

Kongres „Tolerance velkých výšek“ (High Altitude Tolerance), Heidelberg 25. – 26. 1. 2013.

Zpráva o kongresu

MUDr. Ivan Rotman, Společnost horské medicíny

U příležitosti svého odchodu do důchodu světově uznávaný odborník na sportovní a výškovou medicínu profesor Dr. med. Peter Bärtsch, po 22 letech činnosti v oboru sportovní medicíny na univerzitě v Heidelbergu pozval představitele vědecké elity horské medicíny a fyziologie z celého světa, aby 200 účastníkům referovali o aktuálním stavu poznání v oboru velkých výšek v celém jeho spektru. Za slavnostní a srdečné nálady se uskutečnilo 22 přednášek, při kterých žádný z referujících neopominul vzpomenout a říci něco přátelské, milé či vtipné téma uplynulé vědecké činnosti, spolupráce a společně prožitých událostí.

Spouštěcími mechanismy zdravotních problémů ve velké výšce (např. akutní horské nemoci, AHN) jsou nízký dílčí tlak kyslíku ve vdechovaném vzduchu, tělesná zátěž, jakož i změny klimatu (např. chlad) a výživy (např. tekutiny). Susi Kriemler (Curych) prezentovala obsáhlé údaje o tom, že děti jsou AHN postiženy stejně jako dospělí. Z AHN se může vyvinout výškový otok mozku (VOM). Bolest hlavy, nevolnost a ataxie vznikají pravděpodobně v důsledku přesunu tekutiny v mozku, při VOM také v důsledku krvácení do mozku. Obojí lze prokázat magnetickou rezonancí (Michael Knauth, Göttingen). Příčiny nejsou dosud objasněny, diskutuje se mimo jiné o nadměrné tvorbě kyslíkových radikálů (Damian Bailey, Glamorgan).

Vedle mozku ovlivňuje hypoxie především funkci plic. Erik Swenson (Seattle) a Robert Naeije (Brusel) poukázaly na skutečnost, že pouhá fyziologická hypoxická vazokonstrikce plicních cév a s tím spojený zvýšený tlak krve v plicní tepně a kapilárách mohou způsobit poruchu výměny plynů a snížit výkon ve výšce. Marco Maggiorini (Curych) uvedl, že existují osoby s nadměrným vzestupem plicního tlaku ve výšce, u kterých pak dojde k výškovému otoku plic (VOP) v důsledku filtrace tekutiny, někdy i přestupu červených krvinek do plicních sklípků. VOP lze klinicky a radiologicky dobře diagnostikovat, avšak patofyziologie nadměrného vzestupu plicního tlaku zůstává neobjasněna. Ekkehard Grünig (Heidelberg) udává, že osoby náchylné ke vzniku VOP mají možná podobné genové mutace nebo polymorfismus (např. BMP2) jako pacienti s familiární plicní hypertenzí. Genetické mutace by mohly být přispívajícím faktorem nadměrného vzestupu tlaku v plicnici při hypoxii. Další rizikové faktory plicní hypertenze ve výšce jsou stavy přechodné porodní hypoxie, preeklampsie a umělé oplodnění (Urs Scherner, Bern). Nízká vstřebávací schopnost plicních sklípků zvyšuje tvorbu otoku, zatímco se zdá, že zvýšená resorpční kapacita chrání před zaplavením plicních sklípků (Heimo Mairbäurl, Heidelberg). Robert Schoene (Berkeley) ukázal, že přiměřeně zvýšená ventilace při hypoxii zlepšuje zásobení kyslíkem a tím snižuje riziko AHN a VOP.

Peter Hackett (Telluride) podrobně shrnul preventivní a léčebné možnosti u výškových onemocnění. Aklimatizace na výšku je sice mimořádně důležitá, ale nechrání před výškovými nemocemi stoprocentně. Aklimatizace a pomalý výstup do výšky jsou nejúčinnější ochranou jak před AHN, tak i před VOP (Christoph Dehnert, Tübingen). Léčebná strategie je při VOP zaměřena na zlepšení zásobení kyslíkem, snížení tlaku v plicnici a podpoře vstřebávání tekutin (Marc Berger, Heidelberg).

Posoudit náchylnost k výškovým nemocem již v nížině je obtížné. Jean-Paul Richalet (Paříž) představil údaje z náročného provokačního testu (expozice hypoxii v klidu a při zátěži, stanovení dechové reakce atd.) u několika tisíců osob. Spolu se zkušenostmi z předchozích pobytů ve výšce byly stanoveny jako vysoce prediktivní faktory především prodělaná výšková onemocnění a rychlost výstupu do výšky. V nížině naměřené hodnoty mají jen omezenou prognostickou hodnotu.

Martin Burtscher (Innsbruck) referoval o smrtelné úrazovosti v rakouských Alpách. Ročně se mezi 10 milióny zimními sportovci vyskytne 300 úmrtí, přičemž asi 30% má příčinu v onemocněních srdce a cév. Zvláště u horské turistiky je toto riziko vyšší. Výskyt náhlé srdeční smrti při sportu v horách s věkem stoupá, muži jsou postiženi častěji než ženy. Rizikem jsou stavy po srdečním infarktu a srdečně cévní onemocnění. Pravidelná tělesná aktivita v horách riziko snižuje. Z toho vyplývá, jak ukázal Simon Gibbs (London), že hypoxie způsobená nemocí přestavuje pro srdeční a cévní systém zvláštní rizikový faktor pro pobyt ve výšce. Pro určité skupiny pacientů je nezbytné, aby byli před pobytem ve výšce podrobně vyšetřeni. Andy Luks (Seattle) hovořil o otázkách, které musí být objasněny před výstupem do výšek u pacientů s plicními chorobami. Například: Existuje riziko, že u pacienta dojde ve výšce k těžké hypoxii? Je pacient schopen přiměřeně zvýšit ve výšce ventilaci? Mohou fyziologické přizpůsobovací mechanismy zhoršit stávající onemocnění?

Vytrvalostní sportovce zajímá, zda pobyt a případně trénink ve výšce zlepší jejich výkon v nížině. Carsten Lundby (Curych) v jedné méně kontrolované studii ukázal, že tato náročná procedura „sleep high, train low“ nepřinesla oproti pobytu a tréninku v nížině u závodních cyklistů žádný prospěch. Ben Levine (Dallas) argumentoval, že existují „responder“ a „non-responder“, takže ne všichni mají z přizpůsobovacích mechanismů prospěch. V této souvislosti je zajímavé, že obyvatelé And, Kavkazané a Číňané narození ve výšce zvyšují svůj hematokrit, zatímco u Tibeťanů tak tomu není (Max Gassmann, Curych). Bohužel někteří sportovci sahají po nedovolených metodách zvyšujících výkon, jako krevní a erythropoetinový doping (EPO). Birgit Friedmann-Bette (Heidelberg) kriticky poukázala na fakt, že dostupné EPO-preparáty jsou sice prokazatelné, ale je téměř nemožné udržet krok s vývojem dopingu a dopující sportovce usvědčit.

Kongres zahrnovaly dvě večerní vynikající veřejné přednášky o historii horské medicíny (Oswald Ölz, Curych) a o výstupu na Everest (později pojmenovaným) Horbeinovým kuloárem ze severu („Everest and Beyond: The World's Highest Metaphor“, Tom Hornbein, Boulder).

[Podle (upraveno): Heimo Mairbäurl: Kongress „High Altitude Tolerance“ 25./26.01.2013 Heidelberg, Alpinmedizinischer Rundbrief 49 August 2013, s. 38-39.]

Akutní výšková nemoc I

Michael Knauth et al. (Universities of Göttingen, Heidelberg & Glamorgan): Neurologické zobrazovací metody při akutní horské nemoci (AHN) a výškovém otoku mozku (VOM). Neuroimaging in AMS and HACE.

