

INTENZIVNÍ MEDICÍNA

PŮVODNÍ PRÁCE

Kyslíková toxicita v průběhu léčby hyperbarickou oxygenoterapií

Hájek M.

Centrum hyperbarické oxygenoterapie, Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Městská nemocnice Ostrava

Souhrn

Úvod: Principem hyperbarické oxygenoterapie je dýchání kyslíku za podmínek vyššího tlaku, než je tlak atmosférický. Během expozice vysokým dávkám kyslíku se mohou vyskytnout projevy jeho toxických vlastností vyplývající z tvorby reaktivních forem kyslíku a dusíku.

Cíl studie: Zjistit incidenci kyslíkové toxicity u pacientů léčených v našem centru v období let 1994–2005.

Typ studie: Observační retrospektivní.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo léčeno celkově 4 164 pacientů s celkovým počtem 48 992 léčebných expozic. Bylo zaznamenáno 13 příznaků CNS toxicity u 7 pacientů, nejdramatičtější forma hyperoxických křečí se objevila u 4 pacientů s incidencí 0,08 promile. Srovnáním s výsledky předcházející práce z roku 1984 a analýzou vývoje incidence toxicity v různých obdobích byla sledována četnost výskytu hyperoxických křečí v závislosti na aplikovaném léčebném tlaku.

Závěr: Hyperbarická oxygenoterapie je bezpečná a dobře tolerovaná metoda s ohledem na relativně nízkou incidenci projevů CNS toxicity. Incidence hyperoxických křečí v naší práci patří k nejnižším mezi současně publikovanými studiemi. Jejich výskyt nevedl k poranění či trvalým následkům.

Klíčová slova: hyperbarická oxygenace – hyperoxie – toxické účinky – CNS – plicní funkce – křeče

Abstract

Oxygen toxicity in the course of hyperbaric oxygenotherapy

Objective: Hyperbaric oxygen treatment is based on breathing pure oxygen under pressure higher than the ambient pressure. Signs of toxicity can occur due to the presence of oxygen and nitrogen reactive substances during exposure to high doses of oxygen.

Aim of study: To find the incidence of oxygen toxicity in patients treated in our centre in 1994–2005.

Design: Observational retrospective study.

Results: 4,164 patients underwent total 48,992 treatment sessions in the period studied. Thirteen cases of toxicity occurred in 7 patients. The most dramatic symptom of oxygen CNS toxicity – hyperoxia-induced seizures – were observed in 4 patients (0.008%). The relation between hyperoxia-induced seizures and treatment pressure at different time periods was analysed and compared with the results of our previous study from 1984.

Conclusion: Hyperbaric oxygen treatment is a safe and well tolerated method with a low incidence of CNS toxicity. The incidence of hyperoxia-induced seizures presented in our paper is almost the lowest of recently published studies. No injury or permanent sequelae were observed in relation to hyperoxia-induced seizures.

Key words: hyperbaric oxygenation – hyperoxia – toxic actions – CNS – pulmonary function – seizures

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 2, s. 96–102.

Úvod

Hyperbarická oxygenoterapie (dále HBO) je léčebná metoda spočívající v inhalaci 100% kyslíku za podmínek tlaku vyššího, než je tlak atmosférický. Jedná se o prospěšnou léčebnou metodu u více než 20 onemocnění a u další řady chorob a stavů je užívána experimentálně [1]. K fyziologickým účinkům HBO patří zvýšení parciálního tlaku kyslíku a množství

fyzikálně rozpuštěného kyslíku v krvi, prodloužení jeho difuzní vzdálenosti s následným zvýšením dostupnosti kyslíku ve tkáních. V průběhu léčby dochází k vazokonstrikci ve zdravé tkáni s nasměrováním krevního toku do hypoxické tkáně (efekt Robina Hooda). Celkově se snižuje krevní průtok ve tkáních až o 20 % se snížením tkáňového otoku. HBO zlepšuje obranyschopnost organismu, zlepšuje fagocytózu, ovlivňuje metabolismus bakterií. Je zesílen „respirační burst“ leukocytů, tedy prudké zvýšení

spotřeby kyslíku s produkcí reaktivních kyslíkových substancí, s následným usmrcením fagocytovaných bakterií. Byl popsán synergický efekt s působením některých antibiotik (např. aminoglykozidy, sulfonamidy), baktericidní efekt na anaerobní bakterie, zastavení tvorby alfa toxinu bakterie *Clostridium perfringens* apod. Existuje celá řada účinků na kardiovaskulární, respirační, nervový systém, metabolismus a enzymatickou výbavu [2].

Vědecké základy toxicity kyslíku položil a účinky na centrální nervový systém (dále CNS) popsal francouzský fyziolog Paul Bert v roce 1878 v knize „La Pression Barometrique“. Lorraine Smith o pár let později popsal toxické účinky na plicní parenchym.

K nejčastěji citovaným hypotézám mechanismu a patofyziologie kyslíkové toxicity patří nadměrná produkce reaktivních forem kyslíku (ROS) a dusíku (RNS), vzhledem k vzájemnému působení označovaným souhrnně RNOS (reactive nitrogen and oxygen species). Platí to zejména ve stavech s nedostatečnou produkcí vlastních obranných mechanismů. Výsledkem působení RNOS v nadbytečném množství je peroxidace mastných kyselin, poškození struktury proteinů, enzymů a nukleových kyselin.

