

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK / REVIEW ARTICLE

KLINICKÉ VYUŽITÍ HYPERBARICKÉHO KYSLÍKU U SYNDROMU DIABETICKÉ NOHY A JINÝCH OBTÍŽNĚ SE HOJÍCÍCH RAN

CLINICAL USE OF HYPERBARIC OXYGEN IN DIABETIC FOOT SYNDROME AND OTHER DIFFICULT-TO-HEAL WOUNDS

Michal Hájek^{1,2}, Dittmar Chmelař^{2,3}, Miroslav Rozložník², Jozef Kuzma², Alexandra Lochmanová², Jitka Klugarová⁴, Miloslav Klugar⁴, Boris Onišenko^{5,6}, Jakub Tlapák^{5,7}✉

¹ Centrum hyperbarické medicíny, Městská nemocnice Ostrava

² Katedra biomedicínských oborů, LF Ostravské univerzity v Ostravě

³ Referenční laboratoř ČR pro anaerobní bakterie, LF Ostravské univerzity

⁴ České národní centrum Evidence-Based Healthcare a Knowledge Translation (Cochrane Česká republika, České CEHBC: JBI centrum excelence, GRADE centrum Masarykovy univerzity), Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita

⁵ Ústav leteckého zdravotnictví, Praha

⁶ 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Klinika pracovního a cestovního lékařství

⁷ Katedra vojenské chirurgie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Přijato 23. srpna 2020.

Akceptováno 13. října 2020.

Zveřejněno 5. března 2021.

Souhrn

Jedním z výrazných ekonomických výdajů pro zdravotnická zařízení v oblasti péči o rány jsou pacienti s diabetickými defekty anebo s ischemickou chorobou dolních končetin vyššího stupně. Léčebným cílem u těchto diagnóz bývá snížení počtu amputací, zejména vysokých, radikálně ovlivňujících kvalitu života pacientů. Mezi adjuvantní léčebné metody patří i hyperbarická medicína, které vliv je již nějakou dobu prokazován a je i součástí některých doporučených postupů. Cílem této práce je představit recentní klinické systematické přehledy a aktuálně platná doporučení pro léčbu obtížně se hojících ulcerací podle 10. evropské konsensuální konference ECHM (Evropská komise pro hyperbarickou medicínu) z roku 2016. Součástí práce je přehled studií zabývajících se farmakoekonomickou nákladovostí, shrnutí nákladů na léčbu u diabetu, jeho komplikací, u pacientů po amputacích a nákladů na léčbu HBO. V závěru je vysvětlen princip a význam metody transkutánní oxymetrie a tzv. kyslíkové výzvy ve vztahu HBO a pacientů s diabetickou nohou, či ischemií.

Klíčová slova: hyperbarická oxygenoterapie; hyperoxie; diabetická noha; ischemie; transkutánní oxymetrie

✉ Ústav leteckého zdravotnictví Praha, Oddělení bezpečnosti letů, Generála Píky 1, 160 00 Praha 6 – Dejvice, Česká republika

tlapak@ulz.cz

+420 973 208 117

Summary

One of the major economical expense for health providers in wound care management are patients with diabetic foot ulcer or a chronic lower limb ischemia. Main treatment goal in these patients is usually reduction in a number of amputations, especially high-ones, deeply affecting quality of life of patients. Hyperbaric medicine is already established as an adjuvant method in some of these indications. In some cases it is already part of the national recommendations for diabetic foot ulcer treatment. The aim of this work is to present recent clinical systematic reviews and currently valid recommendations for the treatment of difficult-to-heal ulcers according to the 10th European Consensus Conference ECHM (European Commission for Hyperbaric Medicine) from 2016. Part of the work is an overview of pharmacoeconomic studies, summary of treatment costs for diabetes, its complications, in patients after amputations as well as costs of HBOT. Finally, the principle and significance of the method of transcutaneous oximetry and the so-called oxygen challenge in relation to HBOT in patients with critical ischemia and diabetic foot syndrome are explained.

Key words: hyperbaric oxygen therapy; hyperoxia; diabetic foot ulcer; ischaemia; transcutaneous oximetry

Úvod do problematiky, epidemiologie

Syndrom diabetické nohy (SDN, DN) je podle Světové zdravotnické organizace definován jako „ulcerace a/nebo destrukce hlubokých tkání nohy (distálně od kotníku včetně kotníku), spojená s neuropatií a s různým stupněm ischemie a infekce“. SDN je častou komplikací diabetu. Pro pacienta jsou defekty velice obtěžující, ale zejména zvyšují morbiditu, mortalitu a jsou zdrojem vysokých finančních nákladů. Podle některých pramenů tvoří léčba pacientů se SDN až 15% celkových výdajů na zdravotnictví. Diabetická noha se objeví u 5-10% diabetiků a u pacientů s renálním selháním se riziko vzniku dále zvyšuje. V roce 2010 byla tato hodnota 5,6% (zdroj ÚZIS) a v průběhu let se mírně zvyšuje. Dle odhadů je rizikem vzniku postiženo až 25% diabetiků (1).

Terapie je i přes známé patogenetické mechanismy obtížná. Léčba vyžaduje mezioborovou spolupráci, musí se správně kombinovat intenzivní léčebné postupy a prevence, důležitá je edukace a spolupráce pacienta. I přesto je riziko amputací až 15x vyšší než v běžné populaci a tvoří přes 50% všech netraumatických amputací. K amputaci je indikována přibližně pětina diabetiků a 10% musí podstoupit amputaci i na druhé končetině. Společným cílem lékařů i pacientů by měla být redukce vysokých amputací, o kterých je známo, že po nich přežívá méně než 40% pacientů během tří let, a že vysoká amputace je na třetí příčce žebříčku relativního počtu pětileté mortality za Ca pankreatu a malobuněčným Ca plic (2). Léčba SDN je dnes na vysoké úrovni. Přesto jsou léčebné postupy stále optimalizovány a hledají se i nové možnosti s cílem lepšího výsledku pro pacienta, ale i se zřetelem na snížení výdajů na zdravotní péči. Hyperbarická medicína je jednou z možností, která není v tomto ohledu pravděpodobně plně využita.

