

Permisivní hyperkapnie

Šrámek Vladimír

Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Souhrn

Práce podává přehled základních fyziologických mechanismů udržování rovnováhy kyslíčnicku uhličitého (CO₂) v organismu. Jsou popsány účinky hyperkapnie na nejdůležitější orgány, orgánové systémy, mikrocirkulaci i buněčné funkce. Účinky hyperkapnie jsou diskutovány ve spojitosti s protektivní ventilací a respirační acidózou. Závěrem je podán přehled současných doporučení ve vedení protektivní ventilace u kriticky nemocných a kontraindikací permisivní hyperkapnie.

Klíčová slova: oxid uhličitý – hyperkapnie – protektivní ventilace – ARDS

Abstract

Permissive hypercapnia

The review summarizes the fundamentals of carbon dioxide homeostasis. The impact of hypercapnia on the vital organs, organ systems, microcirculation and cellular function are described. Hypercapnia is discussed in the context of protective ventilation and respiratory acidosis. The current recommendations in protective ventilation of the critically ill and the contraindications to permissive hypercapnia are listed.

Key words: carbon dioxide – hypercapnia – protective ventilation – ARDS

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 6, s. 319–322

Úvod

Kyslíčník uhličitý (CO₂) vzniká v organismu během aerobního i anaerobního metabolismu. Při dostatku kyslíku je jeho vzniklé množství (VCO₂) závislé na množství a typu substrátu (VCO₂ = RQ · VO₂), přičemž nejvíce CO₂ vzniká při spalování cukrů (RQ = 1); RQ = respirační kvocient. Při anaerobním metabolismu dochází k pufování H⁺ bikarbonátovým pufrům za vzniku CO₂.

Kyslíčník uhličitý je poté krví (rozpuštěný v plasmě, přeměněn na HCO₃⁻ v eryocytech přítomnou karboanhydrázou či přímo navázán na hemoglobin) transportován do plic, kde je vyloučen.

Existuje tedy následující vztah:

$$\text{PaCO}_2 = 0,115 \cdot \text{VCO}_2 / \text{VA}$$

(VA = alveolární ventilace)

Za fyziologických podmínek je PaCO₂ udržován v relativně úzkém rozmezí 4,6–6,0 kPa (=35–45 mm Hg). Regulace probíhá především přímou stimulací/útlumem dechového centra H⁺, který vzniká z CO₂, difundujícího přes hematoencephalickou bariéru v množství, závislém na PaCO₂. Je zřejmé, že retence CO₂ je v akutní situaci dobře tolerována – jsou popsány kauzistiky, kdy nemocní přežili skutečně extrémní situace (PaCO₂ 30–40 kPa) bez negativních následků [1, 2].

Zájem o hyperkapnii v posledních 20 letech vyprovokoval především koncept protektivní ventilace u nemocných s ALI/ARDS, poprvé prezentovaný Hicklingem [3, 4]. Ten v roce 1990 publikoval nejprve retrospektivní analýzu a poté prospektivní studii (r. 1994) nemocných s ARDS dokazující, že umělá plicní ventilace vedená tak, aby vrcholový inspirační tlak (P_{peak}) byl < 30 cm H₂O, významně snižuje mortalitu v této skupině nemocných. Přírozeným důsledkem takto vedené ventilační strategie (Vt < 7 ml · kg⁻¹) u těžkého ARDS (paO₂/FiO₂ v průměru 94 mm Hg) byl vzestup PaCO₂ – v průměru na 8,9 kPa, ale v extrému dosahující až hodnot 21,1 kPa s významným poklesem pH (průměr 7,2, maximum 6,8). Do praxe byl zaveden pojem permisivní hyperkapnie – tzn. vzestupu PaCO₂ jako tolerovaného důsledku respektování principů protektivní ventilace.

I po provedení dalších studií však zůstávají nezodpovězené následující otázky:

- Má hyperkapnie samostatný protektivní efekt na komplikace/přežití nemocných s ALI/ARDS?
- Je efekt CO₂ samostatný nebo závislý na poklesu pH (respirační acidóza; RAc)? Tzn. mizí např. po léčebném podání bikarbonátu nebo renální kompenzaci akutní respirační acidózy?

Samotný efekt hyperkapnie je v klinické situaci těžké posoudit také proto, že hyperkapnie vyvolává řadu fyziologických kompenzatorních reakcí a výsledný efekt je dán jejich protichůdným působením.