Zahájil přednášku slovy „Jsem neuroradiolog a nejsem moc dobrý v molekulách, v enzymech a ve všem, co nemůžeme vidět vlastníma očima“. VOM je život ohrožující forma AHN u neaklimatizovaných po rychlém výstupu do velké výšky. Projevuje se těžkou kmenovou (truncal) ataxií, zastřeným vědomím a ložiskovými příznaky, které mohou během 24-48 hodin končit herniací (uskřínutím) mozku a smrtí. Vyskytuje se vzácně pod 3500-4000 m,

mezi 4000 a 5500 m v 0,5-1,5% (Hackett et al 1976). Magnetická rezonance (MRI) ukazuje vazogenní otok mozku, ve studii Hackett a spol. 1998: 7 z 9 mělo změny v genu a splenium corpus callosum, později u 4 sledovaných došlo k úplnému vymizení MRI nálezu.

V mozku zemřelých na VOM lze nalézt mnohočetné mikrohemoragie. Novými přesnějšími postupy (modalitami) MRI lze prokázat u osob po VOM před 2-31 měsíci depozita hemosiderinu (z degradace Hb), zatímco u těžké AHN se stopy po mikrohemoragiích nenacházejí.

N. B.: Výškový otok plic (VOP) je také spojen s extravazátou erytrocytů z kapilár, ukazuje to na možnou patogenetickou spojitost VOP a VOM.

Novými přesnějšími postupy (modalitami) a parametry MRI jsou:

- **Diffusion weighted images (DWI, difúzně vážený obraz)** vizualizace porušené difúze molekul vody (resp. protonů) v důsledku energetického selhání Na/K membránových pump, ischemie se zobrazuje jako *hyperintenzní* (likvoru = nízký signál, kost = žádný signál, mozek = střední signál, ↑ vody v mozku → ↑ T2 signálu). Normální obraz: naměřená difúze prakticky odpovídá difúzi v extracelulárním prostoru.
- **Perfusion weighted images (PWI, perfúzně vážený obraz)** informace o aktuálním prokrvení mozkové tkáně.
- **Technika BOLD** využívá jevu odpojení (uncoupling) tkáňové spotřeby kyslíku a perfúze: nárůst perfúze při zvýšení lokální synaptické aktivity je doprovázen relativně mnohem menším zvýšením spotřeby kyslíku. Žilní krev opouštějící aktivní mozkovou tkáň pak obsahuje tedy relativně okysličenější hemoglobin. Oxygenace hemoglobinu mění jeho magnetické vlastnosti a snížení koncentrace paramagnetického deoxyhemoglobinu v místě mozkové aktivace může být detekováno pomocí **T2* – vážené (BOLD) akviziční sekvence** MR přístroje. Aktivovaný kortex se projevuje malým (zlomky procent až procenta)nárůstem lokálního BOLD MRI signálu. (Neurol. pro praxi, 2008; 9(2): 83–86).
- **Gradient-echo sekvence (GRE)** detekce krvácení, mikrohemoragií, trombů.
- **Arterial Spin Labeling (ASL)** perfúze s tvorbou CBF map.
- **Aparentní difúzní koeficient (ADC)** umožňují navíc rozlišit mezi cytotoxickým edémem a edémem vazogenním.
- **Susceptibility-weighted imaging (SWI).**

AHN v simulované isobarické výšce se projevuje následujícími nálezy:

- Mírné zvětšení objemu mozku bez rozdílu mezi AHN/non-AHN.
- Skupina s AHN má větší objem mozku: „tight fit“?
- Zvýšení T2 signálu bez rozdílu mezi AHN/non-AHN.
- Zvýšení ADC u non-AHN je vazogenní.
- Snížení ADC u AHN mluví pro přídatnou cytotoxickou složku.

Nálezy MRI ve skupině horolezců s VOM byly:

- Mikrohemoragie se vyskytují u neletálního VOM.
- Lokalizace v corpus callosum (splenium, corpus/genu).
- U těžkého VOM také v bílé hmotě hemisfér
- Mikrohemoragie jsou téměř výlučně po VOM.
- Většina přeživších VOM má mikrohemoragie.

To vede k závěru, že VOM není plně reverzibilní.

- Mikrohemoragie se vyskytují téměř vždy a téměř výlučně po prodělaném VOM.
- Mikrohemoragie zůstávají léta po VOM (depozita hemosiderinu).
- Neuropsychologické důsledky jsou nejasné.

Dosavadní zkušenost a představa: syndromy AHN a VOM mají společnou patofyziologii, tj. vazogenní otok mozku se zvýšením nitrolebního tlaku (ICP). Bolest je z mechanického vlivu na trigeminovaskulární systém (TVS). Avšak poznatky z MRI vedou k revizi a modifikaci.

Jde o jevy molekulární, hemodynamické a morfologické. Dokumentovány jsou: zvýšený průtok krve mozkem (CBF) a porucha mozkové autoregulace. Zvýšené množství cirkulujících volných radikálů a volného vaskulární endoteliálního růstového faktoru (VEGF) jsou chemickým stresem zvyšujícím permeabilitu hematoencefalické bariéry tj. propustnost mezi krevním oběhem a mozkomíšním mokem (hematoencefalická bariéra, BBB). Zvyšují také hydrostatický tlak v mozkových kapilárách a přispívají, třebaže jen mírně, k extracelulárnímu (vazogennímu) otoku a otoku mozku v důsledku hydrostatických trhlin BBB nezávisle na AHN. Takže při VOM jde o primárně vazogenní otok s cytotoxickou komponentou.

Studie 22 dobrovolníků v hypoxické komoře v normobarické hypoxii při 12% O₂ po dobu 16 hodin. 11 osob splnilo diagnostická kritéria AHN (50%), 11 osob měla jen malé potíže. Zvýšení objemu mozku bylo +7,0±4,8 ml (p<0,05), ale bez rozdílu mezi zdravými a nemocnými. Osoby s AHN měli o 60 ml větší objem mozku (p<0,05) – Rossova „tight fit“ hypotéza, i když zvýšení objemu mozku při hypoxii činilo jen 0,5% celkového mozkového objemu? (Nezdá se být jako dostatečný rozdíl).

Proč je postihováno predilekčně určitá mozková oblast – totiž splenium corpus callosum? Není známo, popisují to i jiné studie a diskutuje se

- Hypoxické postižení cévní výstelky (endotelu)?
- Relativní nízký (adrenergní) tonus sympatického nervového systému?
- Náchylnost k hypoxické vazodilataci a selhání oběhové autoregulace?
- A výsledný nadměrný průtok krve (overperfusion).

Závěrem souhrnně: AHN (v simulované isobarické hypoxii) charakterizuje:

- Mírné zvýšení objemu mozku, bez rozdílu mezi osobami s AHN a bez AHN.
- Skupina s AHN měla větší objem mozku („tight fit“).
- T2 signál se zvyšuje, bez rozdílu mezi osobami s AHN a bez AHN.
- Zvýšení aparentního difuzního koeficientu (ADC) bez AHN znamená vazogenní otok.
- Snížení ADC u AHN svědčí o přídavné cytotoxické komponentě.

Damian Bailey: Patofyziologie akutní horské nemoci. Pathophysiology of AMS.

Tradiční paradigma je: AHN → zvýšená průtok krve mozkem → zvýšený hydrostatický tlak v kapilárách → porušení hematoencefalické bariéry (vazogenní edém) → zvýšený intrakraniální tlak → edém mozku.

Mozek je vysoce aktivní radikálový reaktor. Charakterizuje jej

- Vysoký přísun kyslíku na jednotku hmoty.
- Vysoká hustota mitochondrií.
- Auto-oxidabilní neurotransmitery.
- Střední antioxidační obrana.
- Vysoká syntéza NO.
- Reaktivní mikroglie.
- Bohatá tkáň na mastné kyseliny.
- Nadbytek transition metal.

Člověk se vyvinul jako „aerobní“ a hypoxie mu nedělá dobře. Hypoxie a námaha na sobě nezávisle stimulují tvorbu volných radikálů v mozku. Zvýšení průtoku krve mozkem je úměrné příznakům AHN. Význam zůstává nejasný, avšak nadbytek volných radikálů může způsobit strukturální postižení a cerebrální endoteliální dysfunkci.

Role trigeminovaskulárního systému zůstává nejasná, současný výzkum je zaměřen na nejsložitější složku MOZEK – BOLEST.

