činnosti (9).

Adaptace na hypoxii

Při subletální hypoxii jsou aktivovány adaptační procesy, jejichž cílem je především zajistit adekvátní přísun O_2 do tkání, udržet buněčnou homeostázu a případně pozitivně ovlivnit schopnost buňky přežít nepříznivý stav. Všechny jaderné buňky v lidském organismu mají schopnost detekovat hypoxii speciálními receptory, které jsou funkčně spřaženy se specifickými iontovými kanály (tzv. O_2 senzitivními K^+ kanály). Buněčná reakce na přítomnost hypoxie je časná (minuty) v podobě aktivace již preformovaných proteinů, nebo pozdní (hodiny) pomocí zvýšení genové transkripce příslušných genů (8). Na systémové úrovni existují dále specializované chemoreceptory lokalizované v kardiovaskulárním systému a bronchiálním stromu. V bezprostředním kontaktu s cévním řečištěm se nachází vysoce

vaskularizované orgány, karotická tělíska (glomus caroticum), která jsou lokalizována v oblasti bifurkace a. carotis communis, a detekují přítomnost hypoxemie. Neuroepiteliální buňky v bronchiálním stromu jsou lokalizovány v bifurkacích bronchů a monitorují inspirační frakci O_2 . Adaptační procesy na přítomnost hypoxie v závislosti na čase a lokalizaci shrnuje Tab. 2.

Systémová reakce na hypoxii je rychlou adaptací, která je aktivována v průběhu několika minut. Jejími hlavními komponenty jsou zvýšení minutového srdečního výdeje a minutové alveolární ventilace. Cílem je především snaha o udržení adekvátní DO_2 do tkání. U protrahované hypoxemie se dále zvyšuje produkce erythropoetinu, hlavního humorálního stimulatoru erythropoézy. Zvýšení počtu erytrocytů vede ke zvýšení kapacity krve pro přenos O_2 a tím vyššímu DO_2 .

V rámci kardiovaskulární adaptace na hypoxii v systémovém cévním řečišti dochází převážně k vazodilataci rezistenčních arteriol s cílem zvýšení orgánové perfuze a tím zajištění adekvátní DO_2 , tzv. hypoxická

Obř. 2. Dýchací řetězec, schéma transportů elektronů přes vnitřní mitochondriální membránu

Elektrony pocházející ze 2 základních kofaktorů (NAD a FAD) jsou směřovány přes 4 membránové proteinové komplexy (I, II, III, IV), při tomto procesu vzniká protonový (H^+) gradient mezi matrix a mezimembránovým prostorem mitochondrie. Tento elektrochemický gradient je pak pomocí ATP syntázy (komplex V) využit k produkci ATP. Z elektronů, které prošly řetězcem, vzniká po sloučení s kyslíkem a protony v závěrečné fázi procesu H_2O .

1. Hypoxie a geneze reaktivních kyslíkových sloučenin (ROS). Při hypoxii dochází k odklonu elektronů před komplexem IV s následnou tvorbou superoxidového radikálu a dalších ROS.

2. Elektronový uncoupling je proces, při němž je protonový gradient pomocí specifických proteinů, tzv. uncoupling proteins (UCP), redukován („rozpuštěn“) a takto vznikající energie je pak využita místo vzniku ATP k produkci tepla. Buněčná hypoxie redukuje elektronový uncoupling a tím zvyšuje efektivitu produkce ATP.

NADH – nikotinamid adenin dinukleotid, $FADH_2$ – flavin adenin dinukleotid, Cyt C – cytochrom C, ATP – adenosin trifosfát, ADP – adenosin difosfát, UCP – uncoupling protein, ROS – reaktivní kyslíkové sloučeniny

vazodilatace. Ta je patrná zejména v orgánech nejvíce citlivých na nedostatek O_2 , tzn. myokardu a centrální nervové soustavě (CNS).

V plicním řečišti naopak dochází na podkladě hypoxie k intenzivní vazokonstrikci především malých rezistenčních arterií, tzv. hypoxické plicní vazokonstrikci (HPV), která má za cíl lokální redistribuci krve v plicním řečišti směrem od špatně ventilovaných (hypoxických) plicních jednotek k lépe ventilovaným, a tím zlepšit V/Q nepoměr (10). Dává se tím přednost snížení nežádoucího efektu V/Q nepoměru před rizikem redukování průtoku plicními kapilárami při plicní vazokonstrikci. Při alveolární hypoventilaci velkého rozsahu, např. u ARDS, tak může HPV vést až k nadměrné zátěži pravostranných srdečních oddílů vlivem zvýšení plicní vaskulární rezistence. Dochází tak k rozvoji plicní hypertenze a vzniku akutního cor pulmonale.