Fyziologické aspekty, mechanismy a efekty HBO u obtížně se hojících defektů

HBO disponuje velkým množstvím efektů a vyvolává velké množství interakcí na nejrozličnějších buněčných, tkáňových a orgánových úrovních. Navozuje hyperoxygenaci – mnohonásobné zvýšení parciálního tlaku kyslíku v krvi i ve tkáních. Ovlivňuje transkripční pochody DNA s mnoha buněčnými procesy (exprese hormonů, enzymů, faktorů, upregulace receptorů). Bylo zjištěno, že během 24 hodin po aplikaci HBO dochází k významnému ovlivnění více než 8100 genů. Upregulovány jsou antioxidační, protektivní (hemoxygenáza-1, proteiny tepelného šoku-HSP), protizánětlivé geny a geny pro růstové a reparační faktory a hormony, zatímco geny prozánětlivé a proapoptické jsou downregulovány (3). Nesmíme opomenout vliv na metabolismus mikrobů především díky produkci reaktivních kyslíkových substancí, zlepšení procesu fagocytózy a obranyschopnost organismu. Adekvátní parciální tlak kyslíku je primární pro efekt některých antimikrobiálních látek. Byl popsán synergický efekt s působením některých antibiotik (např. aminoglykosidy, sulfonamidy), baktericidní efekt vůči striktním anaerobním bakteriím, například zastavení tvorby alfa toxinu bakterie *Clostridium perfringens* (4). Byl prokázán pozitivní efekt hyperoxie navozený HBO na snížení tíže průběhu ischemicko-reperfúzního poranění, systémové zánětlivé odpovědi, multiorganové

dysfunkce, septického šoku a těžké akutní pankreatitidy (5,6). Tento i další souhrn účinků na různých úrovních organismu je uveřejněn na webových stránkách našich kmenových pracovišť a České společnosti hyperbarické a letecké medicíny.

Na příznivém průběhu hojení rány se podílí kombinace mnoha efektů HBO. Racionálním podkladem hyperbarické oxygenoterapie v léčbě nehojících se defektů je:

- korekce tkáňové hypoxie zvýšeným obsahem kyslíku v krvi
- redistribuce toku do hypoxické oblasti
- zlepšení mikrocirkulace zvýšením deformability erytrocytů
- redukce otoku rány
- posílení zabíječské funkce bakterií leukocyty
- letální efekt pro některé anaerobní mikroorganismy zabráněním tvorby bakteriotoxinů
- zesílení angiogeneze, aktivace fibroblastů, produkce kolagenu a epitelizace

Hypoxie, insuficientní perfuze a nízká spotřeba kyslíku je často ve spojení s nehojícími se chronickými defekty. Dochází ke kolonizaci mikroorganismy, rozvoji infekčních komplikací, což vede k prohloubení hypoxie a tím se uzavírá bludný kruh. Hypoxie je velmi silný signál pro expresi růstových faktorů a syntézu kolagenu. Při extrémní hypoxii jsou naopak nemožné pochody tkáňové reparace a obvykle dochází k zhoršení hojení rány. HBO zvyšuje expresi angiopoetinu-2 a indukuje angiogenezi stimulací transkripční RNA. Hojení ran lze hodnotit jako kyslík-dependentní proces (7). Následující složky tkáňové reparace jsou kyslík dependentní:

- hydroxylace prokolagenu (aktivita enzymu roste lineárně s pO₂ do 200 torr),
- deposice fibroblastů,
- zabíječská funkce makrofágů,
- epitelizace,
- angiogeneze - je proces proliferace, migrace a remodelace již přítomných rezidentních endoteliálních buněk při novoutváření cév,
- vaskulogeneze - je proces de novo, kdy dochází k uvolnění (tzv. mobilizace) a usazení (tzv. homing) progenitorových vaskulogenních kmenových buněk v místě rány a diferenciaci ve vaskulární buňky.