Peter Hackett (Telluride, CO, USA): Léková prevence akutní horské nemoci a výškového otoku mozku a léčení v horách. Prevention of AMS and HACE by drugs and treatment in the field.

V roce 2013 by se nemělo na AMS/VOM umírat. Cílem je prevence středně těžké a těžké AHN, zachovat funkční schopnost. Mírná AHN může být nevyhnutelná, ale je zvladatelná. Prevence AHN & VOP je prevencí VOM.

Faktory pro hodnocení rizika jsou: výška přenocování, rychlost výstupu, preaklimatizace, fyzická zátěž, individuální vnímavost, genetické a jiné získané (např. nemoc).

V roce 2010 publikovala Wilderness Medical Society (WMS) *Pokyny pro prevenci léčení akutní výškové nemoci* (WEM 21, 146-155, 2010), seznámila nás s nimi v témže roce MUDr. Jana Kubalová (Nový pohled na léčbu a prevenci nemoci z výšky na základě ACCP classification). Tyto pokyny stanoví komu, kdy a jaké léky v profylaxi AHN podávat.

Acetazolamid. Ovlivňuje reakci $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Blokuje karboanhydrázu, zvláště v ledvinách, působí bikarbonátovou diurézu, stimuluje ventilaci, zvyšuje PO_2 , podporuje výměnu iontů přes hematoencefalickou bariéru (BBB). V profylaxi se používá dávka 125-250 mg 2x denně (5 mg/kg.den) den před výstupem a další 2-3 dny. Je vhodná testovací dávka, alergie na sulfonamidy může být kontraindikací. Některé vedlejší účinky (parestázie, kovová pachuť, únava, nevolnost, myopie) jsou závislé na velikosti dávky. Studie v roce 2012 ve výšce nad 3000 m ukázala, že 250 mg/d bylo stejně účinné jako 500 mg/d. 125 mg nebylo testováno. Závěr: individuálně, používat spíše menší dávky (kromě Kilimandžára?).

Dexametazon v prevenci AHN. Indikován pro situace s velkým rizikem anebo jako alternativa k acetazolamidu. Dávka 4 mg 2x až 4 mg 4x denně, začít při výstupu, vyšší dávka je pro velkou zátěž (vojáci, záchránci), podávat kratší dobu než 1 týden. „Gaining use for summit day“.

Ibuprofen. Snížení výskytu AHN (2x denně 600 mg), do 3750 m, 43% vs. 69%

Diagnostická kritéria AHN. 1. Výstup do výšky, 2. Bolest hlavy a jeden z příznaků (porucha trávení, únava nebo slabost, závrať, nespavost), 3. Podobné kocovině. 4. Nejsou nervové příznaky.

Diferenciální diagnostika AHN/VOM: dehydratace, vyčerpání, podchlazení, kocovina, otrava CO, hyponatremie, hypoglykémie, léky, infekce, iktus, přechodná mozková ischemie (TIA), křečové stavy, psychické poruchy, migréna.

Léčebná taktika. Logistika závisí na terénu, počasí, denní době a dostupné pomoci. Dostatečné vybavení léky, kyslíkem je nutné. Způsoby a možnosti léčení: sestup (> 300 m), kyslík (nízký průtok), přetlakový vak (minimálně 2 h, ideálně 4-6 h), přerušení výstupu (další aklimatizace), symptomatické léky: ibuprofen, ondasetron, acetazolamid, dexametazon (neuvěřitelně účinný), kombinace. Pokyny WMS k léčení AHN:

- Přerušit výstup, obvykle není sestup nutný.
- Sestup jestliže se příznaky zhoršují – hrozí VOM.
- Analgetika na bolest hlavy, antiemetika na nevolnost.

- Na prvním místě acetazolamid 250 mg 2x denně.
- Alternativa pro těžkou AHN: dexametazon 4 mg p. o./i.m./i.v. a 6 hodin.

Další léčení VOM: péče o dýchací cesty, kyslík, další opatření při kómatu, katetrizace močového měchýře, osmotická diuréza?, Furosemid?, hyperventilace?

Osobní lékárnička pro AHN: acetazolamid, dexametazon, antiemetikum Ondasetron (Zofran) 4 mg po 2-4 h, Ibuprofen 600 mg po 8 h.

Eric Swenson (Seattle, USA): Hypoxická plicní vazokonstrikce a tolerance velkých výšek. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and high altitude tolerance.

Poprvé hypoxickou plicní vazokonstrikci (HPV) popsal von Euler a Liljestrand v r. 1946, od té doby bylo publikováno na téma HPV více než 3000 článků, z toho na 20 originálních studií Petera Bärtsche a spolupracovníků.

HPV vzniká přímým účinkem hypoxie na malé plicní tepny (remodelace, muskularizace, hypertrofie medie), účastní se řada dalších faktorů: *endothelin-1* (po jeho blokádě bosantinem byl vzestup tlaku v plicní tepně (PAP) v Capanna Margherita nižší (Goerre et al. 1995 in HAMP2012), tvorba kyslíkových radikálů (ROS) ovlivňuje Na a K kanály a působí kontrakci svalových buněk v plicních cévách, a další. HPV směřuje krevní průtok od hypoxických oblastí plic a zmenšuje *nepoměr mezi ventilací a průtokem (V/Q)*, a tak mírní pokles PaO₂. Je to prospěšné pro astmatiky a chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), avšak bez užitku ve velkých výškách (VOP). Vazodilatancia plicních cév jsou blokátory kalciového kanálu a inhibitory 5-difosfoesterázy (5-PDE, sildenafil (Viagra),..), snižují PAP a 5-PDE zvýší i VO₂max.

Může být HPV ve výšce prospěšná? Jsou dvě možnosti: zvýšení difúzní kapacity (kapilární perfúze a povrch pro výměnu plynů) a HPV by mohla zlepšit poměr V/Q. U člověka HPV nezlepší poměr V/Q ani oxygenaci, jestliže hypoxie postihuje více nebo všechny plicní oblasti, jako je tomu ve velké výšce, při spánkové apnoei, hypoventilačních syndromech, plicní obstrukci a restrikci. Rozeznává se plicní hypertenze akutní (VOP a omezení výkonu) a chronická (cor pulmonale, chronická horská nemoc, Brisket disease u dobytka).

Normální hodnoty tlaku v plicní tepně jsou v nížině kolem 12 mmHg, při tlaku nad 30 mmHg prostupuje albumin do plicních sklípků, nad 60 mmHg dochází ke krvácení.

Léčebné možnosti při HPV – léky snižující HPV a plicní hypertenzi. Dostupné jsou kyslík, blokátory kalciového kanálu (Ca-blokátory), PDE-5 inhibitory, beta-2 adrenergní agonisté, glukokortikoidy, inhalace NO (nitric oxid), analoga prostacyklinu, hypokapnie nebo metabolická alkalóza, ACE inhibitory, blokátory angiotenzinu, dechová stimulancia. *Experimentální* jsou postupy: suplementace železem, inhibice Rho-A kinázy, acetazolamid, vazoaktivní střevní peptidy, aktivátory draslíkových kanálů, inhibice HMG Co-A reduktázy, nitrity, aktivátory guanylát cyklázy.

Souhrnně lze říci, že HPV je komplexní fenomén s dvojitým ostřím. Je prospěšná pro výměnu plynů při omezené místní hypoxii v plicích, avšak hemodynamicky zhoubná, jestliže je hypoxická příliš velká část plic. Představuje mnohafázový proces s mnoha senzoryckými a signálními drahami a četnými ovlivňujícími faktory. Akutní HPV lze lehce změnit dle potřeby, zvláště je-li vysoká, rozmanitými, pro plíce relativně specifickými léky. Ve velké výšce (globální alveolární hypoxie) HPV neposkytuje toleranci výšky: „méně je více“. Strategie a řešení – léky nebo si dobře vybrat své rodiče.

Robert Naeije (Brusel, Belgie): Omezuje hypoxická plicní vazokonstrikce výkonnost? Hypoxic pulmonary vasoconstriction: Does it limit performance?

