

Hyperbarická oxygenoterapie a onemocnění covid-19?

Cvachovec K.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK ve FN Motol, Praha
Katedra anesteziologie a intenzivní medicíny IPVZ Praha
Fakulta zdravotnických studií Technické Univerzity v Liberci

Hyperbarická oxygenoterapie (HBO) je krátkodobá intermitentní inhalční léčba kyslíkem v hyperbarické komoře za podmínek tlaku vyššího, než je tlak atmosférický. Její účinek nelze zužovat jen na zvýšenou dodávku O_2 do tkání. K plně saturovanému hemoglobinu nabývá na významu i zvýšené množství rozpuštěného O_2 v plazmě (Henryho zákon). To zlepšuje jeho difuzi i dostupnost v tkáních. HBO má také mnoho jedinečných a jinými metodami obtížně nahraditelných účinků. Je to mj. signální efekt vůči DNA (genová transkripce) s ovlivněním mnoha buněčných procesů (exprese hormonů, enzymů, faktorů, upregulace receptorů). Upregulovány jsou děje antioxidační, protektivní (hemoxigenáza-1, proteiny tepelného šoku) a geny pro růstové a reparační faktory a hormony, zatímco geny prozánětlivé a proapoptotické jsou downregulovány. Standardní učební texty uvádějí širokou paletu účinků hyperbarické oxygenoterapie [1].

SARS-CoV-2 je především onemocnění dýchacího ústrojí. Ovlivňuje také část vrozené (nespecifické) imunity a aktivuje zánětlivou kaskádu, což vede k uvolnění cytokinů a chemokinů, především v plicích. V místě infekce se hromadí neutrofily a monocyty. Zánět je pravděpodobně příčinou vzniku ARDS (syndrom dechové tísně dospělých). Šíří se také mimo plíce a systémová zánětlivá odpověď může nabýt podobu „cytokinové bouře“ s devastujícími klinickými důsledky. Závažný průběh onemocnění covid-19 je charakterizován výraznou systémovou zánětlivou reakcí, spojenou mj. s rozsáhlou aktivací makrofágů, poškozením endotelu cév a hyperkoagulačním stavem [2]. Ten se často manifestuje jako hluboká žilní trombóza či mikrotrombotizace. Ty se nejprve objevují v plicích, později se rozšiřují na další orgánové systémy s následnou multiorgánovou dysfunkcí a diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC). HBO, kromě ovlivnění nespecifické imunity a zlepšení dodávky kyslíku do tkání, vykazuje i aktivaci fibrinolýzy. Je proto spolu s antikoagulační léčbou uvažována jako příspěvek k léčbě pacientů s onemocněním covid-19 [3]. V klinické symptomatologii onemocnění covid-19 nalezneme horečku, kašel, únavu a svalové bolesti, dušnost, bolesti hlavy a v krku, stejně jako gastrointestinální příznaky. Respirační symptomatologie bývá výrazná, byť dušnost nemusí nutně dominovat [4]. Těžce probíhající stavy naplňují charakteristiku ARDS s typickým