K reaktivním formám kyslíku patří superoxidový anion, peroxid vodíku a hydroxylový radikál. Největším zdrojem volných radikálů v organismu je mitochondriální dýchací řetězec. Odhaduje se, že asi 1 až 3 % z celkové spotřeby kyslíku je metabolizováno na superoxid. Dalšími zdroji ROS jsou komplex cytochromu P 450 v endoplasmatickém retikulu, fagocyty, oxidace xantinu, hydroxylace prolinu, metabolismus kyseliny arachidonové apod. Oxidační stres je definován jako nerovnováha mezi produkcí ROS a jejich odstraněním antioxidačním systémem, který sestává ze dvou částí – enzymatické a neenzymatické. Nejvýznamnějším zástupcem enzymatického systému je superoxid dismutáza, kataláza, glutathionreduktáza, glutathionperoxidáza. Mezi neenzymatické antioxidanty (nazývané scavengery) jsou řazeny vitamin E, C, beta-karoten, kyselina močová, bilirubin, taurin, albumin, cystein a další.

Ve vztahu mezi prooxidanty a antioxidanty platí pravidlo „multet nocem“ (nadbytek škodí). Již před padesáti lety byl popsán vztah mezi volnými radikály a stárnutím [3]. Nadbytek ROS se podílí na patofyziologii celé řady procesů: aterosklerózy, cukrovky, neurologických a degenerativních onemocnění, Parkinsonovy nemoci, Alzheimerovy nemoci, hypertenze a rakoviny [4, 5].

K reaktivním formám dusíku patří oxid dusnatý (dále NO) a jeho metabolity, zejména peroxodusitan. NO je nestabilní a v přítomnosti kyslíku podléhá oxidaci na vyšší oxidy dusíku. Endogenní NO má v organismu významné regulační funkce, nejznámější je ovlivnění tonu hladkého svalstva cév a průdušek. V organismu se vyskytují 3 izoformy NO syntetázy (NOS), které katalyzují produkci NO. Syntetázy označované jako NOS I a NOS III jsou konstitutivní formy (označované jako cNOS). Konstitutivní formy tvoří

malé množství NO, které působí místně. NOS I (nNOS, neuronální NOS) se nachází v nervech dýchacích cest a hladkého svalstva, NO tvořený touto syntetázou se uplatňuje při přenosu nervových vzruchů. NOS III (nebo eNOS, endoteliální NOS) se vyskytuje v endoteliálních buňkách plicních a průduškových cév, NO produkovaný touto syntetázou působí vazodilataci na cévním endotelu. NOS II je indukovatelná forma (iNOS), jejíž aktivitu zvyšují prozánětlivé cytokiny, interferon γ a bakteriální lipopolysacharid. Na rozdíl od konstitutivních forem tvoří indukovatelná forma NO syntetázy velké množství NO a uplatňuje se při imunitní reakci. Hlavním metabolitem NO v přítomnosti superoxidového radikálu je peroxodusitan a jeho kyselina. Mají jak oxidační, tak nitrační vlastnosti; vysoké koncentrace těchto látek poškozují epitel dýchacích cest, narušují funkci řasinek, zvyšují produkci hlenu, zvyšují průduškovou reaktivitu a působí chemotakticky na eozinofily. Tímto způsobem dochází k vývoji celé řady onemocnění dýchacích cest, např. astmatu, chronické obstrukční choroby, sarkoidózy, cystické fibrózy [6]. Taktéž je známo, že inhalační podání NO může vyvolat patologický proces a poškození plicních funkcí [7].

V poslední době však velké množství studií ukazuje na skutečnost, že RNOS mají významnou fyziologickou funkci. V „mírných koncentracích“ hrají prospěšnou úlohu signálního přenašeče a kontrolora četných nitrobuněčných procesů včetně exprese enzymů a transkripce genů. Kyslík a jeho reaktivní formy chrání buňky proti oxidačnímu stresu, upravují redoxní stav, spolu s oxidem dusnatým se podílejí na řízení buněčného růstu a zrání, udržování cévního tonu, ventilace, imunitních funkcí, stresové odpovědi, adhezivních vlastnostech buněk a produkci erythropoetinu [8]. Velmi významná je jejich úloha v mechanismu apoptózy [9]. Existují četné experimentální práce na zvířecích modelech prokazující příznivý efekt hyperoxie navozené normobarickou [10, 11] a hyperbarickou oxygenoterapií na průběh ischemicko-reperfučního poranění, systémové zánětlivé odpovědi, multiorgánové dysfunkce, plicního poškození typu ALI, septického šoku a těžké akutní pankreatitidy [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Role NO a jednotlivých forem NOS v patofyziologii toxicity kyslíku je velmi kontroverzní a dosud ne zcela jednoznačně objasněná. Bylo prokázáno, že hyperoxie zvyšuje tvorbu NO ve tkáních [18]. Tvorba NO se podílí na patogenezi kyslíkové toxicity CNS [19]. Inhibice konstitutivní NOS vede k významné ochraně před hyperoxickými křečemi [20]. Inhalačně podaný NO vede k paradoxnímu omezení plicní toxicity [21]. Na pokusech s geneticky upravenými zvířaty bylo zjištěno, že tvorba NO zprostředkovaná eNOS chrání před tvorbou plicního edému. Na druhé straně, tvorba NO zprostředkovaná nNOS se podílí na neurogenní komponentě plicní toxicity [22]. Jedna ze současných studií předpokládá, že na vývoji toxicity CNS se podílí stimulace nNOS. Tvorba NO způsobuje nerovnováhu mezi mediátory přenosu nervových

vzruchů inhibicí enzymu glutamátdekarboxylázy (GAD-65) a současný pokles tvorby kyseliny gama-aminomáselné tak vede ke zvýšení křečové aktivity [23].