Vysoký tlak v plicnici snižuje aerobní kapacitu ve velké výšce. Negativní účinek je vyvažován zvýšením obsahu kyslíku v arteriální krvi a zvýšenou difúzní plicní kapacitou. Chronická horská nemoc je zdůrazněním této fyziologické adaptace

Robert Schoene (San Diego, USA): Hypoxická ventilační reakce a tolerance velkých výšek. Hypoxic ventilatory response and high altitude tolerance.

Hyperventilace v hypoxii je nejdůležitějším aklimatizačním mechanismem. Řízení ventilace (VE) je uskutečňováno *periferními chemoreceptory*, tj. karotickými a aortálními tělísky, které reagují na parciální tlak kyslíku PO₂ (méně na pH a PCO₂) a *centrálními chemoreceptory* v prodloužené míše monitorujícími PCO₂ a pH. Rovnováha je udržována zpětnou vazbou $\downarrow \text{PO}_2 \rightarrow \uparrow \text{VE} \rightarrow \downarrow \text{PCO}_2 \rightarrow \downarrow \text{VE}$. Od výšky 3000 m, kde je parciální tlak ve vdechovaném vzduchu (PIO₂) 100 mmHg se ventilace začíná zvyšovat (hypoxická ventilační reakce, HVR), variabilita vzestupu je obrovská – 23 až 72%. U atletů – vytrvalců a plavců je nižší a s věkem HVR klesá.

Dýchání v extrémní výšce nad 8000 m vyžaduje přibližně 50% celkového energetického výdeje (VO₂). VO₂max na vrcholu Mount Everestu je přibližně 1 l/min, jako u pacientů s chronickou obstrukční chorobou plicní.

Neschopnost dostatečně zvýšit ventilaci je rizikovým faktorem AHN a zvláště VOP. Hu a spol. (1982) zjistili, že 6 dobře aklimatizovaných osob mělo výraznou HVR a 4 s AHN měli zpomalenou HVR. Richalet a spol. (1988) zjistil, že u 128 účastníků expedice byla nízká HVR rizikovým faktorem AHN. Podle Milledge a spol. (1988, 1991) není korelace mezi HVR před expedicí a skóre AHN. Bärtsch a spol. (2002) zjistili, že HVR po příchodu do 4559 m (Capanna Regina Margherita, CRM) korelovala se skóre AHN příští den. (Citace z High Altitude Medicine and Physiology 2012).

HVR a výkon ve výšce. Obecně je vztah mezi odolností vůči AHN a dobrým výkonem ve výšce, ale je mnoho výjimek. Horolezci s rychlou HVR mají horší mentální výkon ve výšce i po návratu (Hornbein et al 1989). Pro mnoho úspěšných výstupů na osmitisícovky stačila nízká či průměrná HVR. HVR nekoreluje s dosaženou výškou, zatímco VO₂max v nížině ano (Richalet et al 1988).

Limity extrémních výšek. 1. absolutní pokles spotřeby kyslíku (snížení obsahu kyslíku v krvi a minutového srdečního objemu), 2. velká spotřeba kyslíku dýchacími svaly („cardiac steal“), 3. výšková deteriorace

Akutní výšková nemoc II

Marco Maggiorini (Curych): Klinika a patofyziologie výškového otoku plic. Clinic and pathophysiology of HAPE.

Historie. Smrt doktora Jacotteta na Mont Blancu v r. 1891. Zemřel na Vallotově chatě (4300 m) po noci, kterou popsal očitému svědku jako nejstrašnější noc, kterou by nepřál ani svému nejhoršímu nepříteli. Dopoledne se mu udělalo lépe, nechtěl sestoupit, až druhý den po výstupu na vrchol, krátce po poledni se jeho zdravotní stav zhoršil, kyslík přinesl jen velmi krátké zlepšení. Od 4. hodiny odpolední byl otok plic stále více slyšitelný, až do smrti

ve 2 hodiny po půlnoci – citace očitého svědka zeměměřiče a konstruktéra Xavera Imhofa. (Elisabeth Simons a Oswald Oelz, HAMB 1, 2000, 3.:213-215). Posmrtný nález ukázal „akutní plicní otok“ (oedème considerable, Mosso 1898).

„V roce 1913 Ravenhill popsál „puna of the cardiac type“ jako smrtelnou formu nebo následek AHN“. (West, John (2012). High Altitude Medicine and Physiology 5E (Page 310). CRC Press. Kindle Edition).

Hemodynamika VOP. Katetrizace pacientů s VOP v 3700 m: tlak v plicnici systolický 81 mmHg, diastolický 49 mmHg, v zaklínění 5 mmHg, minutový srdeční objem 5,8 l/min. Kontrolní osoby: 29, 13 a 9 mmHg, 6,4 l/min (Antezana et al. 1982). Nadměrný průtok plicními kapilárami a venokonstrikce. Zvýšený kapilární tlak vede k průstupu krve (albumin, erytrocyty) přes alveolokapilární membránu

Patofyziologie predispozice k onemocnění VOP. Rovnováha mezi vazodilatačními mechanismy (dostupnost NO, syntéza prostaglandinů) a vazokonstrikčními mechanismy (syntéza endotelinu, aktivita sympatiku).

- Vitia (foramen ovale, atresia větve plicnice) a embolie.
- Plicní objemy: omezené plicní řečiště, menší plíce, o 35% menší funkční respirační kapacita a o 10% menší vitální kapacita (VC), diskuse o intersticiálním plicním otoku.
- Ventilace – zpomalená (nízká) HVR u vnímavých, ve spánku vyšší ventilace, ale nižší SaO₂ a delší doba periodického dýchání.
- Plicní hemodynamika – vazokonstrikce, PAP ↑↑↑.
- Plicní vazoaktivní mediátory – nerovnováha: tromboxan B2, NO, endotelin -1, katecholaminy.
- Clearance alveolární tekutiny – transport Na a H₂O.
- Genetické markery: polymorfie ACE, e-NOS, VEGF, surfaktant.

Prevalence VOP. Populace v Alpách (výstupy od 3 dnů) < 0,2%, lyžaři v Rocky Mountains (Colorado) 0,01-0,1%, trekking v Nepálu ve 4200 m 4%, indiští vojáci přepravení letecky do 5500 m ve 2-15%. Horolezci ve 4559 m (CRM) při výstupu během 2-4 dnů onemocní ve 4%, pokud vystoupí během 24 hodin v 6%, jestliže již VOP měli dříve, pak při rychlém výstupu onemocní v 60-70%.

Souhrnně:

1. Prevalence je nízká. Incidence závisí na individuální vnímavosti a rychlosti výstupu.
2. Patofyziologie: primárně hydrostatické prosakování albuminu a červených krvinek vedoucí sekundárně k systémovému zánětu.
3. Klinické příznaky: slabost, pokles výkonu, zrychlený tep, dušnost vleže, nízká kyslíková saturace v dané výšce.
4. Diagnóza: Klinická diagnóza je založena na příznacích. Ultrazvukové vyšetření je užitečným nástrojem pro terénní diagnostiku, zlatým standardem zůstává RTG hrudníku.

Marc Berger (Heidelberg): Léková prevence výškového otoku plic a léčení v horách. Prevention of HAPE by drugs and treatment in the field.

Možnosti lékové prevence jsou

Acetazolamid: prevence a zmírnění (léčení) AHN, možné snížení rizika VOP (nejsou studie) - snižuje odpor v plicním řečišti.

Blokátory kalciového kanálu - nifedipin je prokazatelně účinný, pro riziko hypotenze dnes většina lékařů ho nepoužívá (HAMP2012 ,s.322)?

Oxid dusnatý (NO, nitric oxide, vazodilatans) je účinný, ale jako plyn v terénu nepoužitelný.

Inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE-5 inhibitory, sildenafil 50-150 mg denně, tadalafil 10 mg po 12 hodinách, zahájit 24 h před výstupem): inhibice degradace cGMP v plicích, zvýšení endogenního NO, ↓ PAP, ↑ výkonu ve výšce (VO₂max), použitelnost neobjasněna, podávat do aklimatizace?