Patofyziologické působení hyperkapnie na orgánové funkce

Efekt hyperkapnie na respirační systém

- Potencuje hypoxickou vazokonstrikci (vzestup tlaků v *a. pulmonalis*) – tento efekt však u onemocnění s již přítomnou plicní hypertenzí (např. ARDS) není velký. „Hyperkapnická“ vazokonstrikce snižuje plicní zkrat – to vede k vzestupu PaO_2 (ovšem za předpokladu, že ventilací s malým dechovým objemem nevznikne atelektáza).
- Způsobuje bronchodilataci malých a bronchokonstrikci velkých dýchacích cest (reakce *n. vagus*) s výsledným efektem nevelkého ovlivnění plicní resistance.
- Zlepšuje plicní poddajnost (zvýšená sekrece a funkce surfaktantu).
- Při delším trvání působí poruchy výkonnosti bránice.
- Snižuje alveolární tlak O_2 (PAO_2) – tento efekt je velmi malý:
$$\text{PAO}_2 = \text{FiO}_2 \cdot (\text{PB} - 47) - (\text{PaCO}_2 \cdot \text{RQ}^{-1})$$
- Hyperkapnie snižuje clearance tekutiny z alveolů.
- V laboratorních experimentech (přímé či nepřímé plicní trauma) převažují data, kde hyperkapnie snižuje zánětlivou odpověď a projevy VILI.
- Z experimentu na dobrovolnících vyplývá, že ani několikadenní hyperkapnie (cca zvýšení CO_2 o 1 kPa) nevede ke změně senzitivity dechového centra.

Efekt hyperkapnie na kardiovaskulární systém

- Snížení kontraktility myokardu a cév. Tento efekt je však překonán zvýšenou aktivací sympatiků s celkovým výsledným efektem zvýšeného srdečního výdeje (zvýšení srdeční kontraktility, arteriální vazodilatace, venokonstrikce). Arteriální vazodilatace byla dokumentována v CNS, myokardu, kosterním svalstvu i splanchniku. Výsledný efekt hyperkapnie a kompenzatorních mechanismů vede k omezení průtoku ledvinami [5].
- Hemodynamický efekt akutní hyperkapnie není zanedbatelný – v experimentu se septickými ovci bylo prokázáno, že udržování PaCO_2 v rozmezí 7,3–8,7 kPa mělo stejný hemodynamický efekt jako infuze $7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ dobutaminu [6]. Celková reakce kardiovaskulárního systému však u nemocných s ARDS nebývá velká, na čemž se pravděpodobně podílí vysoká úroveň analgosedace.
- RAc (respirační acidóza) v laboratorním experimentu přímo chrání myocyty při ischemicko-reperfučním (I/R) traumatu.

Efekt hyperkapnie na CNS

- Vazodilatace v cévách zásobujících CNS (aktivace ATP senzitivních K^+ kanálů, NO vzniklý aktivací neuronální izoformy enzymu NOS) vede k vzestupu krevního kompartmentu v CNS. Tento efekt může mít podle klinické situace protichůdný efekt:
a) může potenciálně zvýšit nitrolební tlak a snížit DO_2 do mozku,

b) v případě, že ke vzniku nitrolební hypertenze nedojde, může zvýšit DO_2 a tím i lokální PtO_2 (s výsledným efektem např. snížené produkce excitačních neurotransmiterů – např. glutamátu).

Efekt hyperkapnie na mikrocirkulaci

- Hyperkapnie může zlepšovat mikrocirkulaci [7].
- RAc zlepšuje uvolňování O_2 v kapilárách (Bohrův efekt).

Důsledky hromadění CO_2 na strukturu a funkci buněk

Hromadí se důkazy, že CO_2 není „inertní plyn“, ale působí samostatně nebo prostřednictvím H^+ na řadu buněčných funkcí. Acidóza obecně způsobuje zpomalení metabolismu (snížení oxidativní fosforylace v mitochondriích), což může mít podle situace duální efekt. Experimenty prokázaly, že CO_2 může sice vést ke zpomalení vzniku oxidačního stresu (pozitivní efekt), ale zároveň může zvyšovat toxicitu peroxynitritu (ONOO^-) a tím zvyšovat nitrosylaci buněčných struktur s důsledkem ovlivnění aktivity řady enzymů (negativní efekt). Naopak bylo prokázáno, že CO_2 (RAc) tlumí degradaci I- kB , a tak brání aktivaci NF- kB a jeho přesunu z plasmu do jádra. Tím je zabráněno aktivaci transkripce (mRNA) a translace (enzymy) řady zánětlivých mediátorů (konkrétně prokázáno pro ICAM-1 a IL-8). Extrapolace těchto experimentálních výsledků do klinické praxe s uvedením jasných doporučení není zatím možná.