Kyslík může být toxický vůči všem buňkám, tkáním a orgánům v závislosti na dávce a citlivosti dané tkáně. Nicméně tradičně jsou popisovány 2 druhy toxicity: CNS toxicita a plicní toxicita. Mohou však být postiženy i ostatní orgány, zejména oko (zúžení zorného pole, přechodná myopie), dále srdce, ledviny, játra a další. V poslední době je také kladen důraz na výzkum toxického vlivu kyslíku na poškození DNA (aberrace, zlomy), reparační schopnosti organismu a možnosti prevence [24].

Toxicita CNS se projevuje při vyšších parciálních tlacích, obvykle nad 0,2 MPa. Z klinického hlediska se tedy primárně jedná o problematiku týkající se pouze hyperbarické oxygenoterapie a dále problematiky potápění a potápěčské medicíny. Existují faktory, které zvyšují citlivost k toxicitě CNS. Nejvýznamnější je hyperkapnie, ke které dochází při hypoventilaci, chronické obstrukční plicní chorobě, astmatu, vlivem analgetik, při problémech s dýchacím systémem v hyperbarické komoře během léčby HBO. Dále se na ní může podílet zvýšená fyzická námaha, zvýšená tělesná teplota, vliv léků a hormonů (inzulin, kortikoidy, thyroxin), věk a pohlaví [25]. K příznakům CNS toxicity patří: pocení, neobvyklé zrakové, sluchové a čichové vjemy, ospalost, palpitace, změny v chování, závratě, záškuby svalů obličeje, chvění víček, rtů, parestzie, křeče s bezvědomím.

K patologickým změnám v respiračním traktu dochází při dýchání směsi s parciálním tlakem kyslíku od 0,05–0,06 MPa a výše (dýchací směs s FiO_2 0,5–0,6). Při dýchání čistého kyslíku za normobarických podmínek (FiO_2 1,0) se u zdravých osob první příznaky plicní toxicity mohou objevit za 4–22 hodin, při parciálním tlaku 0,3 MPa do 3 hodin [26, 27]. V časně fázi jsou prvními příznaky bolest na hrudníku při nádechu a kašel. Později dochází k absorpčním atelektázám, plicnímu otoku, zánětlivé reakci, kolapsu alveolů a malých dýchacích cest, poklesu dynamické i statické plicní poddajnosti, dechových objemů a funkční reziduální kapacity. Následuje snížení plicní difuze, zvýšení plicního zkratu, změna ventilačně-perfuzního poměru, pokles obsahu kyslíku v arteriální krvi s hypoxémií a vývoj respiračního selhání. Pokles vitální kapacity během HBO je dobře znám a dokumentován v mnoha studiích [28, 29]. Stejně tak existují údaje, potvrzující nepříznivý vliv hyperoxie na výdechové funkce. Ve studii s pacienty bez plicního postižení byl během 21denní expozice HBO zjištěn výrazný pokles v usilovném výdechu FEV_1 , střední části maximální výdechové rychlosti i difuzní kapacity. Subjektivně byli pacienti bez výraznějších obtíží, pouze u 4 pacientů byl přítomen lehký kašel ke konci léčebné série. Pokles ventilačních parametrů přetrvával i 4 týdny po ukončení HBO, ale s jednoznačným trendem k úpravě [30].

Materiál a metodika

Na našem pracovišti hyperbarické oxygenoterapie jsme ve vícemístné hyperbarické komoře od roku 1965 dosud léčili více než 14 000 pacientů, s celkovým počtem přes 168 000 léčebných expozic. Máme zkušenosti s léčbou mnoha patologických stavů a okolností včetně kriticky nemocných pacientů i dětí se zajištěním řízené či podpůrné plicní ventilace. Použitý léčebný tlak, délka expozice i celkový počet expozic jsou individuální a závisejí na mnoha okolnostech – indikaci, celkovém i místním stavu, vývoji onemocnění, toleranci léčebné metody, vývoji komplikací a na mnoha dalších faktorech. V současné době používáme nejčastěji léčebný tlak 0,25 MPa, s aplikací kyslíku po dobu 80 minut, s přestávkou 5 minut na vzduchu. V indikovaných případech lze použít režim s vyšším či naopak nižším léčebným tlakem a různou délkou expozice.

Cílem observační retrospektivní studie bylo zjistit incidenci příznaků kyslíkové toxicity včetně hyperoxických křečí u pacientů, léčených v našem centru v období od 1. 1. 1994 do 31. 12. 2005. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří ve sledovaném období absolvovali léčbu HBO v našem zařízení. Prostudováním rutinně zpracovávaných ročních statistik léčby a kontrolou lékařských záznamů byl zjištěn celkový počet pacientů a léčebných sezení ve sledovaném období. U pacientů, kteří jevíli příznaky toxicity kyslíku, byla hodnocena epidemiologická data, indikace k léčbě, komplikující onemocnění, léčebný tlak, počet sezení a doba nástupu příznaků toxicity, jednotlivé příznaky; u pacientů s křečemi a bezvědomím to byly: doba návratu vědomí, komplikace a následný dopad na další léčbu.