Glukokortikoidy (dexamethazon): zábrana vzestupu PAP, inhibice endoteliální dysfunkce a podpora e-NOS (zvýšení aktivity NO syntázy → zlepšení funkce endotelu), SaO₂v klidu se zvyšuje. Účinek na clearance alveolární tekutiny je neobjasněn. Zabraňuje VOP a AHN, podává se 8 mg po 12 hodinách, pro vedlejší účinky méně než 5 dnů.

Jiná vazodilatancia: hydralazin (a nifedipin) jsou méně účinné než kyslík, fentolamin (alfa-blokátor) je účinnější než kyslík a zvyšuje účinek kyslíku, inhibitory ET-1 jsou neúčinné.

Salmeterol. Inhalační beta-agonista (bronchodilatační účinek), zvyšuje clearance alveolární tekutiny, je možné, že snižuje tlak v plicích vlásečnicích (?) a jejich propustnost (?). Snižil výskyt VOP u osob náchylných k jeho vzniku na polovinu. Brání VOP a AHN v dávce 125 µg po 12 hodinách, zahajuje se 24 h před výstupem, délka podávání není stanovena.

Doporučený algoritmus pro profylaxi VOP. Pro trekking a lezení pod 2500 m nejsou nutná žádná opatření, jinak se vystupuje o 300-500 m denně a zařazuje se odpočinkový den každých 1000 m. Pokud není anamnéza předchozího prodělaného VOP, léky se nepodávají. V opačném případě se zahajuje 24 hodin před výstupem podávání jako první volba nifedipin 20-30 mg 2x denně, druhou volbou je tadalafil 10 mg 2x denně nebo dexametazon 2x8 mg, lze zvážit salmeterol 125 µg 2x denně.

Léčení VOP. Farmakologické principy jsou stejné jako u profylaxe – cílem je snížit tlak v plicnici a zvýšit clearance (lze chápat jako drenáž plicních sklípků) alveolární tekutiny. Bezprostředně lze zlepšit okysličování sestupem minimálně o 500-1000 m nebo než příznaky ustoupí. Během sestupu nutno vyloučit těžkou námahu, podávat kyslík 4-6 l/min, s cílem zvýšit kyslíkovou saturaci (SaO₂) nad 90% nebo není-li sestup nebo transport možný, uložit do přenosné přetlakové komory. *Tudíž: kyslík 4-6 l/min (do SaO₂>90%) + nifedipin 20 mg po 8 h nebo sildenafil 50 mg po 8 h + zvážit salmeterol 125 µg 2x denně. V případě současné AHN přidáme dexametazon 8 mg 2x denně nebo acetazolamid 125 mg 2x denně. V každém případě sestoupit nejméně o 500-1000 m.*

Další potenciální možnosti: acetazolamid, antagonisty endotelinových receptorů Bosentan (Tracleer®), analogon prostacyklinu Iloprost (Ventavis®), donory NO, inhibitor Rho-kinázy Fasudil.

Opakování a shrnutí problematiky (High Altitude Medicine and Physiology 5E (Page 325). CRC Press. Kindle Edition)

Prevence VOP: Dodržet pomalý výstup, je-li to možné a umožnit aklimatizaci. Je-li nutný rychlý výstup a u osob náchylných k VOP (VOP-S, HAPE-s) nifedipin nebo iPDE-5, acetazolamid, dexametazon. Beta-agonisty (salmeterol) nebo dexametazon ke zvýšení alveolární clearance tekutiny během výstupu.

Léčení VOP: Při mírném a středně těžkém otoku, jestliže je možné lékařské sledování, lze vystačit s podáváním kyslíku. Při těžším průběhu je nezbytný transport, předtím nebo není-li transport možný kyslík nebo komora, 20 mg nifedipin SR, zvážit širokospektré ATB, sildenafil nebo tadalafil by mohl být prospěšný. Dýchání PEEP maskou nebo proti sevřeným rtům může být přechodně účinné

Někdy i sestup o 300 m dramaticky zlepšil stav pacienta. Kyslík se podává v dávce 6-10 l/min v prvních hodinách, po zlepšení 2-4 l/min. Diuretika dnes jen výjimečně, zhorší stávající dehydrataci. Antibiotika: jen při známkách infekce. Ostatní léky: digoxin – již se nedoporučuje, morfin 15-30 mg i. v. → redistribuce krve, ale útlum dechu.

Christoph Dehnert (Tübingen): Prevence výškové nemoci bez použití léků.

Prevention of high altitude illness without drugs.

Most effective way of prevention? My suggestion: stay down!

Rizikovými faktory vzniku AHN, VOP a VOM jsou:

1. individuální dispozice – nelze přímo ovlivnit (zatím?),
2. absolutní výška – určená plánovanou cílovou výškou,
3. rychlost výstupu,
4. stupeň aklimatizace (vyžaduje např. 5 dní 1500 pod cílovou výškou).

Z retrospektivních dat a zkušeností vycházejí doporučení:

1. Nevystupovat okamžitě nad 2500-3000 m.
2. Nad 2500 m výška přenocování nejvýše 300-350 m pro osoby náchylné ke vzniku výškové nemoci a 400-500 m pro ostatní.
3. Odpočinkový den ve stejné výšce každé 3-4 dny.
5. Při příznacích nemoci nevystupovat výše.

Minimální požadavky na účinnou preaklimatizace:

1. 7 sezení (1 týden), 7 hodin denně.
2. Výška dle plánované cílové výšky, ne více než 1500-2000 m pod cílovou výškou. Minimální účinná výška je 2200-2500 m, lze ji postupně zvyšovat.
6. Krátkodobé protokoly mohou zmírnit příznaky, avšak nikoli vznik AHN.

Jean-Paul Richalet (Paříž): Předpověď náchylnosti ke vzniku výškové nemoci.

Prediction of susceptibility to high altitude illness

V letech 1992-2008 bylo vyšetřeno 3994 osob před pobytem ve výšce nad 4000 m s přenocováním nad 3500 m. Zhodnotit bylo možné 1326 (33,2%) horolezců, turistů a pracujících. Těžká AHN se u nich vyskytla ve 24%, VOP v 1,7% a VOM v 1%.

Jako hlavní *rizikové faktory* použitelné pro předpověď těžké výškové nemoci u 917 osob, které neužívali acetazolamid byly identifikovány: předchozí onemocnění AHN, výstup do výšky rychlejší než 400 m za den, anamnestická migréna, ventilační reakce na hypoxii při zátěži menší než 0,78 l/min.kg a pokles saturace kyslíkem při zátěži v hypoxii 22% a větší. Poslední dva parametry významně zlepšovaly rozlišovací schopnost prediktivního modelu. Preventivní užívání acetazolamidu snížilo relativní riziko AHN o 44%.

Hypoxický zátěžový test se provádí v simulované hypoxii dýcháním směsi s nižší koncentrací kyslíku ($\text{FIO}_2 = 11,5\%$) při zátěži na úrovni $30\% \text{VO}_{2\text{max}}$ resp. $\text{SF} = 40\text{-}50\%$ rezervy tj. rozdílu mezi tepovou frekvencí (TF) maximální a klidovou ($\text{SF}_{\text{max}} - \text{SF}_{\text{klid}}$). Podrobně v American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 185, No. 2 (2012), pp. 192-198.

Souhrnně lze konstatovat:

1. Náchylnost k těžké AHN, VOP a VOM je individuální.
2. Rozhodující je rychlost výstupu resp. aklimatizace
3. Hypoxické ventilační reakce v klidu nemá pro předpověď význam.
4. Hodnocení HVR při zátěži umožňuje určit individuální rizikový faktor.
5. Vyšetření v hypoxii při submaximální zátěži lze provádět i ve vyšším věku.

6. Udržení pravidelné fyzické aktivity u žen v menopauze umožní zachování jejich genetické výhody nižšího výskytu aterosklerózy.

Genetické aspekty tolerance velké výšky:

Ekkehard Grünig (Heidelberg): Poznatky o familiární plicní hypertenzi. Lessons from familial pulmonary hypertension.