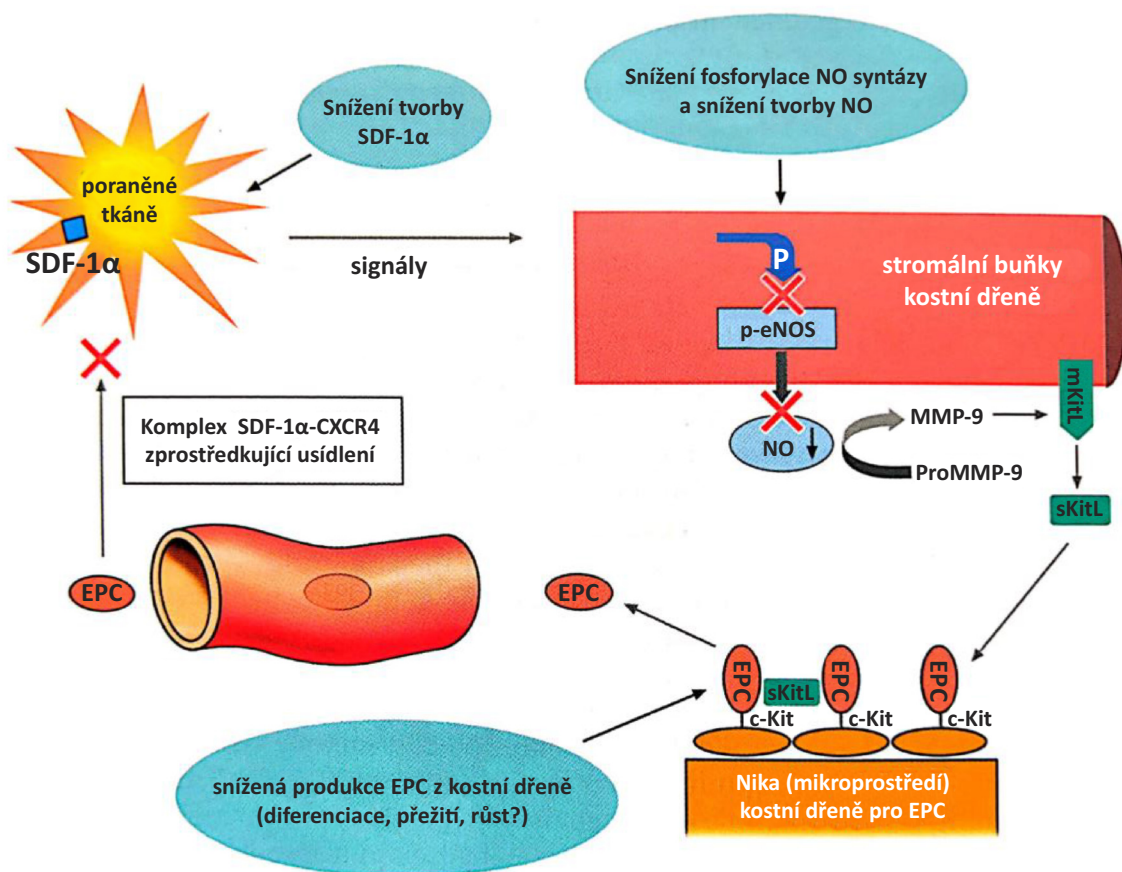
Existují dva hlavní dominantní mechanismy, které zesilují hojení rány při HBO: hyperoxie a zvýšená produkce oxidu dusnatého, jakožto signální molekuly. Je regulátor mikrocirkulace, endoteliálních buněk a reparace tkáňové matrix, dále zprostředkovává mediaci angiogeneze expresí růstových faktorů (VEGF, PDGF). HBO zvyšuje až osminásobně hladinu vaskulogenních kmenových buněk (VSC-vasculogenic stem cells, EPC-endothelial progenitor cells) zvýšením hladiny NO v kostní dřeni (8). HBO stimuluje růst a diferenciaci těchto buněk, což je efekt zprostředkovaný expresí hypoxií indukovaného faktoru 1 a 2 (HIF-1, 2), (9).

Snížení hladiny a zhoršení funkce endoteliálních progenitorových buněk (EPC) je popisováno u pacientů s oběma typy diabetu. Tyto změny jsou pravděpodobně součástí patogeneze cévního onemocnění u diabetu. Podíl EPC na neovaskularizaci v ráně je výsledkem vícestupňového procesu, který zahrnuje zachycení ischemického signálu ze vzdálené tkáně, uvolnění EPC z kostní dřeni do krevního oběhu, navedení cirkulujících EPC do cílové tkáně, integraci do cév a *in situ* diferenciaci a vyzrání EPC ve funkční endoteliální buňky. Je prokázáno, že hyperoxie selektivně zvyšuje uvolňování EPC, což má za následek malé, ale významné zlepšení hojení diabetických ran, ale nemusí mít významný vliv na homing buněk. Jsou-li EPC mobilizovány do oběhu, ale nedaří se jim dostat se do poraněné tkáně, klinická užitečnost HBO léčby není optimální, což může vysvětlovat proměnlivé klinické účinky na hojení ran léčbou HBO. Další zjištění naznačují, že hladiny faktorů, které kontrolují a řídí transport cirkulujících EPC do ran, mohou být u diabetu sníženy. Chemokiny hrají klíčovou roli v regulaci transportu cirkulujících buněk z krevního oběhu do ischemické tkáně. Faktor odvozený ze stromálních buněk SDF-1 alfa (stroma-derived factor 1 alfa) je převládající chemokin, který je stimulován v ischemické tkáni a působí jako naváděcí signál pro EPC (10).

Bylo zjištěno, že lokální koncentrace SDF-1 alfa u diabetických ran je významně snížena, za což jsou zodpovědné epitelální buňky a myofibroblasty (obr. 1). U pacientů s diabetem je tedy problém způsobený jednak nízkou produkcí NO v kostní dřeni, vedoucí k nízké mobilizaci cirkulujících buněk, jednak downregulací

SDF-1 alfa v místě poranění, vedoucí ke snížené koncentraci EPC v místě poranění, které způsobují zhoršení neovaskularizace a zhoršené hojení ulcerací u diabetu. Zajímavé je, že exogenní aplikace SDF-1 alfa lokální injekcí do rány zlepšila průnik buněk do rány a v kombinaci s HBO zvyšující hladinu cirkulujících buněk došlo ke zlepšení hojení ran na modelu geneticky upravených (diabetických) myši (10).

Obrázek 1. Snížení produkce NO v kostní dřeni a SDF-1 alfa v místě poranění vedoucí k nízké hladině cirkulujících kmenových buněk a nedostatečné koncentraci v místě poranění u diabetu (upraveno dle Liu et al., 2010 a Stryja J, Hájek M, 2017) (10, 24).