Dále byl srovnáván celkový počet pacientů a expozic a příznaky toxicity ve vztahu k léčebnému tlaku v období let 1994–1997, 1998–2001 a 2002–2005.

Výsledky

Ve sledovaném období jsme léčili celkově 4164 pacientů s celkovým počtem 48 992 léčebných expozic. Bylo zaznamenáno 13 příznaků CNS toxicity u 7 pacientů (4 ženy, 3 muži), jejichž průměrný věk byl 50 let (rozmezí 26–78 let). U žádného pacienta nebyly zaznamenány příznaky plicní toxicity.

V tabulce 1 je znázorněn přehled pacientů, indikace k HBO, komplikující onemocnění, základní údaje o léčebném tlaku, časové okolnosti vzniku příznaků toxicity apod. K projevům kyslíkové toxicity došlo v průměru u 7. expozice (rozmezí 4–11), v průměru v 61. minutě léčby (rozmezí 30–75 minut). Hyperoxické křeče se objevily u 4 pacientů. U dvou pacientů s křečemi šlo o první projev bez varovných příznaků, u zbylých dvou pacientů předcházely příznaky, po kterých velmi rychle následovaly projevy křečové aktivity. Po odstranění kyslíkové masky příznaky

Tabulka 1. Přehled pacientů se symptomy CNS toxicity, indikace k HBO, léčebná procedura, okolnosti projevů CNS toxicity

Pacient/rok	Pohlaví/věk	Indikace	Interní zátěž	Tlak (MPa)	Počet HBO	Nástup (min)	Křeče	Ostatní příznaky
č. 1/1994	M/47 let	diabetický defekt	–	0,3	11	70	ano	ne
č. 2/1994	M/57 let	tinitus	–	0,2	5	30	ne	nauzea, závrať
č. 3/1996	Ž/40 let	bércový vřed	–	0,3	5	55	ano	ne
č. 4/2002	Ž/57 let	nekrotizující infekce trupu	HTN, DM II	0,25	10	75	ano	zmatenost, záškuby víček
č. 5/2003	Ž/45 let	tinitus		0,25	7	75	ne	slabost, parestezie
č. 6/2003	M/78 let	ICHDK s defektem	ICHs, bronchitida	0,25	8	60	ano	dušnost, cyanóza
č. 7/2005	Ž/26 let	náhle vzniklá hluchota	–	0,25	4	60	ne	parestezie
Průměr (rozmezí)	50 (26–78)	–	–	–	7,1 (4–11)	61 (30–75)	4	9krát

Tabulka 2. Počet pacientů a projevů CNS toxicity včetně incidence křečí

Rok	1994-97	1998-2001	2002-2005	Součet
Počet pacientů	1 020	1 441	1 703	4 164
Počet expozic	12 105	16 811	20 076	48 992
Léčebný tlak MPa	0,2–0,3	0,2–0,3	0,25	
Toxicita CNS (počet pacientů)	3	0	4	7
Křeče (počet)	2	0	2	4
Incidence (promile)	0,17	0	0,10	0,08

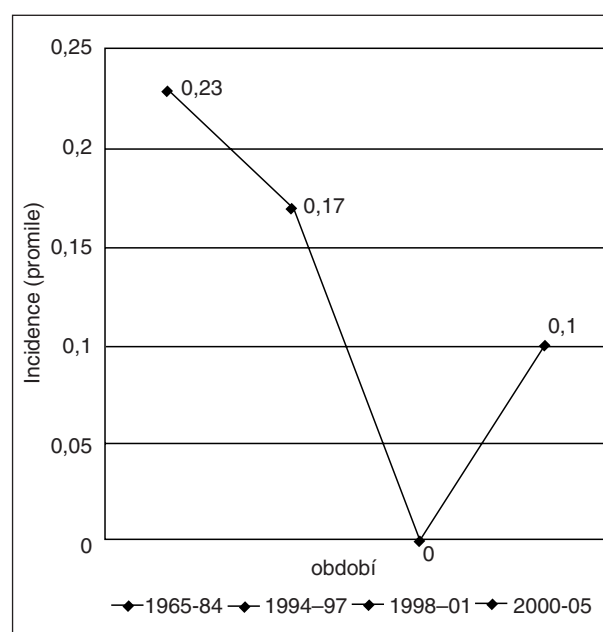
rychle odezněly. Pacienti v bezvědomí postupně nabývali vědomí v průměru do 4 minut (rozmezí 3–5 minut); u žádného z pacientů nevedly křeče k trvalým následkům. U pacienta č. 6 byla v dalším průběhu hospitalizace zjištěna malignita plic. U 5 osob byla léčba HBO z nejrůznějších důvodů přerušena, dva pacienti pokračovali v léčbě s nižším léčebným tlakem. Celková incidence CNS toxicity byla 0,14 promile, incidence hyperoxických křečí 0,08 promile a konvulzní poměr (seizure rate) 1 : 12 248.

