

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

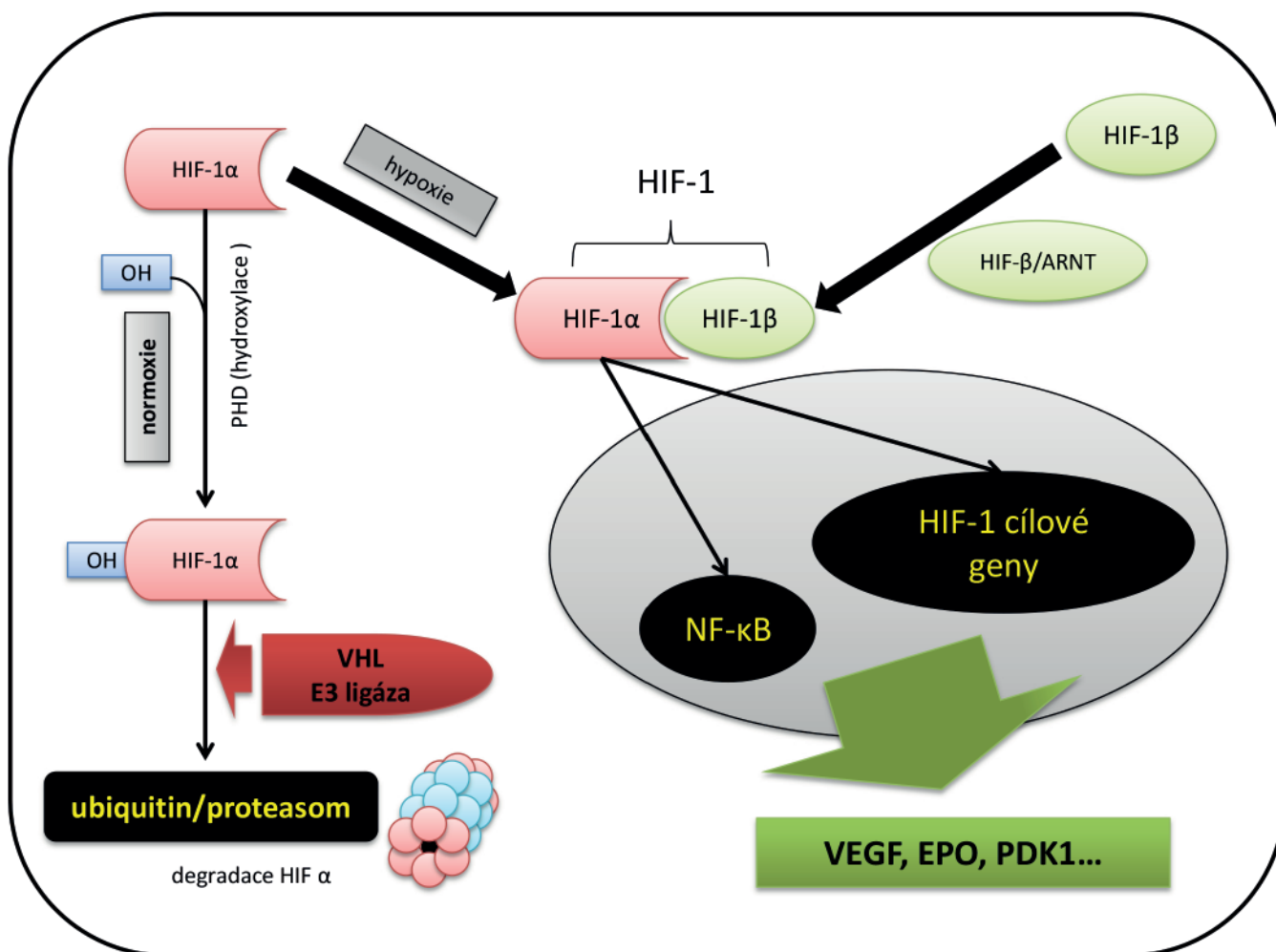
v těchto případech vedlo k nutnosti nastavení agresivních ventilačních parametrů s rizikem rozvoje ventilátorem indukovaného plicního poškození (VILI). Za další významný posun v paradigmatu lze považovat relativně recentně definovanou strategii **precizní kontroly arteriální oxemie** (precise control 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 cytoplazmě 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 endotelální růstový faktor, EPO – erytropoetin, PDK1 – pyruvát dehydrogenáza 1, PHD – prolylhydroxyláza, ARNT – aryl hydrokarbon receptorový nukleární transkripci faktor, NF-κB – nukleární faktor κ B