Podle klasického vysvětlení je ovlivnění plicních cév při HPV vyvoláno přímou aktivací buněk hladkého svalstva, konkrétně útlumem funkce K^+ kanálů. To pak vede k depolarizaci, následné aktivaci Ca^{2+} kanálů s výsledným zvýšením intracelulární koncentrace vápníku a svalovému stahu (11). V posledních letech byl prezentován odlišný pohled. Hypoxie plicní tkáně je pravděpodobně rozpoznána na úrovni alveolokapilární membrány a následně je generován elektrický signál přenesený směrem k arteriolám cestou tzv. skulinových spojení (gap junctions) v plicním epitelu (12). Intenzita HPV se snižuje např. při zvýšeném srdečním výdeji, hypokapnii, hypotermii, při výkyvech acidobazické rovnováhy, z léků ji pak snižují inhalační anestetika, blokátory kalciového kanálu a inhalační podání oxidu dusnatého (iNO). HPV je dále ovlivněna i mechanicky, nastavením pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP) v dýchacích cestách v rámci umělé plicní ventilace (UPV).

Buněčná odpověď na hypoxii je značně různorodá. Dominuje snaha o udržení aerobní produkce adenosintrifosfátu (ATP). ATP je donorem energie pro téměř všechny základní buněčné procesy, především zajištění transmembránového transportu iontů (Na^+/K^+ ATPáza), adekvátní funkci enzymatických systémů, proteogenezi, transmembránovou a intracelulární signalizaci apod. Při hypoxii dochází následkem snížené dostupnosti O_2 k nedostatku ATP.

V rámci **rychlé odpovědi na hypoxii** buňka preferuje procesy vedoucí k produkci energie a omezuje procesy, které energii spotřebovávají. Zvyšuje se efektivita anaerobního metabolismu zvýšením aktivity některých glykolytických enzymů, např. fosforylací jednoho z centrálních enzymů glykolýzy fosfofruktokinázy cestou AMP-aktivované protein kinázy (AMPK) (13). AMPK se podílí i na zvýšení přísunu glukózy do buňky, např. translokací Glut-4 transportéru do plazmatické membrány (14).

Vyprodukovaná energie je využita především k zajištění funkce iontových pump k udržení membránového potenciálu a homeostázy Ca^{2+} . Snižuje se anabolismus a omezuje syntéza nových molekul (především proteosyntéza). Bylo popsáno, že ATP dependentní iontové kanály dokážou spotřebovat 20–80 % klidové produkce ATP. To vysvětluje skutečnost, že buňky, pro jejichž funkci je dominantní udržení membránového potenciálu iontovými transporty, např. při elektrické aktivitě neuronů, podléhají nejrychleji buněčné smrti vyvolané hypoxií, tzv. hypoxia-induced cell death (15).

Z dalších mechanismů jde o zvýšení efektivitu oxidativní fosforylace v mitochondriích. Jak bylo již zmíněno, při oxidativní fosforylaci prochází

Tab. 3. Role HIF-1 ve vybraných fyziologických (vývoj cévní sítě pro distribuci O_2) a patologických stavech (adaptace na hypoxii)

↑ proliferace endotelu a remodelace vaskulární sítě (VEGF, angiopoetin-1, PDGF)
↑ produkce krevních elementů (erythropoetin)
↑ rychlosti a efektivit anaerobní glykolýzy (pyruvátdehydrogenáza kináza 1)
↑ funkce a exprese enzymů dýchacího řetězce (cytochrom C oxidáza)
regulace lokální zánětu
↓ biogeneze mitochondrií
regulace fyziologických procesů v embryonálním období ovlivněním systémů zajišťujících adekvátní přísun kyslíku do tkání a tím jejich vývoj a funkci
VEGF – vascular endothelial growth factor, PDGF – platelet derived growth factor

elektrony, pocházející z NADH a FADH₂, systémem redoxních membránových proteinových komplexů, které pumpují protony (H^+) do mezimembránového prostoru mitochondrie. Vzniká tak protonový gradient, který je pak využit k syntéze ATP. Transport elektronu je tzv. spřažen (coupling) s tvorbou ATP. Efektivita tvorby ATP je regulována tzv. uncoupling proteinem (UCP), který redukuje vzniklý protonový gradient a nahromaděná energie je místo tvorby ATP částečně přeměněna na teplo. Při hypoxii dochází ke snížení elektronového „uncouplingu“, což vede ke zvýšení efektivit elektronového transportu v mitochondriích a zlepšení produkce ATP (Obr. 2).