Analýzou incidence příznaků kyslíkové toxicity včetně křečí v jednotlivých čtyřletých obdobích jsme zjistili poměrně velké rozdíly (tab. 2). V období 1994–97 činila incidence hyperoxických křečí s bezvědomím 0,17 promile. V tomto období se nejčastěji užíval léčebný tlak 0,3 MPa. V období 1998–2001 se projevy kyslíkové toxicity i hyperoxických křečí nevyšly. V tomto období byl nejčastěji aplikován léčebný tlak 0,2 MPa. Konečně v období 2002–2005 jsme zaznamenali incidence křečí 0,1 promile. Od roku 2002 používáme ve standardních indikacích léčebný tlak 0,25 MPa.

Diskuse

V jedné z předcházejících studií z našeho centra z roku 1985 [31] byly studovány projevy kyslíkové toxicity v období od roku 1965 do roku 1984 u 5 670 pacientů s celkovým množstvím 60 000 expozic. Bylo zaznamenáno 17 pacientů s příznaky toxicity, z toho 14 případů křečí s incidencí 0,23 promile a konvulzním poměrem 1 : 4 285. V tomto období se prakticky užívalo výhradně tlaku 0,3 MPa. Graf 1 znázorňuje vývoj incidence hyperoxických křečí na našem pracovišti v posledních 40 letech. Z grafu je patrný postup-

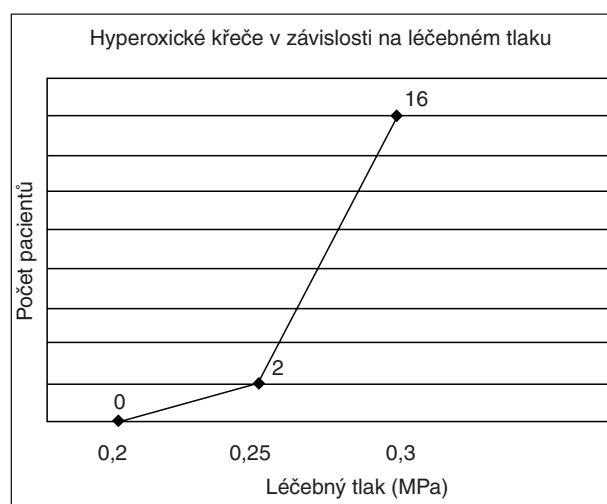
ný pokles incidence křečí do roku 2001. Od roku 2002 se incidence opět zvyšuje, nicméně aktuální hodnota 0,1 promile (1 : 10 000) je údaj nejčastěji citovaný v literatuře [32]. Rozptyl hodnot incidence křečí je v různých publikovaných studiích výrazný (tab. 3). Je to způsobeno rozdílnou charakteristikou souborů pacientů, užívaných léčebných protokolů a technických podmínek (indikace k HBO, celkový stav, farmakologická léčba, typ komory, způsob aplikace kyslíku, velikost léčebného tlaku, doba trvání léčby, celkový počet expozic, zařazení přestávek na vzduchu apod.).

**Graf 1.** Vývoj incidence hyperoxických křečí v našem léčebném centru v letech 1965–2005

Tabulka 3. Incidence hyperoxických křečí

Rok	Autor	Tlak (MPa)	Počet expozic	Počet křečí (konvulzní poměr)
1996	[33]	0,24-0,3	107 264	16 (1 : 6 704)
2003	[34]	0,24	20 328	6 (1 : 3 388)
2004	[35]	0,23	36 500	3 (1 : 12 166)

Nejvyšší riziko toxicity kyslíku hrozí při tlaku 0,3 MPa (graf 2). Hyperoxické křeče mají charakter tonicko-klonických záškubů prakticky všech svalů po dobu asi jedné minuty. Po odstranění masky a poklesu parciálního tlaku kyslíku se vědomí navrácí obvykle do několika minut, plný návrat mentálních funkcí lze očekávat do 30 minut. Největší riziko hyperoxických křečí spočívá v nebezpečí fyzikálního poranění a utonutí, pokud k nim dojde během potápění. Na rozdíl od epileptických křečí nedochází k hypoxii mozkové tkáně. Hyperoxické křeče s bezvědomím by neměly vést k poškození ani trvalým následkům [36]. Křeče zpravidla nastávají ke konci HBO terapie. V žádném případě není možné provádět během záškubů dekompresi hyperbarické komory. Pacient je totiž během apnoické pauzy ohrožen vznikem plicního barotraumatu na podkladě Boylova-Marriottova zákona. Pokud je dekompese prováděna, je nutno ji okamžitě přerušit. Křeče nejsou důvodem k ukončení série HBO, doporučuje se však použít nižší léčebný tlak a zkrátit trvání procedury. Aplikace tlaku 0,25 MPa se zdá být racionálním kompromisem mezi léčebnou „dávkou“ kyslíku a potenciální toxicitou kyslíku. Výjimkou jsou stavy s patologickými procesy CNS, u kterých by léčebný tlak neměl přesahovat 0,2 MPa. Monitorováním krevního průtoku mozkem a mozkového metabolického obrátu glukózy bylo zjištěno, že nejoptimálnější energetický metabolismus u kraniocerebrálního poranění je zajištěn při tlaku 0,15 MPa [2, 37].