RTG i CT obrazem. Dominuje arteriální hypoxemie, která může vyústit v multiorgánové selhání. Její zvládnutí je klíčem k přežití a nástroji k tomu jsou kyslíková léčba, umělá plicní ventilace či dokonce ECMO (mimotělní membránová oxygenace). Hypoxemie při onemocnění covid-19 je obvykle důsledkem nárůstu alveolo-arteriálního rozdílu tenzí kyslíku naznačující nárůst nepoměru ventilace-perfuze v plicích či většího nitroplicního zkratu. Pokud pacient příznivě zareaguje (zlepšením arteriální oxygenace, poklesem dechové frekvence, případně ústupem dušnosti) na zvýšenou nabídku kyslíku formou příslušné oxygenoterapie souvisí hypoxemie pravděpodobně s větším ventilačně-perfuzním nepochopením. Pokud ke zlepšení klinického stavu a oxygenace pacienta nedojde, velmi pravděpodobně hraje významnou roli nitroplicní zkrat a pravděpodobnost nutnosti přistoupit k umělé plicní ventilaci (UPV) narůstá. UPV (spolu s nezbytným zajištěním dýchacích cest) sama o sobě neléčí, jen získáme čas, aby pacient přežil. Předpokládáme, že se vlastní plicní poškození samo či s přispěním farmakoterapie postupně časem zhojí. Nelze pochybovat o obrovském iatrogenním potenciálu umělé plicní ventilace a intubace či tracheostomie, zvláště u těžce stonajících pacientů se závažným a obtížně zvladatelným plicním selháním, navíc často dlouhotrvajícím. Je vždy snazší umělou ventilaci zahájit, než pacienta od ní úspěšně odpojit. Je tedy imperativní situaci řádně a odpovědně zvážit a umělou plicní ventilaci zahajovat v případech, že klinický stav jinou alternativu neumožňuje [5].

Mezi řadou možností ovlivnění klinického průběhu covid-19 je zmiňována i HBO [6]. Základním prvkem úvah je, že tato léčba je bezpečná a zjevně snižuje u covidové pneumonitidy jak hypoxemii, tak i míru systémové zánětlivé odpovědi. To se děje v důsledku vlivu na nespecifickou imunitu a zvýšením tolerance k hypoxii. Údajně se snižuje riziko orgánového poškození a mortalita je tím příznivě ovlivněna. HBO ovlivní přeměnu prozánětlivého subtypu makrofágů M1 na antiinflamatorní subtyp M2 spojený s tvorbou IL-10 (interleukin-10). HBO umožní dodávku kyslíku do hypoxických tkání a napomáhá udržet jejich aerobní metabolismus. Udrží aktivitu mitochondrií a brání rozvoji ischemicko-reperfúzního poškození. Příznivě ovlivňuje oxidativní stres a nespecifickou imunitní reakci. Ovlivňuje genovou transkripci, snižuje

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA, karel.cvachovec@fnmotol.cz

Článek přijat redakcí: 27. 1. 2021; Článek přijat k tisku: 27. 4. 2021;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2021; 32(3): 172–173

tvorbu prozánětlivých cytokinů (např. hypoxií navozený faktor 1 HIF-1 a NFκB (nukleární faktor kappa B)), naopak aktivuje tvorbu Nrf-2 (gen/protein, který reguluje produkci celé řady antioxidačních a protizánětlivých proteinů chránících buňku proti oxidačnímu poškození) a HSF-1 (protein tepelného šoku 1), podílející se na tvorbě obranných látek bílkovinné povahy. Paradoxně, intermitentní HBO zvyšuje práh kyslíkové toxicity svým vlivem na stimulaci antioxidačních mechanismů. Z toho všeho plyne hypotéza, že časné (již při zjištění asymptomatické kyslíkové desaturace) zahájená HBO může klinický průběh onemocnění covid-19 příznivě ovlivnit [2].

Dostupnost HBO je však problematická a pro tuto indikaci není její užití schválené a ani doporučované. K možnému užití HBO se upíná zájem některých kliniků – rychlá úprava hypoxemie, zvýšení dostupnosti kyslíku ve tkáních, stejně jako experimentálně dokumentovaný protizánětlivý účinek, to vše má biologickou racionalitu. Zvýšená dostupnost kyslíku intracelulárně chrání buněčnou integritu, metabolismus a orgánové funkce. To podporuje názor, že HBO – především bude-li aplikována v klinickém průběhu onemocnění co nejdříve, již při iniciálním poklesu SaO_2 – může mít v léčbě své místo. Tato spekulace však není doložena robustními a věrohodnými klinickými studiemi [7]. Údaje jsou kusé. U skupiny 20 pacientů ve věku 30–79 let s onemocněním covid-19 a kyslíkovou terapií byla počínaje 1. až 14. dnem hospitalizace jednou denně aplikována HBO při 2 ATA (technická atmosféra) po 90'. Dva z nich později vyžadovali intubaci a UPV, posléze zemřeli