Na případu histiocytózy (Langerhansova buněčná histiocytóza, dříve choroba *Abt-Letterer-Siwe*) dokumentován význam genetiky. Diagnóza stanovena v 6 měsících věku, remise po 3 chemoterapiích. Ve 25 letech VOP ve 2400 m a ve 28 letech VOP ve 2800 m. Ve věku 35 let diagnostikována plicní hypertenze 28 mmHg (PAP). Podáván sildenafil. Systolický tlak v plicnici (PAP, PASP) byl v normoxii v klidu 25 mmHg, dosáhl při zátěži 125W 95 mmHg. V normobarické hypoxii s FIO₂ 12% ve 30. minutě při 74% SaO₂ byl tlak 50 mmHg, v 90. minutě při 65% SaO₂ 60 mmHg.

Podkladem vzniku *primární (familiární) plicní hypertenze (PPH)* je pravděpodobně dysfunkce endotelu plicních cév u jedince s rizikovým genotypem. Onemocnění je autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí. Odpovědný Gen BMPR2 byl lokalizován na dlouhé raménko 2. chromozomu. Výskyt 1-2 případy na 1 milion obyvatel, častěji u žen (1,7:1). Přibližně 6% případů je familiárních, ostatní případy se označují jako sporadické. Pro dysfunkční endotel je typická nadprodukce vazokonstrikčních a růstových faktorů a snížená produkce vazodilatačních a antiproliferačních faktorů. Důsledkem této nerovnováhy je nejdříve vazokonstrikce a později remodelace plicních cév při těžké plicní prekapilární hypertenzi.

Hypertonická reakce systolického arteriálního plicního tlaku (PASP) je predisponujícím faktorem VOP. Atleti mají vyšší hodnoty PASP při zátěži než nesportovci.

Závěry:

1. Mutace genů BMPR2, ALK1 nebo Endoglin jsou v 80% přítomny u hereditární plicní arteriální hypertenze a v 15-20% u idiopatické plicní arteriální hypertenze.
2. Přehnaná reakce systolického tlaku v plicní tepně (PASP) na hypoxii a zátěž je společný fenotyp osob náchylných ke vzniku VOP a členům rodin s plicní hypertenzí – nositeli mutace BMPR2, která je rizikovým faktorem pro manifestaci VOP.
3. Genetické studie u VOP mohou pomoci ke zjištění dalších mechanismů vzniku plicní hypertenze.

Max Gassmann (Curych): Tolerance velké výšky - poznatky a poučení z Tibetu. High Altitude Tolerance: Lessons from Tibet

Savci žijící ve velké výšce nezvyšují svou transportní kapacitu pro kyslík. U lam a jaků mají jen mírně zvýšený hematokrit. Zdá se, že adaptace spočívá ve vysoké afinitě hemoglobinu (Hb) ke kyslíku, zvýšené ventilaci a anatomické adaptaci hrudníku. U lidí se v Andách setkáváme ze zvýšeným Hb a hematokritem a se zvýšenou viskozitou krve, nikoli však u zdravých Tibetanů. Chronická horská nemoc je v Andách častá, v Tibetu prakticky neexistuje. Jaký je optimální hematokrit pro maximální výkon? Hodnota 0,57 – 0,68? Oválný tvar erytrocytů lamy je výhodný pro nižší viskozitu krve.

Krvetvorba a výkon ve velké výšce:

1. V nížině je hematokrit člověka a savců dostatečně pod úrovní VO₂max, takže
2. skutečná krevní viskozita je udržována nízko a snižuje kardiovaskulární riziko.

3. Při zátěži – koně, psi a jiní savci mohou přechodně zvýšit hematokrit kontrakcí sleziny.
4. Tibeťané a vysokohorští savci nezvyšují hematokrit. V Andách Aymarové a Kečuové a savci z nížin reagují na velkou výšku zvýšenou tvorbou červených krvinek.

Tibeťané žijí až do 4000 m po 25 000 let a hematologickým profilem se neliší od obyvatelů nížin. Chronická horská nemoc je u nich vzácná. (Obyvatelé And jsou geologicky mnohem mladší než obyvatelé Himaláje). Závěr: pro Tibeťany vybrala evoluce oslabenou odpověď krvetvorby na hypoxii – selekce genu HIF-2 α (EPAS-1).

Carlos Monge Cassinelli prohlásil „Lidé mají model mořské hladiny“ („Humans are sea-level model“). Téměř všichni lidé (a savci) jsou dimenzováni k životu v nižší nadmořské výšce, takže je erythropoetinová (EPO) regulace krvetvorby cestou HIF-2 primárním mechanismem v normoxii (homeostáza, např. po ztrátě krve) a čirou náhodou (?) je tato reakce evolucí využita při (nechtěné) expozici výškové hypoxii. Je možné, že tvorba EPO v závislosti na O₂ nebyla původně určena jako erytrocytotický faktor.....

Funkce erythropoetinu (rhEpo je označení pro rekombinantní exogenní EPO): multifunkční trofický / regulační faktor, neurotrofický / neuroprotektivní účinek na centrální nervový systém (CNS), ochrana před apoptózou mozkových buněk (jiných než neuronů) v důsledku hypoxie, angiogeneze po srdečním infarktu u prasat, záchrana gangliových buněk sítnice při glaukomu, **zvýšení hypoxické ventilační reakce**.

Urs Scherrer (Bern): Epigenetika a tolerance velké výšky. Epigenetics and high altitude tolerance

Epigenetika je podobor genetiky, který studuje změny v genové expresi (a tedy obvykle i ve fenotypu), které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA. Jde o výjimku z obecného pravidla, že dědičné fenotypické změny jsou způsobeny změnami v genech. Také epigenetické jevy mohou být děděny z buňky na buňku a z generace na generaci. Byly zjištěny 3 nové rizikové faktory hypoxické plicní hypertenze: přechodná porodní hypoxie, preeklampsie a umělé oplodnění. Podkladem cévní poruchy je epigenetický mechanismus.

Přechodná perinatální hypoxie zanechává na plicním oběhu trvalou pečeť, predisponující k pozdější doživotní patologické reakci.

Preeklampsie jako rizikový faktor plicní hypertenze a VOP. Generalizovaná cévní dysfunkce jako následek preeklampsie, hypoxická plicní hypertenze již v mladém věku, zvýšené riziko cévní mozkové příhody v dospělosti.

Umělé oplodnění: Hypoxická plicní hypertenze je zdůrazněna u dětí počatých umělým oplodněním (ART). Endoteliální dysfunkce má vztah k proceduře, nikoli k rodičovským faktorům) epigenetickým mechanismem. Projevy: větší tvrdost (tuhost) cév, ztlustění intimy a medie karotid.

Děti a pacienti ve velké výšce

Susi Kriemler (Basilej): Děti ve velké výšce. Children at high Altitude.

Známé faktory AHN. Dosažená výška, rychlost výstupu, preaklimatizace, individuální vnímavost, hyperventilační reakce, fyzická zátěž, zátěžová desaturace. *Hypotetické faktory AHN*: nedobrovolnost pohybu ve velké výšce?, nevěrohodné informace?, odlišná fyziologie? a vnímání?

Příčiny odlišné prevalence AHN 1. den ve výšce

- Rozdíl ve vnímání bolesti. Vyšší ve výšce, u dětí s AHN, nejsou data. Nálezy nevysvětlily mezigenerační rozdíly.
- Rozdíl v rychlosti dechové aklimatizace. Je zřejmě pomalejší, ale bez vztahu k AHN, nálezy nevysvětlily mezigenerační rozdíly.
- Rozdílná rychlost hromadění tekutiny v mozku. Nejistěno žádné hromadění tekutiny u dětí a dospělých, nálezy nevysvětlily mezigenerační rozdíly.
- Rozdíl v rychlosti kardiovaskulární aklimatizace?
- Jiné? Méně periodické dýchání a lepší spánek – mohlo by zčásti vysvětlit rozdíl ve výskytu AMS.

Příčiny menšího výskytu poruch spánku u dětí? U dětí je menší výskyt periodického dýchání, mají nižší apnoický práh pro CO₂. Odlišné chování a fyziologie, jiné vnímání, více unavené při relativně vyšších požadavcích.

Závěry: Děti mají menší sklon k AHN 1. den v 3500 m, zčásti vysvětlované menším výskytem bolestí hlavy a poruch spánku. Obecně je průběh AHN u dětí lehký, maximálně středně těžký a časem se lepší.