**Graf 2.** Vztah mezi výskytem hyperoxických křečí a použitým léčebným tlakem (MPa)

Pro prevenci či zvýšení tolerance organismu vůči kyslíku lze využít 4 mechanismy:

1. Úprava mozkového krevního průtoku léky posilujícími ochrannou vazokonstrikci – kofein, inhibitory NOS, např. L-NAME (nitro-L-arginin methylester) a 7-NI (7-nitroindazol) apod.

2. Úprava aktivity mozkových buněk – aplikace antiepileptik (karbamazepin, vigabatrin).

3. Posílení antioxidačního stavu – vitaminy E, C, superoxiddismutáza, kataláza, chelátory, přírodní beta-karoten.

Souhrnně lze konstatovat, že u těchto způsobů slibné výsledky experimentálních studií na zvířatech nebyly z nejrůznějších důvodů potvrzeny v klinických studiích.

4. Nejperspektivnějším a nejužívanějším způsobem je technika střídání inhalace kyslíku a vzduchu, která spolehlivě snižuje projevy toxicity kyslíku jak na CNS, tak na plicní parenchym [36]. Slibnou metodou je tzv. hyperbarický preconditioning. Jedná se o krátkou expozici kyslíku s nižším tlakem (např. 20 minut při tlaku 0,15 MPa), což vedlo k ochraně před poškozením DNA následujícími aplikacemi HBO [38, 39] a také k oddálení projevů CNS toxicity v pokusu na kryších [40]. Předpokládaným mechanismem je navození změn v aktivitě antioxidačních enzymů a zvýšená tvorba proteinů tepelného šoku (HSP – heat shock protein), které hrají roli v ochraně organismu vůči některým druhům tkáňového poranění.

Závěr

Na základě literárních údajů i našich zkušeností lze konstatovat, že HBO aplikovaná současným způsobem je relativně bezpečná metoda ve vztahu k toxickým vlastnostem kyslíku. Expozice léčebnému tlaku 0,2–0,25 MPa po dobu 60–90 minut je všeobecně dobře tolerována. U pacientů s postižením CNS by léčebný tlak neměl přesahovat 0,2 MPa.

Běžná standardní léčba HBO na základě klinických studií vede ke snížení ventilačních parametrů, avšak bez výrazných klinických projevů. Zvýšená pozornost a opatrnost by však měla být věnována pacientům s anamnézou plicního postižení, zejména pokud podstupují opakovanou léčebnou sérii HBO během jednoho roku.

Projevy kyslíkové toxicity CNS jsou raritní, ale nelze je zcela vyloučit. Dramaticky vyhlížející křeče s bezvědomím by neměly vést k trvalému poškození

a následkům. Náš předkládaný soubor je počtem pacientů i léčebných expozic jeden z nejrozsáhlejších v dostupné literatuře. Zjištěná incidence hyperoxických křečí 0,08 promile patří k nejnižším mezi současně publikovanými studiemi.

K rozšíření tolerance vůči toxicitě kyslíku během HBO lze doporučit dýchání kyslíku se zařazením jedné či více přestávek na vzduchu.