(10 %). Zbývajících 18 se zotavilo a byli propuštěni domů. Ve srovnání s pacienty srovnatelného charakteru a povahy stonání bez HBO jich bylo intubováno 30 %, zemřelo 22 % a 5 % zůstává na UPV. Zdá se, že pravděpodobnost úmrtí snad poklesla ($p = 0,14$) a snížila se potřeba přikročit k intubaci ($p = 0,046$) [8]. Obdobně lze odvodit i z dostupných čínských údajů. U 5 pacientů došlo po každé epizodě HBO ke zlepšení arteriální oxygenace a byla odvrácena potřeba intubace a umělé plicní ventilace [9]. Vyhnout se potřebě intubace a umělé plicní ventilace bylo i cílem další observační studie se skupinou 5 pacientů (z toho 4 ženy, 4 obézní a hypertonici, 3 diabetici) s onemocněním covid-19, kde všichni byli hypoxemičtí, s výraznou tachypnoe. Pacienti byli vystaveni 1–6 expozicím HBO při 2 ATA po 90'. U žádného nebylo nutno přistoupit k UPV, hypoxemie i tachypnoe ustoupily. Léčba sama nepřinesla žádné komplikace. Dodržování řádného hygienicko-protiepidemického režimu nečinilo obtíže [10]. V související literatuře není zmíněn problém kyslíkové toxicity: HBO byla používána za tlaků 2 ATA a expozice – byť opakované – nepřesáhly 90'. K bezpečnosti delší expozice se vyjádřit nelze.

Taková anekdotická sdělení jistě nemohou být podkladem pro jakékoliv léčebné doporučení. Postupně se snad dočkáme i řádně koncipovaných randomizovaných klinických studií – pokud budou v té době ještě aktuální. HBO je obtížně dostupná léčebná metoda, což jí z použití u rozsáhlých populací stížených onemocněním covid-19 diskvalifikuje. Při pandemii nelze spoléhat na stěží dostupné zdroje.

PROHLÁŠENÍ AUTORA: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Financování:** Žádné.

LITERATURA

- Hájek Z. Hyperbarická oxygenoterapie v urgentní medicíně a intenzivní péči. V: Ševčík P. a kol. (ed.): Intenzivní medicína. 3. přepracované a rozšířené vydání. Praha: Galén; 2014: s.133–142.
- Kjellberg A, De Maio A, Lindholm P. Can hyperbaric oxygen safely serve as an anti-inflammatory treatment for COVID-19? *Med Hypotheses* 2020; 144: 110224. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110224>.
- Criado PR, Miot HA, Hussein Pincelli TP, Todorovic Fabro A. From dermatological conditions to COVID-19: Reasoning for anticoagulation, suppression of inflammation, and hyperbaric oxygen therapy. *Derm Ther (Heidelb)* 2020; 34(1): e14565. <https://doi.org/10.1111/dth.14565>.
- Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(3): 356–360.
- Tobin MJ. Basing Respiratory Management of COVID-19 on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(11): 1319–1336.
- McFee R. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Dis Mon* 2020; 66(9): 101058. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101058>.
- De Maio A, Hightower LE. COVID-19, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and hyperbaric oxygen therapy (HBOT): what is the link? *Cell Stress Chaperones* 2020; 25: 717–720. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01121-0>.
- Gorenstein SA, Castellano ML, Slone ES, Gillette B, Liu H, Alsamarraie C, et al. Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls. *Undersea Hyperb Med Third-Quarter* 2020; 47(3): 405–413.
- Harch GP. Hyperbaric Oxygen Therapy and Coronavirus Application. *Med Gas Res* 2020; 10(2): 61–62.
- Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, Yaakov R, Serena TE. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. *J Wound Care* 2020; 29(5): S4–S8. <https://doi.org/10.12968/jowc.2020.29.S4>.