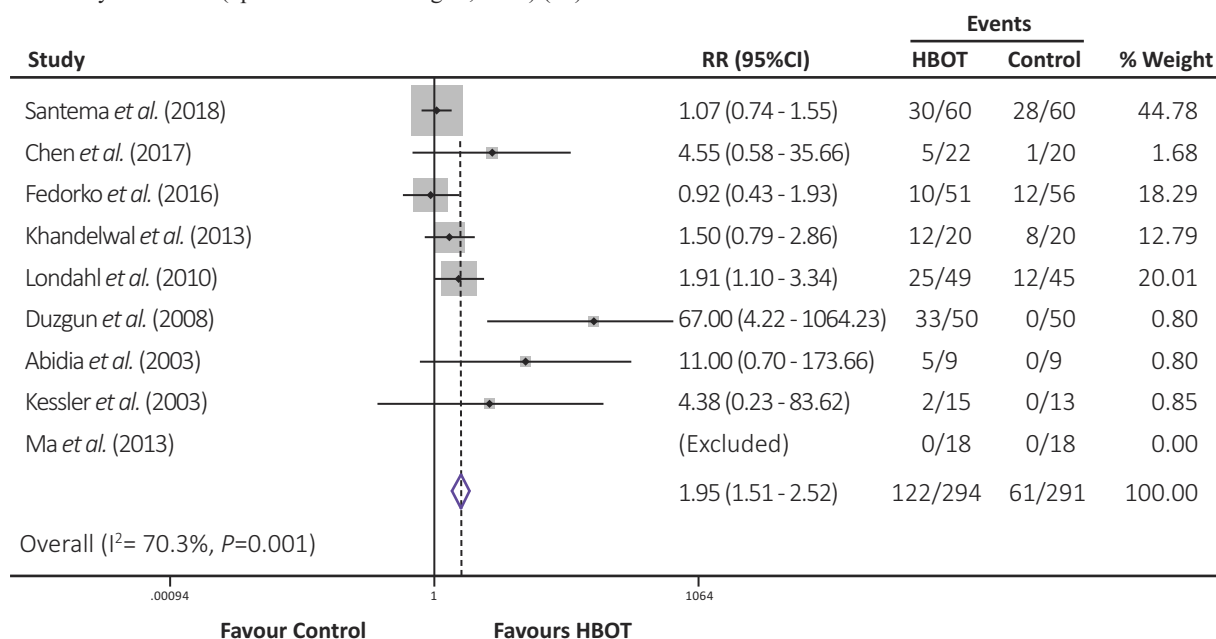
Legenda: SDF-1α = faktor 1α odvozený ze stromálních buněk; p-eNOS = endoteliální NO syntáza; NO = oxid dusnatý; MMP-9 = matrixmetalloproteináza-9; ProMMP-9 = prekursor matrixmetalloproteinázy-9; mKitL = mKit ligand (faktor kmenových buněk); sKitL = sKit ligand; c-Kit = c-Kit; EPC = endoteliální progenitorová buňka; SDF-1α-CXCR4 mediated homing = komplex SDF-1alfa a chemokinového receptoru C-X-C typu 4 zprostředkující usídlení buněk v místě účinku.

Klinické systematické přehledy

Vysokou úroveň kvalitních dat v rámci medicíny založené na důkazech (EBM) přináší systematické přehledy (SR) a meta-analýzy RCT. V jedné z SR byla ve dvou studiích u pacientů s ischemickými defekty zjištěna zvýšená míra úplného zhojení po roce (počet potřebný k léčbě - NNT 1,8 (95% CI: 1,1 - 6,4) a 4,1 (95% CI: 2,3 - 19)), ale nebyl nalezen rozdíl v míře amputací (11). Třetí studie u ischemických vředů přinesla výrazně nižší míru amputací u pacientů s HBO (NNT 4,2, 95% CI: 2,4 - 17). Dvě RCT s defekty neznámé etiologie přinesly příznivý výsledek v redukcí míry amputací. V Cochranově metaanalýze z roku 2015 závěry ukazují, že u pacientů s SDN může HBO výrazně zlepšit hojení vředů v krátkodobém horizontu, ale ne dlouhodobě v horizontu 12 měsíců (12). Nebyl nalezen žádný statisticky významný rozdíl v četnosti vysokých amputací. Společnost pro cévní chirurgii vydala systematický přehled a meta-analýzu, publikovanou v roce 2016 (13). Tento systematický přehled byl proveden

za účelem zhodnocení srovnávací účinnosti různých doplňujících léčebných metod v terapii ulcerací v rámci SDN. V devíti randomizovaných studiích (publikovaných v letech 1996 až 2011) byla adjuvantní HBO ke konvenční léčbě (ošetřování ran a odlehčení) spojena se zvýšenou mírou a sníženou mírou vysokých amputací ve srovnání s konvenční léčbou samotnou.

Obrázek 2. Meta-analýza primárních studií zahrnutých do systematického review efekt HBO na proporci kompletně vyléčených diabetických ulcerací (upraveno dle Gollidge J, 2019) (14)