Literatura

1. Mathieu, D. 7th European Consensus Conference On Hyperbaric Medicine, Lille, 2004. *Europ. J. Underwater Hyperbaric Med.*, 2005, 6, p. 29–38.
2. Jain, K. K. *Physical, Physiological and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation*. In Jain, K. K. (ed.) *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 4th Edition, Toronto : Hogrefe and Huber Publishers 2004, p. 10–19.
3. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.*, 1956, 11, p. 298–300.
4. Waris, G., Ahsan, H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*, 2006, 5 (online), dostupný na www.carcinogenesis.com/content/5/1/14.
5. Datta, K., Sinha, S., Chattopadhyay, P. Reactive oxygen species in health and disease. *Natl. Med. J. India*, 2000, 13, p. 304–310.
6. Ricciardolo, F. L., Di Stefano, A., Sabatini, F., Folkerts, G. Reactive nitrogen species in the respiratory tract. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, 8, p. 240–252.
7. Comhair, S. A. A., Erzurum, S. C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2002, 283, L246–L255.
8. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.*, 2002, 82, p. 47–95.
9. Carmody, R. J., Cotter, T. G. Signalling apoptosis: a radical approach. *Redox Rep.*, 2001, 6, p. 77–90.
10. Bassi, G., Calzia, E., Hase, C., Simon, F., Nguyen, Duy, C., Radermacher, P., Matejovic, M. Hyperoxia during porcine faecal peritonitis: I. The lung, II. The hepato-splanchnic system. (abstrakta). V tisku, se svolením.
11. Bitterman, H., Waisman, D., Brod, V., Weber, G., Lavon, O., Rahat, M., Lahat, N. Anti-inflammatory effects of hyperoxia in sepsis. In Proceedings of 32nd Annual Scientific Meeting of the E.U.B.S., 2006, Bergen, p. 62.
12. Bitterman, H., Muth, C. M. Hyperbaric oxygen in systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.*, 2004, 28, p. 636–641.
13. Imperatore, F., Cuzzocrea, S., Luongo, C., Liguori, G., Scafuro, A., De Angelis, A., Rossi, F., Caputi, A. P., Fillipelli, A. Hyperbaric oxygen therapy prevents vascular derangement during zymosan-induced multiple-organ-failure syndrom. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 1175–1181.
14. Öter, S., Radermacher, P., Matejovic, M. Can (hyperbaric) oxygen turn off the motor of multiorgan dysfunction? *Editorial, Intensive Care Med.*, 2006, v tisku, se svolením.
15. Lu, M. U., Kang, B. H., Wan, F. J., Chen, C. S., Huang, K. J. Hyperbaric oxygen attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Intensive Care Med.*, 2002, 28, p. 636–641.
16. Buras, J. A., Holt, D., Orlow, D., Belikoff, B., Pavlides, S., Reenstra, W. R. Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an IL-10-dependent mechanism. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2624–2629.
17. Millar, I., Nikfarjam, M., Cuthbertson, C., Su, K., Malcontent-Wilson, C., Christophi, Ch. Hyperbaric oxygen therapy reduces severity and improves survival in acute severe pancreatitis. In Proceedings of Joint Meeting of the I.C.H.M. and E.U.B.S., 2005, Barcelona, p. 218.
18. Demchenko, I. T., Bosso, A. E., O'Neill, T. J., Bennett, P. B. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen. *J. Appl. Physiol.*, 2000, 88, p. 1381–1389.
19. Oury, T. D., Ho, Y. S., Piantadosi, C. A., Crapo, J. D. Extracellular superoxide dismutase, nitric oxide and central nervous system O₂ toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, p. 9715–9719.
20. Bitterman, N., Bitterman, H. L-Arginine-NO pathway and CNS oxygen toxicity. *J. Appl. Physiol.*, 1998, 84, p. 1633–1638.
21. Nellin, L. D., Welty, S. E., Morrissey, J. F., Gotyaco, C., Dawson, C. A. Nitric oxide increases the survival of rats with a high oxygen exposure. *Pediatr. Res.*, 1998, 43, p. 727–732.
22. Atochin, D., Demchenko, I., Huang, P., Piantadosi, P. Neuronal and endothelial nitric oxide are involved in hyperbaric pulmonary oxygen toxicity. In Proceedings of Joint Meeting of the I.C.H.M. and E.U.B.S., 2005, Barcelona, p. 99–100.
23. Demchenko, I. T., Suliman, H. B., Tatro, L., Piantadosi, C. A. Protein S-nitrosylation of glutamate decarboxylase by HBO leads to GABA depletion and oxygen seizures. In Proceedings of 32nd Annual Scientific Meeting of E.U.B.S., 2006, Bergen, p. 27.
24. Muth, C., Gröger, M., Radermacher, P., Speit, G. Physiologic effects of hyperbaric oxygen on DNA repair-genotoxicity of hyperbaric oxygen and its prevention. In Mathieu, D. (ed.) *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Dordrecht : Springer 2006, p. 147–159.
25. Bitterman, N., Bitterman, H. Oxygen toxicity. In Mathieu, D. (ed.) *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Dordrecht : Springer, 2006, p. 731–765.
26. Clark, J. M., Lambertsen, C. J. Rate of development of pulmonary oxygen toxicity in man during oxygen breathing at 2,0 ATA. *J. Appl. Physiol.*, 1971, 30, p. 739–752.
27. Clark, J. M., Lambertsen, C. J. Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol. Rev.*, 1971, 23, p. 37–133.
28. Clark, J. M., Lambertsen, C. J., Gelfand, R., Flores, N. D., Piserello, J. B., Rossman, D., Elias, J. A. Effects of prolonged oxygen exposure at 1.5, 2.0 or 2.5 ATA on pulmonary function in men. *J. Appl. Physiol.*, 1999, 86, p. 243–259.
29. Huber, G. L., Drath, D. B. Pulmonary oxygen toxicity. In Gilbert, D. L. (ed.) *Oxygen and Living Processes*. New York : Springer-Verlag 1981, p. 273–342.
30. Thorsen, E., Aanderud, L., Aasen, T. B. Effects of standard hyperbaric oxygen treatment protocol on pulmonary function. *Eur. Respiratory J.*, 1998, 12, p. 1442–1445.
31. Tulachová, Z. Otrava kyslíkem v hyperbarické komoře. *Sborník referátů VII. celostátního semináře o hyperbarické medicíně*, 1984, Martin. s. 73–77, vydáno v Praze 1985.
32. Clark, J. M., Thom, S. R. Toxicity of Oxygen and Carbon Monoxide. In Bove, A. A. (ed.) *Bove and Davis' Diving Medicine*. 4th Edition, Philadelphia : Saunders 2004, p. 241–259.
33. Welslau, W., Almeling, M. Incidence of oxygen intoxication to the central nervous system in hyperbaric oxygen therapy. In Proc. of the Intl Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine, 1996, Milan, p. 211–216.
34. Hampton, N., Atik, D. Central nervous system oxygen toxicity during routine oxygen therapy. *Undersea Hyperbaric Med.*, 2003, 30, p. 147–153.
35. Yildiz, S., Ay, H., Qyrdedi, T. Central nervous system toxicity during routine hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperbaric Med.*, 2004, 31, p. 189–190.
36. Clark, J. M., Thom, S. R. Oxygen under pressure. In Brubak, A. O., Neuman, T. S. (eds.) *Physiology and Medicine of Diving*, 5th Ed. Edinburgh : Saunders 2003, p. 358–418.
37. Holbach, K. H., Caroli, A., Wassmann, Z. H. Cerebral ener-