Pokud je dostupnost ATP v buňce i přes všechny popsané rychlé metabolické adaptační změny kriticky nižší, než je jeho potřeba k zajištění iontové a metabolické homeostázy, dochází k membránové depolarizaci, nekontrolovanému influxu Ca^{2+} intracelulárně s následnou aktivací cytoplazmatických fosfolipáz a proteáz. Tyto procesy pak vedou k otoku buňky, destrukci intracelulárních komponent a nekróze buňky (8).

V situaci **protrahované hypoxie** jsou zahájeny další adaptivní procesy, které přetrvávají i řadu měsíců, dokud příčina hypoxie není dořešena nebo buňka nezanikne. Subakutní a chronická adaptace, která snižuje citlivost buněk k hypoxii redukcí metabolické aktivity buněk a omezením produkce ATP, se nazývá kyslíkové přizpůsobení (anglicky oxygen conformation). Vede ke snížení původní kyslíkové potřeby na 40–60 % (16).

Jedním z nejvíce prozkoumaných procesů je exprese tzv. faktoru indukovaného hypoxií 1 (hypoxia-induced factor 1 – HIF-1). Tento transkripční faktor reguluje expresi stovek cílových genů v rámci buňky.

HIF-1 skládá ze dvou podjednotek:

- 1) konstitutivně exprimované podjednotky (HIF-1 β) a,
- 2) kyslíkem regulované podjednotky (HIF-1 α).

Za fyziologického stavu, v aerobních podmínkách, je HIF-1 α hydroxylován enzymem prolylhydroxylázou (PDH), což umožňuje jeho vazbu na tzv. Von Hippel Lindau protein (VHL). To vede k proteázomové degradaci HIF-1 α (Obr. 3). Za aerobních podmínek se tedy podjednotka HIF-1 α v cytoplazmě buňky téměř nevyskytuje (4).

V anaerobních podmínkách k hydroxylaci HIF-1 α nedochází, což vede k jeho snížené degradaci, akumulaci a následně vzniku bioaktivního komplexu HIF-1 (HIF-1 α /HIF-1 β). Poločas života HIF-1 α je prodloužen nejen sníženou aktivitou PDH (např. inhibicí katalytického centra cestou ROS), ale také kompetitivně vazbou s heat-shock proteinem 90, který HIF-1 α stabilizuje. Naopak např. protein RACK1 zvyšuje degradaci HIF-1 α usnadněním proteázomové degradace proteinu (9, 17).

HIF-1 iniciuje řadu transkripčních procesů genomu buňky. Dochází k produkci různých růstových faktorů ovlivňujících řadu fyziologických procesů (Tab. 3) (18). Zjednodušeně řečeno, HIF-1 sehrává stěžejní roli ve fyziologických procesech (vývoj cévní sítě pro distribuci O_2) i v patologických stavech (adaptace na hypoxii).

Je velice pravděpodobné, že liberální podávání vysoké FiO_2 u pacientů se subakutní hypoxemií může narušit přirozenou adaptaci buněk na hypoxii, a tím zhoršit průběh patologického procesu. HIF-1 adaptace je nepříznivě ovlivněna také věkem, aterosklerózou, kouřením, přítomností diabetes mellitus a arteriální systémové hypertenze (18).

Koncepty oxygenoterapie

Klinické cíle dodržované u pacientů na UPV v intenzivní péči v 60.–80. letech minulého století měly za cíl striktní dosažení normální hladiny O_2 a CO_2 . V 90. letech 20. století došlo vlivem narůstajícího množství klinických a patofyziologických poznatků postupně k akceptování vyšší hladiny CO_2 (**koncept permissivní hyperkapnie**), která je často nezbytná k zajištění adekvátní protektivity UPV. Dosažení striktní normokapie by

v těchto případech vedlo k nutnosti nastavení agresivních ventilačních parametrů s rizikem rozvoje ventilátorem indukovaného plicního poškození (VILI). Za další významný posun v paradigmatu lze považovat relativně recentně definovanou strategii **precizní kontroly arteriální oxemie** (precise control of arterial oxygenation – PCAO), jejímž cílem je snaha o redukcí rizika hypoxemie a zároveň rovněž hyperoxemie. Nejnověji je diskutován koncept **permissivní hypoxemie** (permissive hypoxemia – PH) u pacientů, u kterých patologické hodnoty O_2 již vedly k rozvoji adaptačních mechanismů na celulární a subcelulární úrovni, a u nichž by normalizace hladiny O_2 mohla vést k nežádoucímu oxigenačnímu stresu. V dalších 2 odstavcích jsou stručně charakterizovány oba uvedené koncepty.