Závěrem Susi Kriemler popřála všem nulové skóre akutní horské nemoci (AMS=0 for all).

Simon Gibbs (Londýn): Tolerance velké výšky u kardiaků. High altitude tolerance of cardiac patients.

Ischemická choroba srdeční (ICHS). Nutné klinické vyšetření včetně zátěžového testu. Při angině pectoris (AP) žádný trekking ani lezení. Výstup a výška mohou zhoršit AP a způsobit akutní příhodu (srdeční infarkt) v prvním týdnu pobytu. Při zhoršení AP je nutný klid na lůžku, kyslík, sestup.

Lze jít do 3000-3500 m jestliže

- nejsou příznaky, nebo jsou mírné, stabilní, na úrovni očekávané zátěže ve výšce,
- zátěžový test je negativní anebo ischemický práh je > 6 met,
- nejsou významné poruchy srdečního rytmu ani srdečního selhání,
- krevní tlak je dobře kontrolován,
- nejsou poruchy ventilace ani výměny plynů.

Kdo by neměl vystupovat do velké výšky?

- Nové vypuknutí anginy pectoris.
- Nestabilní nebo těžké příznaky.
- Objektivní známky ischemie při zátěžovém testu na nízkých stupních zátěže.
- Indikovaná revaskularizace.
- Akutní koronární syndromy.
- Nekontrolovaná hypertenze.
- Nekontrolované arytmie.

Chronické srdeční selhání – kdo by neměl vystupovat do velké výšky?

- NYHA klasifikace III/IV.
- Retence tekutin.
- Současná a nedávná dekompenzace / instabilita.
- Neléčení optimálně.
- Plicní hypertenze.
- Nekontrolovaná porucha srdečního rytmu.
- Nekontrolovaná systémová hypertenze.
- Těžká chlopňová vada.

Poruchy srdečního rytmu ve výškách (dysrytmie, arytmie).

- Četnost předčasných síňových a komorových stahů je u zdravých úměrná výšce.
- Není referováno o zvýšení komplexního forem do 2500 m.
- Rozporná data o syndromu prodloužení QT a významu dlouhého QT a o lécích prodlužujících QT (antiarytmika, antihistaminika).
- Nejsou data o specifických dysrytmiích.
- Nestabilní arytmie nebo vysoký stupeň ektopie (Lown 4b: 3 a více následujících KES) nepatří do výšky.
- Výstup do 2500 m: zvýšení rizika je nepravděpodobné, ale pozor u ICHS.
- Kardiostimulátory jsou bezpečné a práh komorového stimulace se ve 4000 m nemění.

Plicní hypertenze

- Nepřekročit 1500-2000 m, u těžkých příznaků je i toto příliš.
- Riziko má vztah k adaptaci pravé srdeční komory a trikuspidální regurgitaci.
- Léky na plicní hypertenzi nemusí chránit před hypoxickou plicní vasokonstrikcí.
- ? riziko výškového plicního otoku.

Kongenitální srdeční vady.

- Cyanotické kongenitální srdeční vady: riziko dehydratace, plicní cévní onemocnění (pulmonary vascular disease).
- Defekt síňového septa.
- Defekt komorového septa.
- Koarktace aorty.
- Plicní atresie.

Omezený význam důkazů ke klinickému rozhodování.

- Onemocnění srdce je nepředvídatelné.
- Nejsou dostatečně kvalitní studie.
- Většina dat je z malých studií nebo kasuistik.
- Někdy nejsou data, jen zkušenost.
- Průvodní nemoci a věk.
- Většina lidí, kteří jsou do výšky, jsou už výběrem.
- Klinické rozhodnutí musí být individuální.

Závěry

- Vybraní pacienti se srdečně cévním onemocněním tolerují velkou výšku bezpečně.
- Důkazy o bezpečnosti jsou jen do 3000-3500 m.
- Účinky akutní expozice jsou nepříznivé, s aklimatizací se mohou zlepšit.

Andrew M. Luks (Seattle): Tolerance velké výšky u plicních onemocnění. High altitude tolerance of pulmonary patients.

Problematika posuzování možnosti expozice hypoxie u pacientů s plicní chorobou ilustrována na případu amyotrofické laterální sklerózy (progresivní degenerace motorických neuronů předních rohů míšních) a cesty k Machu Picchu. Pacient měl sníženou vitální kapacitu na 61% náležité hodnoty, implantovaný brániční krokomeř. Zamýšlený transport po stezce přesahuje výšku 4176 m. K zodpovězení otázky, zda je pacient této cesty schopen a zda je možné zmenšit riziko, je nutné posoudit 4 problémy:

1. Je pacient ohrožen těžkou hypoxémií?
2. Je pacient schopen přiměřeně zvýšit svou minutovou ventilaci?
3. Způsobí očekávaná plicní cévní reakce potíže?
4. Zhorší hypobarická hypoxie stávající chorobný proces?

Ad 1. Je pacient ohrožen těžkou hypoxémií? Pacienti s CHOPN jsou ohroženi. Houston a spol. (1978) zjistili v 1920 m pokles PaO₂ z 66±7 na 52±7, Christensen a spol. (2000) v simulované výšce 2440 m z 89±9 na 55±7, při zátěži 45±6, Seccombe a spol. (2004) v téže výšce ze 79±5 na 45±8, při zátěži na 39±3. Podání kyslíku rychle vrací PaO₂ k výchozí hodnotě. Má však zhoršení hypoxémie klinický význam? Při krátké expozici většina studií nanejvýše mírné příznaky, které s hypoxémií málo souvisely. Vliv dlouhé expozice je však neznámý!

Ad 2. Je pacient schopen přiměřeně zvýšit svou minutovou ventilaci? Porucha ventilace může mít dvě příčiny – *mechanickou* (nervosvalové poruchy, obstrukci dýchacích cest (CHOPN), extrémní obezitu) a *poškozenou hypoxickou ventilační reakci* (HVR, chirurgický zákrok na krkavici, Parkinsonova nemoc, myotonická dystrofie). Důsledek je zhoršení hypoxémie a možná hyperkapnie při zátěži (?).

Ad 3. Způsobí očekávaná plicní cévní reakce potíže? Jistě dojde k vazokonstrikci, ale nemůžeme ji ztotožňovat s plicní hypertenzí. Nelze říci jaká expozice – jaká výška a jak dlouho, ani jak vysoká plicní hypertenze, by mohly způsobit problémy (zvýšené riziko VOP, pravostranného srdečního selhání).

Ad 4. Zhorší hypobarická hypoxie stávající chorobný proces? Vezmeme-li v úvahu astma, neprokázaly dosavadní studie žádná významná zhoršení. Ve výšce 1630 a 2590 m acetazolamid a dýchání s trvalým přetlakem (CPAP maskou) ve srovnání se samotným CPAP, zkrátily dobu, po kterou měl pacient SaO₂ nižší než 90%, z 57% (28-82%) na 13% (2-38%) (JAMA. 2012 Dec 12;308(22):2390-8).

Závěr: Je riziko těžké hypoxémie, které by bylo možné zvládnout jen s velkými logistickými problémy. Je nepravděpodobné, že tento pacient bude schopen adekvátně zvýšit ventilaci, je však možné kompenzovat noční neinvazivní ventilací. Jsou možné problémy způsobené plicní hypertenzí, bylo by možné sledovat echokardiografií a upravovat vazodilatačními léky nebo kyslíkem? O zhoršení stávajícího onemocnění lze pochybovat. Verdikt: cesta je uskutečnitelná, ale s významnými logistickými problémy, případný transport by byl velmi obtížný.

Ani těžké plicní onemocnění nemusí být překážkou aktivity ve velké výšce. Luks a spol. popsali 54 letého muže se syndromem mizející plíce (idiopatická forma těžkého bulózního emfyzému), který opakovaně podnikal výlety do 3400 m a lyžoval na sjezdovce.

Poznámka: Přehledný 23 stránkový článek A. M. Luks a E. R. Swenson: Travel to high Altitude with pre-existing lung disease, Eur Respir J 2007, 29:770-792.