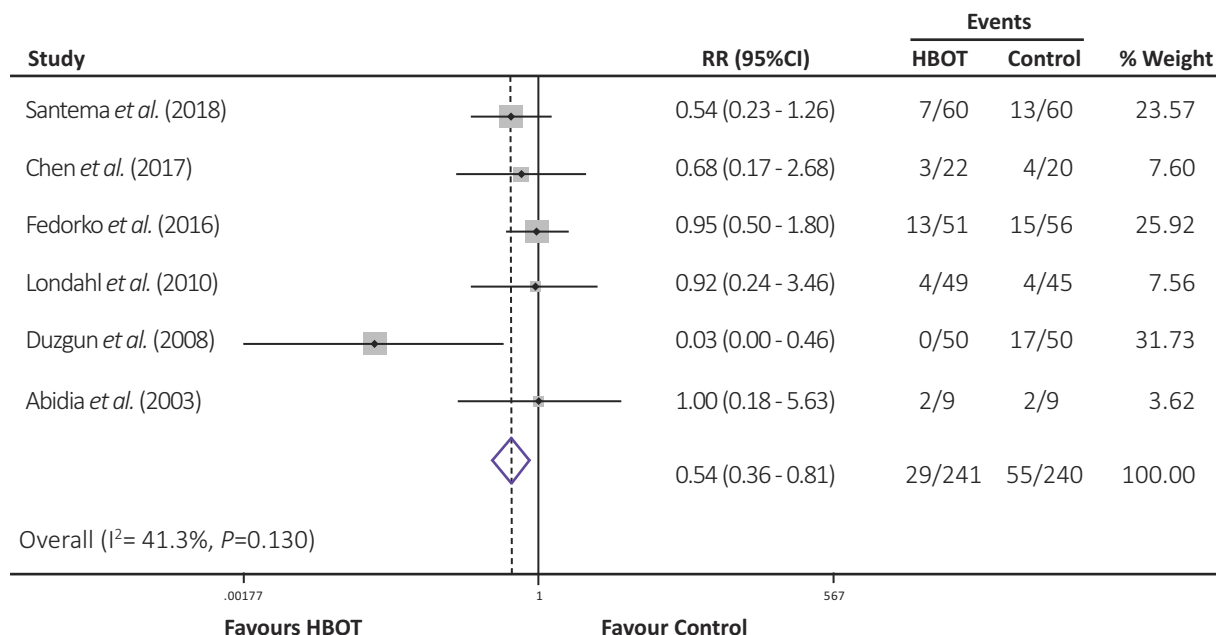


Legenda: HBO = HBOT, I^2 = statistický test heterogenity s rozsahem 0 – 100 % (nižší skóre reprezentuje nižší heterogenitu), %Weight = váha, kterou se daná studie podílí na celkovém výsledku meta-analýzy.

Nejvíce recentní je systematické review z roku 2019 s vyhledávací strategií z prosince roku 2018 (14). Ukázala současné vědecké důkazy účinnosti HBO na hojení diabetických ulcerací, neboť HBO je zde statisticky významná, avšak je patrná vysoká heterogenita zahrnutých studií a nejednotné výsledky napříč časem v individuálních studiích (obr. 2). Podobné výsledky dokládá zmiňované systematické review také u snížení rizika amputací ve prospěch HBO (obr. 3).

Náklady na léčbu, studie zabývající se farmakoekonomickou nákladovostí

Náklady na léčbu pacientů s diabetem a syndromem diabetické nohy (SDN) jsou astronomické. Celkem 12 % celosvětových výdajů na zdravotnictví se vynakládá na diabetes (590 miliard eur či 673 miliard dolarů, u směnného kurzu 1 USD / 0,88 EUR). Odhady ukazují, že diabetes byl v roce 2015 zodpovědný za zhruba 9 % z celkových výdajů na zdravotnictví v regionu Evropy, což představuje částku mezi 137 a 255 miliardami eur (2293–4264 eur na osobu s diabetem ročně). Stejně jako existují značné rozdíly ve výskytu diabetu v celém regionu, jsou také velké rozdíly ve výdajích mezi jednotlivými zeměmi. Tak např. související zdravotní výdaje v Lucembursku byly 8858 eur za osobu s diabetem, v Tádžikistánu to bylo pouhých 107 eur. Náklady na ošetření ulcerace v rámci SDN se pohybuje mezi 7700 a 25 200 eur. Odhadovaná průměrná cena za epizodu SDN v Evropě je asi 10 000 eur. Přibližně 12 % osob se SDN dospěje k amputaci dolních končetin. Roční průměrná incidence amputace je 2,5 až 18 na 1000 diabetiků. Výdaje u epizody vysoké amputace jsou v průměru 10 865 eur. Pouze v USA je přibližně 29,1 milionů osob s diabetem a asi 60 % netraumatických amputací dolních končetin se provádí u dospělých s diabetem. V roce 2010 se jednalo o 73 000 dospělých nemocných. Ekonomická zátěž podle analýzy Medicare z roku 2008 byla průměrně 35 099 dolarů za ošetření SDN a 54 098 dolarů za amputaci. V roce 2010 ošetřování a amputace u SDN přinesly náklady ve výši 9, respektive 13 miliard dolarů (15).

Obrázek 3. Meta-analýza primárních studií zahrnutých do systematického review efekt HBO na snížení rizika amputací v důsledku diabetických ulcerací (upraveno dle Golledge J, 2019) (14)

Legenda: HBO = HBOT, I^2 = statistický test heterogenity s rozsahem 0 – 100 % (nižší skóre reprezentuje nižší heterogenitu), %Weight = poměr, kterým se daná studie podílí na celkovém výsledku meta-analýzy.

V několika kvalitních randomizovaných kontrolovaných studiích u pacientů s SDN, kterým byla aplikována HBO, bylo ve srovnání s kontrolní skupinou prokázáno zvýšené množství zhojených defektů, snížení rizika velkých amputací a snížení nákladů na léčbu a na péči o invalidizované pacienty po amputaci. V jedné ze studií byly sledovány náklady na léčbu během dvanácti let u pacientů, kteří absolvovali, nebo neabsolvovali HBO (16). Úspora nákladů u pacientů s HBO činila v průměru téměř 10 000 CAN dolarů (40 695 vs 49 786 CAND) a současně byl významně zlepšen léčebný výsledek – parametr QALY (quality-adjusted life years). Mimochodem, v podmínkách ČR bude úspora ještě vyšší, a to z důvodu mnohonásobně nižší ceny za provedení léčebné kúry HBO. Ve srovnání se zahraničím, 40 expozic v ČR stojí cca 2700,- EUR ve srovnání např. s Nizozemím- 6900,- EUR, Švédskem- 9400- 21 000,- EUR nebo USA- 50-200 000,- USD (17, 18, 19).