- gy metabolism in patients with brain lesions at normo and hyperbaric oxygen pressure. *J. Neurol.*, 1977, 217, p. 17–30.
38. **Dennog, C., Gedik, C., Wood, S., Speit, G.** Analysis of oxidative damage and HPRT mutations in humans after hyperbaric oxygen treatment. *Mutat. Res.*, 1999, 431, p. 351–359.
 39. **Speit, G., Dennog, C., Eichorn, U., Rothfuss, A., Kaina, B.** Induction of heme oxygenase-1 and adaptive protection against the induction of DNA damage after hyperbaric oxygen treatment. *Carcinogenesis*, 2000, 21, p. 1795–1799.
 40. **Arieli, Y., Kotler, D., Neuman, F., Arieli, R.** Can hyperbaric preconditioning provide protection against CNS toxicity in the rat? In Proceedings of 32nd Annual Scientific Meeting of E.U.B.S., 2006, Bergen, p. 26.

Došlo 18. 10. 2006.

Přijato 15. 12. 2006.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Michal Hájek
Centrum hyperbarické oxygenoterapie
Městská nemocnice Ostrava
Nemocniční 20
728 80 Ostrava
e-mail: michalhajek@email.cz, michal.hajek@mnof.cz

MANUÁL DTP studia LD, s.r.o. - TISKÁRNA PRAGER

Zpracování podkladů na Apple Macintosh (popř. PC)

- 1) QuarkXPress (3.3, 4, 6)
 - s přiložením použitých písem (bitová + postscript) – není ovšem ideální!
- 2) Adobe Illustrator 7, 8, 9
- s převedením písma do křivek (obrysů)
- 3) Adobe Photoshop 4, 5, 6
 - obrázky .bmp, .tif, .eps, .jpg v rozlišení min. 300 dpi, v režimu CMYK, ve stupních šedi, ČB kresbu
- 4) .pdf dělané kupř. přes Postscript-driver ScitexBridge L2, se zavedením všech písem a v Acrobatu Distilleru 4 a vyšším v 300 dpi rozlišení.

Podklady:

- 1) Microsoft Word
 - text exportovat ve formátu .doc z min. W 98 a vyšší
 - obrázky uložit zvlášť- viz. formáty ad. 2), 3)
 - (**náhledové obrázky** – v menším rozlišení v požadované velikosti než 300 dpi, které jsou součástí W-dokumentu – **jsou pro tisk nepoužitelné**)
- 2) Corel Draw 8, 9
 - podklady exportovat nejlépe do Adobe Illustrator (7, 8, 9) s příponou .ai, nebo jako .eps, písmo **vždy** převedené do křivek (obrysů)
- 3) Microsoft Excel (.xls) a v něm dělané např. grafy pokud možno dodávat ve stupních šedi v .xls formátu samostatně (nevkładat již do wordu).

Soubory v .ppt aj. programech zpracováváme pouze v krajních případech a bez záruky.

POZOR!

Pokud jsou podklady použity v režimu RGB, musí se vždy pro tisk převádět do režimu CMYK, či do „stupňů šedi“, aby nedošlo ke změně barevnosti a kresby.

Předávání podkladů na médiích, e-mailech, přes FTP:

Vše s laserovým výtiskem (alespoň ČB) a popisem názvů souborů (adresářů)

disketa 3,5“, CD-ROM, ZIP 100MB, JAZ 1 nebo 2 GB

e-mail: ntp@prager-print.cz, tiskarnaprager@prager-print.cz

Při zasílání e-mailem je lépe soubory zpracované na MAC komprimovat

ZipCentral, WinRAR (PC), StuffIt 5.1.3 (MAC), nejlépe do kapacity 5 MB.

FTP = Relace: prager, Hostitel: ftp.cad-nedved.cz, Jméno uživ.: host-ftp, Heslo: osvit

Předávání podkladů na filmech či v .pdf formátu – PDF/X-1a (na CTP)

- 1) **tisknutelné samostatné .pdf soubory v rozlišení 300 dpi** **Černý text jen v černé!**
(obrázky musí být v režimu „stupně šedi“ nebo CMYK a v 300 dpi rozlišení v použitém, výchozím formátu!)
- 2) **soubory .pdf přímo do tisku přijímáme jen ověřené, tvořené přes .ps driver** (ScitexBridgeL2 ap.) pomocí Akrobat Dist. 4 a vyšší se zařazenými fonty!
- 3) film pro ofset – pozitivní, nečitelný (ze strany vrstvy), rastr dle papíru, na který se bude tisknout
- 4) při stránce „na spad“ přidat k čistému formátu +5 mm

LD, s.r.o. - TISKÁRNA PRAGER, Kováků 9, 150 00 Praha 5, **mobil:** +420 602 377 675

Tel./fax: 251 566 585, 251 565 594 (výrobní odd. + DTP)

tel.: 296 836 186, mobil: 737 352 229 – p. Zatkal (tisk, knihárna, expedice) Výtvarná 1, 168 00 Praha 6

e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz, ntp@prager-print.cz, brzobohata@prager-print.cz, <http://www.prager-print.cz>