Martin Burtscher (Innsbruck): Náhlá smrt v rakouských Alpách. Sudden death in the Austrian Alps.

Alpy se rozkládají na 180 tisících kilometrech čtverečných, jedna třetina leží na území Rakouska a ročně se na ní pohybuje na 10 miliónů lyžařů a turistů. V horách zemře ročně průměrně 300 osob, z nich přibližně jedna třetina náhlou smrtí. Za 9 let to bylo 555 úmrtí, 400 horolezců a turistů (hikers) resp. 372 mužů a 28 žen, a 155 lyžařů (148 mužů a 7 žen). Celou polovinu úmrtí horolezců a turistů (208 osob) tvořili starší 60 let, u lyžařů byla náhlá úmrtí nejčastější ve věkové skupině 41-60 let (81 případů) a nad 60 let v 54 případech.

Proč umírají převážně muži? Náhlá smrt při námaze je u žen extrémně vzácná (poměr muži/ženy je 19:1). U mužů převažuje cévní regulace prostřednictvím sympatiku, u žen na srdce převažují vlivy parasympatiku (Evans et al., 2001).

Riziko náhlé smrti u mužů starších 34 let je při běhu na lyžích na 400 000 hodin činnosti, při turistice na 800 000 hodin, při sjezdovém lyžování na 1 500 000 (400 000!?) hodin činnosti. V celé populaci 1 úmrtí na 3 375 000 hodin činnosti. Rizikové faktory jsou ICHS, hypertenze, cukrovka, nízká fyzická zdatnost, uvažuje se o nízké výšce přenocování (?), první den ve výšce (stane se přibližně 50% úmrtí), zvyšující se časový interval od posledního jídla a příjmu tekutin, pozdní ranní hodiny.

V prevenci jsou důležité: trénink vytrvalostní fyzické zdatnosti, první dny ve výšce zůstat v klidu resp. nepodstupovat větší fyzickou námahu, individuální intenzita zátěže podle „walk and talk model“. Odpočívat a jídlo a tekutiny v průběhu každých 30-60 minut.

Sportovci ve velké výšce.

Carsten Lundby (Curych): Aklimatizace na velkou výšku ke zlepšení výkonu v nížině? High altitude acclimatization for improvement of sea level performance?

Trénink ve výšce je všeobecně považován za prostředek ke zvýšení sportovního výkonu, přestože neexistují přísné vědecké studie, které by to prokázaly. Nebyl realizován zlatý standard vědecké studie, tj. dvojité slepý, placebem kontrolovaný, zkřížený pokus, který by se týkal tréninku ve výšce. Jsou analyzovány teoretické a metodologické slabosti různých paradigmat ve výškovém tréninku, upozorněno na malý počet dobře uspořádaných studií s cílem poskytnout sportovcům, trenérům a lékařským profesionálům přehled o současném stavu vědeckých poznatků o tréninku ve výšce. Vědecké týmy jsou vyzývány k vypracování dobře kontrolovaných studií, které by zvýšili naše poznání o mechanismech a potenciální prospěšnosti výškového tréninku.

Závěr hodnocení postupu „live-high-train-low“ (LHTL) zní: zvýšení výkonu u všech špičkových atletů není přesvědčivé. Navržené možnosti: opakovat studii LHTL, srovnat hypobarickou hypoxii s normobarickou hypoxií, srovnat souvislou expozici s přerušovanou.

Ben Levine (Dallas): Trénink v hypoxii ke zlepšení výkonu v nížině? Training in hypoxia for improvement of sea level performance?

Dosavadní výsledky ukazují:

1. Intermitentní expozice hypoxii v klidu není efektivní a nestojí za čas ani námahu.
2. Intermitentní hypoxický trénink může nebo nemusí vyvolat specifické adaptační změny v kosterních svalech v závislosti na způsobu tréninku (base vs. interval), sportovní disciplíny a načasování tréninkového cyklu. Domnívám se, že tento přídatný prospěch je malý a má omezený význam.
3. Může se zkrátit doba obnovení zásob kreatinfosfátu (PCr recovery time), a tím tolerance opakovaných sprintů ve sportech, kde je tato schopnost rozhodující, jako je fotbal a hokej.

Birgit Friedmann-Bette (Heidelberg): Je krevní doping pod kontrolou? Blood doping under control?

Světová antidopingová agentura (WADA) definuje krevní doping jako zneužití technik a/nebo substancí ke zvýšení množství červených krvinek, které dovoluje přenášet ke svalům krví více kyslíku a tím zvyšovat odolnost a výkon. Patří sem použití nosičů kyslíku, transfuze červených krvinek, infúze hemoglobinu a umělé stimulace krvetvorby. Zakázané substance jsou peptidové hormony, růstové faktory, vyjmenované látky stimulující erytropoézu (ESAs): erythropoetin (EPO), rekombinantní humánní EPO (rhEPO, vyrobený vpravením genu pro

lidský EPO do savčích buněk), darbepoetin-alfa, stabilizátory hypoxia-inducible factor (HIF), methoxypolyethyleneglycol-epoetin (CERA), peginesatide (Hematide; Affymax).

Genový doping jsou genetické intervence zvyšující sportovní výkon, zahrnují podávání nukleových kyselin nebo jejich sekvencí, použití geneticky modifikovaných buněk a látek, které přímo nebo nepřímo ovlivňujících funkce, jež mají vliv na zvýšení výkonu mechanismem genové exprese.

Vzorec $\dot{V}O_{2max} = MV_{max} \times a-v\dot{O}_{2max}$ vyjadřuje maximální aerobní kapacitu (maximální spotřebu kyslíku ($\dot{V}O_{2max}$), která určuje vytrvalostní výkon v první řadě. Minutový srdeční objem (MV) ovlivnit nelze, stejně jako procento maximální extrakce (využití, desaturace) kyslíku z tepenné krve ($a-v\dot{O}_{2max}$), která je již 90%. Množství transportovaného kyslíku lze tedy zvýšit pouze zvýšením množství jeho nosiče – hemoglobinu (1g Hb navíc znamená navíc 4 ml kyslíku/min).

K vyloučení krevního (avšak i genového a jiného?) dopingu má sloužit „krevní (biologický) passport“ sportovce. Měl by již dnes odhalit jakoukoli variantu rekombinantního lidského EPO. Avšak Ashenden a spol. (2011) zjistili, že 10% zvýšení Hb podáváním rhEPO kontrola neodhalila.

Oswald Oelz (Curych): Dějiny horské medicíny v Evropě. History of mountain medicine in Europe.

Řešení akutní situace při příznacích těžké horské nemoci a výškového otoku plic:

1. Sestup, transport, kyslík
 2. „Margherita koktejl:“
 - Dexametazon 8 mg p. o. nebo i. v., pak 4 mg po 8 h nebo prednison 50-100 mg/12h
 - Nifedipin SR 20 mg + případně nifedipin instant 10-20 mg. Cave! TK.
 - Acetazolamid 500 mg
 3. Přetlakový vak
- Pokud je to možné kombinovat 2+3.

Referenten

Damian Bailey	Glamorgan, UK	Susi Kriemler	Basel, Switzerland
Marc Berger	Heidelberg, Germany	Ben Levine	Dallas, USA
Martin Burtscher	Innsbruck, Austria	Andy Luks	Seattle, USA
Christoph Dehnert	Tübingen, Germany	Carsten Lundby	Zürich, Switzerland
Birgit Friedmann-Bette	Heidelberg, Germany	Marco Maggiorini	Zürich, Switzerland
Max Gassmann	Zürich, Switzerland	Heimo Mairbäurl	Heidelberg, Germany
Simon Gibbs	London, UK	Robert Naeije	Brüssel, Belgium
Ekkehard Grünig	Heidelberg, Germany	Oswald Oelz	Zürich, Switzerland
Peter Hackett	Telluride, CO, USA	Jean-Paul Richalet	Paris, France
Tom Hornbein	Estes Park, CO, USA	Urs Scherrer	Bern, Switzerland
Michael Knauth	Göttingen, Germany	Robert Schoene	San Diego, USA
		Erik Swenson	Seattle, USA