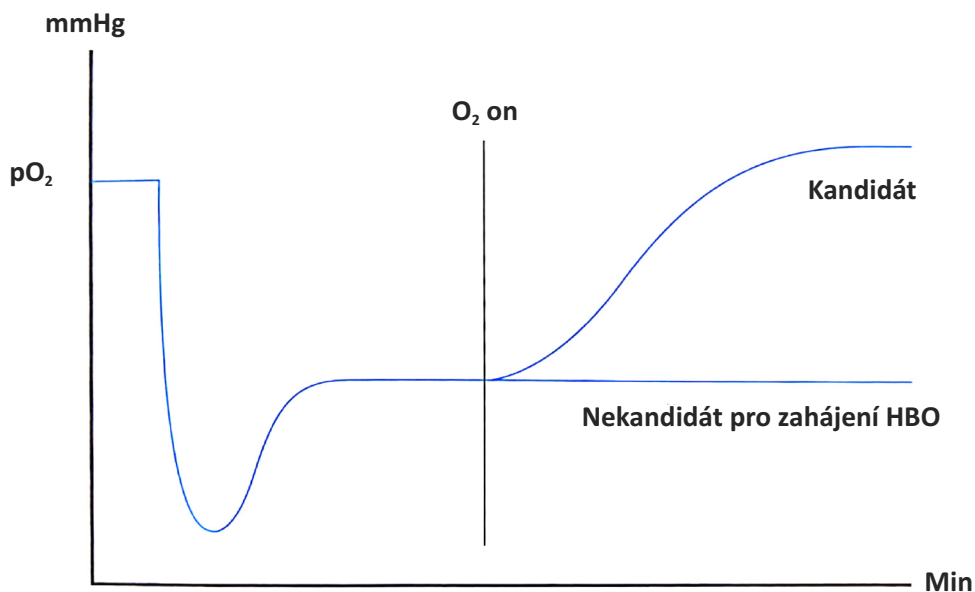
Význam transkutánní oxymetrie ve vztahu k HBO

Jednou z metod hodnocení stupně ischemie u pacientů je užití transkutánní oxymetrie ($tcpO_2$), která využívá Clarkovy polarografické elektrody pro měření kyslíku. $TcpO_2$, jakožto neinvazivní metoda, detekuje parciální tlak kyslíku difundujícího ze tkáně přes pokožku ven z těla. Při hermetickém oddělení pokožky od okolního prostředí a po určité době (10–20 minut) dojde k vyrovnání parciálních tlaků kyslíku na povrchu pokožky a ve tkáni bezprostředně pod ní, čehož se při $tcpO_2$ využívá (20). Kromě významu posouzení prognózy, vhodné výše amputace, má roli i ve vhodnosti zahájení hyperbarické oxygenoterapie. Většina autorů se shoduje, že za ischemii lze považovat hodnoty pod 40 mmHg za normálních podmínek při dýchání vzduchu, za kritickou ischemii hodnoty pod 30 mmHg. Hodnoty pod 25 mmHg jsou problematické.

Např. v subanalýze pacientů zařazených do známé RCT (19) nedošlo ke zhojení ani jednoho pacienta s bazální hodnotou $tcpO_2$ pod 25 mmHg. V jiné studii (21) bylo indikováno 36 pacientů s kritickou ischemií končetin a nehojícími se ulceracemi k léčbě HBO. Všichni pacienti byli považováni za nerevaskularizovatelné z cévního chirurgického hlediska, když selhaly předchozí pokusy o revaskularizaci nebo nebylo dosaženo úplného zhojení ran i po úspěšné revaskularizaci. Příprava před zahájením HBO zahrnovala měření $tcpO_2$ v blízkosti otevřené rány na vzduchu a poté použití tzv. O_2 výzvy (dýchání 100% O_2 při normálním atmosférickém tlaku), (obr. 4).

HBO 2,0–2,5 ATA byla poté aplikována až do plného zhojení nebo potvrzení selhání léčby. Všichni pacienti podstupivší HBO měli výchozí hodnotu $\text{tcpO}_2 < 40 \text{ mmHg}$. U 27 pacientů došlo ke zvýšení hodnoty tcpO_2 o $> 10 \text{ mmHg}$ po inhalaci kyslíku ve srovnání s počátečním hodnocením. U těchto pacientů došlo v 19 případech (70 %) k vyléčení rány terapií HBO. Naopak zvýšení tcpO_2 o $< 10 \text{ mmHg}$ bylo dosaženo u devíti pacientů a pouze jeden z těchto pacientů (11 %) byl v konečném důsledku vyléčen ($p < 0,01$). Autoři došli k závěru, že je možné identifikovat pacienty, kteří budou pravděpodobně těžit z této procedury s využitím tcpO_2 při počátečním hodnocení. Zvýšení $\text{tcpO}_2 > 10 \text{ mmHg}$ při dýchání čistého O_2 naznačuje, že pacient může mít prospěch z léčby HBO. Naopak u pacientů se zvýšením o $< 10 \text{ mmHg}$ je nepravděpodobný přínos tohoto způsobu léčby.

Obrázek 4. Transkutánní oxymetrie a kyslíková výzva ve vztahu k indikaci HBO.



Legenda: Min = minuty (osa x); pO_2 mmHg = parciální tlak kyslíku v mmHg (osa y); O_2 on = aplikace kyslíku.

Během HBO 2,5 ATA lze definovat dvě kritické hodnoty s extrémně vysokou specifitou: tcpO_2 pod 200 mmHg predikuje selhání HBO léčby, vedoucí k amputaci s 94% specifitou, naopak hodnoty tcpO_2 nad 400 mmHg predikují úspěšnost HBO léčby se specifitou 92 %. U těch pacientů, u kterých dojde během HBO k podstatnému zvýšení tcpO_2 nad 200 mmHg, je prognóza zhojení vysoká, a to i přesto, že mají nízké tcpO_2 za normálních podmínek (nižší než 30 mmHg), (22).