Koncept precizní kontroly arteriální oxemie

V klinické praxi je již všeobecně akceptováno, že kromě hypoxie buněk může k jejich poškození vést i hyperoxie, nadměrná zátěž kyslíkem (3).

Nejčastěji používaný parametr, na jehož podkladě lze odhadnout míru arteriální oxemie, je v současnosti pulzní oxymetrie (SpO_2), se pou-

Obr. 2. Adaptace na hypoxii cestou hypoxií indukovaného faktoru 1 (HIF-1)

HIF-1 je komplexem 2 podjednotek: podjednotky (HIF-1α), jejíž tvorba je regulována hladinou kyslíku, a konstitutivně produkované podjednotky (HIF-1β). V aerobních podmínkách je HIF-1α po hydroxylaci prolylhydroxylázou (PHD) degradována v ubiquitinovém protein-ligázovém komplexu, tzn. v cytoplasmě buňky se téměř nevyskytuje. Při hypoxii k hydroxylaci nedochází, HIF-1α se hromadí a spojuje se s HIF-1β za vzniku HIF-1. HIF-1 pak ovlivňuje expresi řady genů vedoucí k produkci růstových faktorů, a dalších bioaktivních látek v rámci adaptace na hypoxii.

HIF – hypoxií indukovaný faktor, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, EPO – erytropoetin, PDK1 – pyruvát dehydrogenáza 1, PHD – prolylhydroxyláza, ARNT – aryl hydrokarbon receptorový nukleární transfaktor, NF-κB – nukleární faktor κB

živají zařízení umístěná na dobře prokrvené periferní části těla, nejčastěji akrálním článku prstu horní nebo dolní končetiny, popřípadě ušní malůčku nebo laterálním kožním okrajem vstupu do nosní dutiny. Měření SpO_2 je všeobecně dostupné, jednoduché a levné. Na jeho podkladě lze ovšem velice přesně odhadnout pouze pokles arteriální hladiny O_2 vázaného na Hb, bez možnosti monitorace PaO_2 . Další nevýhodou metody je, že není možné posoudit míru hyperoxemie díky stropovému efektu, protože horní měřitelná hranice SpO_2 (100% saturace hemoglobinu) nezohledňuje možnou zvýšenou hladinu PaO_2 . Z toho plyne riziko podhodnocení hyperoxické zátěže organismu. Vhodnějším parametrem v posuzování oxemie (včetně hyperoxemie) se tak v klinické praxi u kriticky nemocných jeví sledování PaO_2 (19).

Hlavním cílem konceptu precizní kontroly arteriální oxemie je zabránění nežádoucím výkyvům oxemie, jak ve smyslu hypoxemie, tak i hyperoxemie, do hodnot, u nichž se již přepokládá negativní vliv na funkci tkání a tak na klinický stav pacienta (1, 20) (Obr. 4). Na stanovení nejvhodnějšího rozmezí oxemie se podílí nejen povaha a dynamika vývoje základního onemocnění, ale i věk a komorbidita. Je možné stanovit některé kohorty pacientů podle typu akutního stavu, s přihlédnutím ke komorbiditám, kteří budou profitovat z určitého konkrétního rozmezí oxemie, např. pacienti s akutním koronárním syndromem, pacienti s akutní ischemickou mozkovou příhodou apod. Klinická aplikace tohoto konceptu pak bude formou preskripce požadovaného intervalu oxemie, např. cíl PaO_2 70–90 mm Hg (9,8–12,6 kPa) a SpO_2 90–94 %.