Permisivní hyperkapnie v klinických stavech u dospělých

Status asthmaticus

První práce hodnotící vliv permisivní hyperkapnie byla publikována právě u nemocných se status asthmaticus. Skutečně se zdá, že UPV, která respektuje to, aby P_{peak} nepřesáhl 50 cm H_2O bez ohledu na dosaženou hladinu PaCO_2 , má málo komplikací (barotrauma) a 100% přežití [8]. Analýzou britské databáze bylo zjištěno, že průměrná nejvýše dosažená hladina PaCO_2 není velká – 8,2 kPa [9].

ALI/ARDS

Hyperkapnie při respektování zásad protektivní ventilace dosahuje obvykle hodnot 8–10 kPa (viz výše). Dodatečnou analýzou právě dat ARDSnet studie bylo zjištěno, že v kontrolní skupině s vyšším dechovým objemem ($\text{Vt} = 12 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ predikované těl. hm.) měli nemocní s hyperkapnií v den zařazení lepší prognózu. V intervenční skupině ($\text{Vt} = 6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ predikované těl. hm.) nebyl tento efekt zřejmý [10]. „Léčba“ případné RAc bikarbonátem (např. tolerovaná ve studii ARDSnet) je kontroverzní z pohledu možného pozitivního efektu RAc. Také nevhodnost právě bikarbonátového pufru (nálož CO_2 , prohloubení nitrobuňkové acidózy) byla prokázána.

Závěr

Co lze pro praxi doporučit? Je zřejmé, že pro nemocné s ALI/ARDS, ale i pro nemocné s rizikem jejich vzniku [11] je vhodné respektovat zásady protektivní plicní ventilace:

- Snížení plató (P_{plateau}) tlaku během inspiria (podle konsenzuální konference $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$). Data signalizují, že mortalita narůstá lineárně se stoupajícím P_{plateau} , a proto je vhodné snažit se tlaky dále snížit [12, 13]. Ideální je v tomto případě znát tzv. transpulmonální tlak (v praxi měřený jako $P_{\text{airway}} - P_{\text{jicnový}}$), neboť jeho vyšší hodnoty poškozují plicní tkáň.
- Použití adekvátního PEEP. Současná data jednoznačně nesvědčí pro to, že vyšší PEEP ($> 10 \text{ cm H}_2\text{O}$) v prvních dnech ARDS je lepší než nižší PEEP ($5\text{--}10 \text{ cm H}_2\text{O}$) [14, 15]. Přesto se zdá, že umělá plicní ventilace respektující vlastnosti respiračního systému (PEEP nad dolním inflekčním bodem), která většinou vede k použití vyššího PEEP, zlepšuje prognózu nebo alespoň morbiditu nemocných s ARDS [16, 17]. Důležité je, aby tzv. driving pressure (tj. rozdíl P_{plateau} a PEEP) byl co nejmenší.
- Snížení dechových objemů (rozmezí $6\text{--}8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ predikované těl. hm., jistě nepřekračovat objemy $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ predikované těl. hm.), a to i při nedosahování limitujících inspiračních tlaků (volumotrauma) [18].
- Snížení cyklického otevírání a kolapsu plicního parenchymu během dechového cyklu (atelektrauma) [19].
- Respektovat horní hranici dechové frekvence (DF) podle plicního postižení – např. vzniku příliš vysokého autoPEEP. V ARDSnet studii byla horní hranice DF stanovena na 35 dechů za minutu.

Způsobí-li takto vedená ventilace hyperkapnii a rozvoj mírné respirační acidózy ($\text{pH} > 7,20$), lze tuto tolerovat (= permisivní hyperkapnie), není-li přítomna kontraindikace. Za kontraindikaci lze považovat:

- patologii CNS s rizikem vzniku intrakraniální hypertenze bez monitorování ICP, křečové stavy;
- sníženou kardiovaskulární rezervu nemocných, u nichž by zvýšená aktivace sympatiku mohla vést k neúměrné kardiovaskulární zátěži.