Souhrn současných doporučení

Současná doporučení pro léčbu obtížně se hojících ulcerací podle 10. evropské konsensuální konference ECHM (Evropská komise pro hyperbarickou medicínu) 2016: (23)

- Je navrženo použití HBO u pacientů s ulceracemi v rámci SDN (doporučení typu 2, úroveň důkazů B),
- Je navrženo použití HBO u obtížně se hojících ischemických ulcerací (doporučení typu 2, stupeň důkazů C),
- Je rozumné použití HBO u vybraných nehojících se ulcerací u systémových onemocnění (doporučení typu 3, stupeň důkazů C),
- Je doporučeno aplikovat HBO u obtížně se hojících ischemických ulcerací bez možnosti provedení revaskularizačního výkonu nebo po provedení cévně-chirurgického výkonu:
 - U pacientů s diabetem se doporučuje použití HBO v případě chronické kritické ischemie, jestliže tcpO_2 v hyperbarických podmínkách (2,5 ATA, 100% O_2) je vyšší než 100 mmHg (doporučení typu I, stupeň důkazů A),

- U pacientů s arteriosklerózou se doporučuje použití HBO v případě chronické kritické ischemie, pokud je tcpO_2 při hyperbarických podmínkách vyšší než 50 mm Hg (doporučení typu 2, stupeň důkazů B),
- Z důvodů nedostupnosti metody tcpO_2 za hyperbarických podmínek v mnoha centrech se navrhuje použití HBO u SDN (stupeň 3 a vyšší dle Wagnerovy klasifikace, stádium B, stupeň 3 a vyšší dle Texaské klasifikace), která nereaguje na odpovídající základní péči o ránu po dobu 4 týdnů (doporučení typu 2, stupeň důkazů B),
- Doporučuje se, aby před aplikací HBO byla poskytována standardní péče o ránu po dobu nejméně čtyř týdnů, včetně debridementu, cévního vyšetření u významné ischemické choroby dolních končetin a/nebo lokální hypoxie rány, přiměřeného odlehčení a léčby infekce (doporučení typu 1, stupeň důkazů C),
- Doporučuje se před aplikací HBO provést cévní vyšetření včetně zobrazovacích technik s cílem vyhodnotit, zda je indikována revaskularizační procedura (doporučení typu 1, stupeň důkazů C),
- Metoda tcpO_2 je doporučena jako nejlepší technika pro monitorování lokálního parciálního tlaku kyslíku a k výběru pacientů vhodných k léčbě HBO (doporučení typu 1, stupeň důkazů C).

Diskuze

HBO pozitivně ovlivňuje proces hojení u problematických defektů a ran. Vyznačuje se v tomto procesu velice komplexním efektem. I přes určité množství kvalitních klinických a ekonomických důkazů prokazujících efekt HBO v léčbě SDN, není tato léčba aplikována v takové míře, jakou by si pravděpodobně zasloužovala. Toto téma bylo s ohledem na podmínky českého systému zdravotní péče v poslední době hojně diskutováno (20,24,25,26). Je možné nastínit důvody, proč není tato metoda přes zřejmé důkazy o prospěšnosti příslušnými odborníky vyžadovaná. Jedním z těchto důvodů může být obava, že je léčba HBO finančně náročná a neekonomická. Rovněž patrně panuje nedůvěra v relativně méně známou léčebnou metodu, obavy z vedlejších následků či komplikací, určitá nedostupnost metody v některých regionech, nepochybné logistické problémy spojené se samotnou léčbou či zajištěním transportu do příslušného léčebného centra. Nepochybně svou roli hraje nevědomost a nedostatek informací o metodě. Nezpochybnitelným faktem je skutečnost, že hyperbarická medicína není standardně vyučovaná na některých lékařských fakultách. Rovněž je pravdou a skutečností, že v některých přehledových článcích a systematických review HBO není zmiňována vůbec, nebo zcela marginálně. V minulosti nebyla HBO definována v některých doporučených postupech léčby, např. v doporučeném postupu chirurgické společnosti týkajícího se léčby diabetické gangrény, diabetologické společnosti k léčbě diabetické nohy apod. Tento argument se bohužel týká i jiných odborných oblastí. V ČR je nerovnoměrně rozmístěno 13 pracovišť – zatímco v Čechách je v provozu 12 zařízení, na Moravě a ve Slezsku funguje pouze jedno pracoviště, a to v Ostravě. Co se týče chronických indikací, kam řadíme i obtížně hojící se rány a SDN, dostupnost péče ve většině českých regionů je relativně dobrá a přiměřená. Nicméně péče o pacienty na území Moravy ve srovnání se západní částí republiky však není jednoznačně zajištěna. Dle výsledků průzkumu pacientů z hyperbarických center ČR pacienti z území Čech jsou k HBO indikováni 7× častěji než na Moravě. Navíc ošetření všech mimorajonních pacientů je z kapacitních a logistických důvodů prakticky nemožné, protože HBO v těchto případech trvá i několik týdnů. Existuje legitimní a konkrétní snaha modernizovat stávající léčebná hyperbarická centra a zřídit nová vícemístná hyperbarická zařízení zejména na území Moravy, minimálně v Brně, Zlíně a Olomouci, ale i v některých českých regionech (Hradec Králové, Jihlava). V poslední době se situace snad obrací k lepšímu. Komise Ministerstva zdravotnictví ČR pro rozmísťování nákladných zdravotnických technologií (zkráceně přístrojová komise) vzhledem k enormnímu zájmu o rozmístění nových hyperbarických technologií, vyzvala v letošním roce Českou společnost hyperbarické a letecké medicíny ČLS JEP, aby vypracovala strategii rozvoje oboru do roku 2025, kde by definovala potřebu, parametry a síť zdravotnických zařízení, aby se zlepšila dostupnost této léčby ve všech regionech.