Koncept permissivní hypoxemie

Tolerance hladiny oxemie nižší, než je obecně akceptovaná dolní hranice normy (PaO_2 pod 8 kPa), se nazývá permissivní hypoxemie. Smyslem tohoto konceptu je minimalizace rizik spojených se snahou o dosažení normoxemie. Jde zejména o situace, kdy jsou již plně rozvinuty adaptační mechanismy (Tab. 2) a dále na stavy, kdy je k normalizaci oxemie nutno navyšovat inspirační frakci O_2 nad tolerovatelnou mez (obvykle udávána hranice 50–60 %), což je spojeno s rizikem rozvoje plicního poškození, tzv. hyperoxic acute lung injury (HALI) (1, 3). Podmínkou je zajištění a udržení tkáňové oxygenace. Jako vhodná se jeví např. skupina pacientů se subakutní nebo chronickou subkritickou hypoxemií. Tato strategie s nejvyšší pravděpodobností povede k nutnosti manipulace s hladinou hemoglobinu a hodnotou srdečního výdeje, a také k potřebě ovlivnění spotřeby O_2 tkáněmi (sedace, svalová relaxace, iatrogenní terapeutická hypotermie apod.). Tento koncept je v souladu se současným trendem k individualizaci péče o pacienta s těžkou refrakterní život ohrožující hypoxemií.

Jednalo by se především o stavy:

- 1) kdy je kontraindikována podpora extrakorporální membránou oxygenací (ECMO), nebo
- 2) kdy je, i přes použití kombinace ECMO a protektivní UPV (myšleno především $\text{FiO}_2 < 0,5$), nadále alterovaná výměna krevních plynů.

Tento koncept je prozatím pouze na experimentální úrovni. Další technologický pokrok a zavedení přímé nebo nepřímé monitorace tkáňové oxemie, společně s identifikací spolehlivých biomarkerů hy-

poxie tkání, by mohlo přinést možnost stanovit nejvhodnější kohortu pacientů, kteří by mohli z permissivní hypoxemie profitovat. Použití tohoto konceptu v klinické praxi zatím není doporučeno (1).

Stručná charakteristika vybraných recentních prací založených na důkazech

Ve všeobecné intenzivní péči je z pohledu medicíny založené na důkazech jen velmi malé množství humánních prací týkajících se oxemie jako hlavního sledovaného klinického cíle. Bylo opakovaně pozorováno, že oxygenace, především index P/F, není optimální prediktorem mortality. Zhoršení oxygenace nemusí vést ke zhoršení klinického výsledku ve sledované skupině pacientů (21), nezměněná oxygenace ve studijní skupině nevylučuje lepší klinický výsledek (22), a naopak zlepšení oxygenace nevedlo ke zlepšení klinického výsledku pacientů (23–25). Např. v jedné z nejvýznamnějších studií týkající se protektivní umělé plicní ventilace u pacientů s ARDS z roku 2000, tzn. dechový objem 6 ml vs. 12 ml.kg⁻¹ predikované váhy, měla dokonce studijní skupina (6 ml/kg) signifikantně horší oxygenaci než kontrolní skupina (12 ml.kg⁻¹). Přesto byl prokázán statisticky významný mortalitní benefit u pacientů s této skupiny s nižším dechovým objemem (21).

Za významnou lze považovat prospektivní, randomizovanou, monocentrickou studii milánských autorů publikovanou v roce 2016. Smíšená skupina pacientů ($n = 480$) intenzivní péče byla rozdělena na konvenční skupinu ($n = 218$), u které byl cíl dosažení SpO_2 v rozmezí 97–100 %, a konzervativní skupinu ($n = 216$), u které bylo cílem dosažení SpO_2 93–98 %. Studie byla předčasně ukončena kvůli vynucenému uzavření části lůžkové kapacity z důvodu zemětřesení. Přesto autoři prokázali signifikantní mortalitní benefit (mortalita na jednotce intenzivní péče 11,6 vs. 20,2 %, $p = 0,01$; hospitalizační mortalita 24,2 vs. 33,9 %, $p = 0,03$) u konzervativní skupiny oproti konvenční skupině pacientů. Dále byl prokázán signifikantně větší počet dní bez ventilace (ventilator free days – VFD) u konzervativní skupiny (72 vs. 24 dní, $p = 0,02$) (26).

Druhou prací je metaanalýza všech randomizovaných studií v databázích Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, HealthSTAR, LILACS, PapersFirst a WHO International Clinical Trials Registry, které se do roku 2017 zabývaly srovnáním liberální vs. konzervativní oxygenoterapie u akutních stavů. Bylo zařazeno celkem 25 randomizovaných studií (celkem $n = 16\,037$ pacientů) zabývajících

Obr. 4. Koncept precizní kontroly arteriální oxemie (volně dle (1))

se akutními a kritickými klinickými stavy, jako je sepsa, cévní mozková příhoda, trauma, infarkt myokardu, srdeční zástava, urgentní chirurgie, a dále i práce týkající se obecné populace intenzivní péče. Liberální strategie oxygenoterapie byla definována jako SpO_2 94–99 %. Bylo prokázáno, že pacienti s touto strategií měli signifikantně vyšší hospitalizační a 30denní mortalitu. Doporučená hranice SpO_2 , nad kterou již byly pozorovány nepříznivé výsledky plynoucí s nadměrné kyslíkové zátěže, byla autory stanovena SpO_2 nad 94–96 % (27).