Obezřetnost je nutná u nemocných s pravostranným srdečním selháním (monitorování funkce pravého srdce) a progredující poruchou renálních funkcí. Léčebné zavedení hyperkapnie („therapeutic hypercapnia“) – např. vdechováním směsi obohacené CO_2 – nelze z pohledu současných rozporuplných důkazů doporučit.

Literatura

1. **Mazzeo, A. T., Spada, A., Praticò, C. et al.** Hypercapnia: what is the limit in paediatric patients? A case of near-fatal asthma successfully treated by multiparmacological approach. *Paediatr. Anaesth.*, 2004, 14, p. 596–603.
2. **Urwin, L., Murphy, R., Robertson, C. et al.** A case of extreme hypercapnia: implications for the prehospital and accident and emergency department management of acutely dyspnoeic patients. *Emerg. Med. J.*, 2004, 21, p. 119–120.
3. **Hickling, K. G., Henderson, S. J., Jackson, R.** Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, 1990, 16, p. 372–377.
4. **Hickling, K. G., Walsh, J., Henderson, S. et al.** Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit. Care Med.*, 1994, 22, p. 1568–1578.
5. **Kuiper, J. W., Groeneveld, A. B., Slutsky, A. S. et al.** Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 1408–1415.
6. **Wang, Z., Su, F., Bruhn, A. et al.** Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 177, p. 178–183.
7. **Komori, M., Takada, K., Tomizawa, Y. et al.** Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 2171–2175.
8. **Dhuper, S., Maggiore, D., Chung, V. et al.** Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital. *Chest*, 2003, 124, p. 1880–1884.
9. **Gupta, D., Keogh, B., Chung, K. F. et al.** Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit. Care*, 2004, 8, p. R112–121.
10. **Kregenow, D. A., Rubenfeld, G. D., Hudson, L. D. et al.** Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 1–7.
11. **Gajic, O., Frutos-Vivar, F., Esteban, A. et al.** Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, p. 922–926.
12. **Jardin, F., Vieillard-Baron, A.** Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med.*, 2007, 33, p. 444–447.
13. **Hager, D. N., Krishnan, J. A., Hayden, D. L. et al.** ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172, p. 1241–1245.
14. **Brower, R. G., Lanken, P. N., MacIntyre, N. et al.** National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, p. 327–336.
15. **Meade, M. O., Cook, D. J., Guyatt, G. H. et al.** Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299, p. 637–645.
16. **Villar, J., Kacmarek, R. M., Pérez-Méndez, L. et al.** A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 1311–1318.
17. **Mercat, A., Richard, J. C., Vielle, B. et al.** Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299, p. 646–655.
18. **Dreyfuss, D., Soler, P., Basset, G. et al.** High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway

- pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 137, p. 1159–1164.
19. **Muscudere, J. G., Mullen, J. B., Gan, K. et al.** Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, p. 1327–1334.

Doporučená literatura

- Kavanagh, B. P. et al.** Hypercapnia: permissive and therapeutic. *Minerva Anesthesiol.*, 2006, 72, p. 67–76.
- Chonghale, M. N. et al.** Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005, 11, p. 56–62.
- Laffey, J. G. et al.** Permissive hypercapnia – role in protective lung ventilatory strategies. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 347–356.
- Hasset, P. et al.** *Hyperkapnia: Permissive, Therapeutic, or Not*

at All? In Vincent, J. L. (Ed). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, 2008, p. 269–281.

Manca, T. et al. *The Cardiopulmonary Effects of Hypercapnia*. In Vincent, J. L. (Ed). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, 2008, p. 282–289.

Došlo 25. 4. 2008.

Přijato 21. 9. 2008.

Adresa pro korespondenci.

Doc. MUDr. Vladimír Šrámek, Ph.D.

Klinika anesteziologie a resuscitace

Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

Pekařská 53

600 00 Brno

e-mail: vladimir.sramek@fnusa.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partner:



Abbott

A Promise for Life

Hlavní partneři:



**Pracujeme
pro zdravější svět™**



Bristol-Myers Squibb

BIOMEDICA ČS



COVIDIEN

positive results for life™

B | BRAUN

SHARING EXPERTISE

Cheirón®

... dýcháme za Vás.

Linde Gas Therapeutics



Teleflex
MEDICAL