Závěr

Bylo publikováno určité množství kvalitních klinických i ekonomických studií prokazujících efekt HBO v léčbě DN a taktéž úsporu nemalých finančních prostředků v systému veřejného zdravotního pojištění i v systému sociální péče. HBO však dosud nebyla obcí odborníků přijata mezi tzv. standardní metody léčby v takové míře, jakou by si na základě evidence zasloužovala. Stále se na ni nahlíží jako na cosi exotického či neobvyklého. V doporučených postupech příslušných odborných společností by měl být význam HBO korektně a spravedlivě formulován. Bylo by velmi prospěšné, kdyby byly výsledky vědeckého bádání posuzovány komplexně a objektivně. Pokud se tak nestane, bude metoda HBO komunitou lékařů stále bagatelizována, opomíjena a nebude rozvíjena a rozšiřována tak, jak si na základě vědeckých důkazů zaslouží.

Je nutné nadále získávat kvalitní a spolehlivé informace o klinické a farmakoekonomické efektivitě HBO. HBO rutinně nelze aplikovat u všech pacientů, zejména s neuropatickými defekty, přestože byla publikována nezaslepená RCT s pozitivním efektem HBO u těchto ulcerací. HBO by měla být aplikována v případech, kde dochází po určité době k selhání běžné komplexní multidisciplinární léčby.

Funding

The authors declare no financial support.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Adherence to Ethical Standards

This article does not contain any studies involving animals performed by any of the authors. This article does not contain any studies involving human participants performed by any of the authors.

Literatura

1. Broulíková A. Syndrom diabetické nohy – diagnostika a léčba. *Interní Med.* 2013;15(2):84–86.
2. Jirkovská A. Syndrom diabetické nohy podle Mezinárodního konsenzu - aktuality v diagnostice a léčbě. Konference hojení ran, Ostrava: 2012.
3. Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, Perdrizet G, Shin DG, Giardina Ch. Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress Chaperones.* 2010;15(4):431–442.
4. Levitt D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(1):CD007937.
5. Buras JA, Garcia-Covarrubias L. Ischemia-Reperfusion Injury and Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Neuman TS, Thom SR, ed. by Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.p.159-185.
6. Yogaratnam JZ, Laden G, Madden LA, Seymour AM, Guvendik L, Cowen M, Greenman J, Cale A, Griffin S. Hyperbaric oxygen: a new drug in myocardial revascularization and protection? *Cardiovasc Revasc Med.* 2006;7:146–154.
7. Jain KK. Physical, Physiological and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: Jain KK, ed. by Textbook of Hyperbaric Medicine. 4th ed. Toronto: Hogrefe and Huber Publishers; 2004.p.10-19.
8. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ, Thom LH, Buerk DG. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:1378-1386.
9. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, Velazquez OC, Thom SR. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol.* 2009;106:711-728.
10. Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, Endothelial Progenitor Cell Mobilization and Diabetic Wound Healing. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2010;10(11):1869–1882.
11. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(6):647-55.
12. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;24(6).CD004123.
13. Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, Domecq JP, Hasan R, Firwana B, Nabhan M, Prokop L, Hingorani A, Claus PL, Steinkraus L, Murad MH. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):46S–58S.
14. Golledge J, Singh TP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials examining the effect of hyperbaric oxygen therapy in people with diabetes-related lower limb ulcers. *Diabet Med.* 2019;36(7):813-826.
15. Longobardi P. Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcer. 10th ECHM Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Lille: 2016.

16. Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Perry DC. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):178-183.
17. Van der Staal SR, Ubbink DT, Lubbers MJ. Comment on: Lipsky and Berendt. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds: has hope hurdled hype? *Diabetes Care* 2010;33:1143–1145. *Diabetes Care*. 2011;34(6):e110.
18. Lipsky BA, Berendt AR. Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds: has hope hurdled hype? *Diabetes Care*. 2010;33:1143–1145
19. Londahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund Ch. Hyperbaric Oxygen Therapy Facilitates Healing of Chronic Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:998–1003.
20. Hájek M, Koliba M. Hyperbarická oxygenoterapie v léčbě syndromu diabetické nohy. *Interni Med*. 2011;13(6):250-254.
21. Grolman RE, Wilkerson DK, Taylor J, Allinson P, Zatina MA. Transcutaneous oxygen measurements predict a beneficial response to hyperbaric oxygen therapy in patients with nonhealing wounds and critical limb ischemia. *Am Surg*. 2001;67(11):1072-1080.
22. Mathieu D, Nevieri R, Bocquillon N, Wattel W. Adjunctive HBO therapy in the treatment of foot lesion in diabetic patients. In: Marroni A, Mathieu D, Wattel F, eds. *The ECHM collection*. Vol. 1. Flagstaff: Best publishing company; 2005.p.425–436.
23. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47(1):24-32.
24. Stryja J, Hájek M. Obtížně se hojící ulcerace a syndrom diabetické nohy. In: Hájek M., ed. by *Hyperbarická medicína*. Praha: Mladá fronta; 2017.p.264-284.
25. Hájek M, Klugarová J, Chmelař D, Klugar M. Hyperbarická oxygenoterapie u obtížně se hojících ulcerací – mechanismy účinku, současná evropská doporučení a kazuistika. *Cesk Slov Neurol N* 2018;82/115(Suppl 1): S1– S4. doi: 10.14735/amcsnn2018S1.
26. Klugar M, Pokorná A, Hájek M, Klugarová J. Účinnost hyperbarické oxygenoterapie u obtížně se hojících ulcerací – meta-review. *Cesk Slov Neurol N* 2019; 82(Supplementum 1): 47-51. doi: 10.14735/amcsnn2018S1.