Závěr

Oxygenoterapie v intenzivní péči je pouze podpůrná intervence, která obvykle neřeší základní onemocnění, ale pouze koriguje jeden z jeho symptomů. Kritická akutní hypoxie vede obvykle ke smrti buňky a normalizace oxemie je v takovýchto případech nezbytná. Subletální

protrahovaná hypoxie, která je častou variantou vyskytující se v intenzivní péči, ovšem vede k rozvoji celého spektra adaptačních procesů na systémové a celulární úrovni. Snaha o nekritickou normalizaci oxemie může tyto adaptační procesy narušit. Liberální podávání kyslíku také často vede k riziku nežádoucích. Z tohoto důvodu byly definovány dva relativně recentní koncepty oxygenoterapie:

- 1) precizní kontrole arteriální oxemie,
- 2) permissivní hypoxemii.

První z konceptů má díky svému patofyziologickému opodstatnění reálnou perspektivu využití v klinické praxi, zatímco druhý koncept je diskutován zatím pouze na experimentální úrovni. Klinické studie v posledních letech začínají přinášet důkazy, že tolerance nižších hladin oxemie a redukce nadměrného přívodu kyslíku do organismu má pozitivní efekt na klinický výsledek pacientů nejen v intenzivní péči.

LITERATURA

1. Martin DS, Grocott MP. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med* 2013; 41: 423–432.
2. Stub D, Smith K, Bernard S, et al. AVOID Study. A randomized controlled trial of oxygen therapy in acute myocardial infarction Air Verses Oxygen In myocardial infarction study (AVOID Study). *Am Heart J* 2012; 163: 339–345.
3. Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care* 2013; 58: 123–141.
4. del Portillo IP, Vázquez ST, Mendoza JB, et al. Oxygen Therapy in Critical Care: A Double Edged Sword. *Health* 2014; 6: 2035–2046.
5. Combes A, Bréchet N, Luyt CE, et al. Indications for extracorporeal support: why do we need the results of the EOLIA trial? *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2018; 113: (Suppl. 1): 21–25.
6. Barret K, Brooks H, Biotano S et al. Ganong's Review of Medical Physiology. 23th ed., New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010.
7. Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1875–1882.
8. Semenza GL. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell* 2012; 148: 399–408.
9. Burša F, Pleva L, Máca J, et al. Tissue ischemia microdialysis assessments following severe traumatic haemorrhagic shock: lactate/pyruvate ratio as a new resuscitation end point? *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 118.
10. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Phys Rev* 2012; 92: 367–520.
11. Post JM, Hume JR, Archer SL, et al. Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J of Phys* 1992; 262: C882–C890.
12. Wang L, Yin J, Nickles HT, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J of Clin Invest* 2012; 122: 4218–4230.
13. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr Biol* 2000; 10: 1247–1255.
14. Hardie DG, Hawley SA. AMP-activated protein kinase: the energy charge hypothesis revisited. *Bioessays* 2001; 23: 1112–1119.
15. Boutilier RG, St-Pierre J. Surviving hypoxia without really dying. *Comp Biochem Physiol* 2000; 126: 481–490.
16. Schumacker PT, Chandel N, Agusti AG. Oxygen conformance of cellular respiration in hepatocytes. *Am J Physiol* 1993; 265: L395–L402.
17. Semenza GL. Life with Oxygen. *Science* 2007; 318: 62–64.
18. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011; 364: 656–665.
19. Schjørring OL, Rasmussen BS. The paramount parameter: arterial oxygen tension versus arterial oxygen saturation as target in trials on oxygenation in intensive care. *Critical Care* 2018; 22: 324.
20. Abdelsalam M, Cheifetz IM. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: permissive hypoxemia. *Respir Care* 2010; 55: 1483–1490.
21. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308.
22. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159–2168.
23. Akmal AH, Hasan M. Role of nitric oxide in management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Med* 2008; 3: 100–103.
24. Ferguson N, Cook D, Guyatt H, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795–805.
25. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–1975.
26. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1583–1589.
27. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1693–1705.