

**PODPORNÁ APLIKÁCIA HYPERBARICKEJ OXYGENOTERAPIE V LIEČBE
CHRONICKÝCH RÁN Z POHĽADU LABORATÓRNEJ MEDICÍNY
SUPPORTIVE APPLICATION OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY
IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS FROM THE POINT OF VIEW
OF LABORATORY MEDICINE**

POKRÝVKOVÁ Ivana, KRAJČOVIČOVÁ Zdenka, MELUŠ Vladimír,
KAŠLÍKOVÁ Katarína

Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín

ABSTRAKT

Chronické rany patria k závažným ochoreniam a postihujú veľkú skupinu ľudí, bez ohľadu na pohlavie. Vyskytujú sa najmä u ľudí vo vyššom veku, u ktorých je proces hojenia rán pomalší. Predstavujú psychologickú, biologickú a sociálnu záťaž pre pacienta a zároveň aj ekonomickú záťaž na systém zdravotnej starostlivosti. Vo veľkej miere končia amputáciami, najmä dolných končatín. Chronické rany zväčša podliehajú hypoxii, čím sa zvyšuje aj riziko infekcie, ktorá rovnako ako hypoxia vedie k spomaleniu procesu hojenia rany. Navyše infekcia môže viesť k vzniku septického stavu a následnej smrti pacienta. Z týchto dôvodov je liečba chronických rán veľmi dôležitá. V súčasnej liečbe chronických rán sa využívajú najmä moderné krycie prostriedky, kompresné obvazy, farmakoterapia a debridement. Pri ranách, ktoré sú infikované, sa využívajú lokálne antiseptiká. Ako aditívna terapia sa využíva hyperbarická oxygenoterapia. Predkladaná prehľadová práca je zameraná na súhrn poznatkov o vplyve hyperbarickej oxygenoterapie na liečbu chronických rán z pohľadu laboratórnej medicíny.

Kľúčové slová: Hyperbarická oxygenoterapia. Chronická rana. Laboratórna medicína.

ABSTRACT

Chronic wounds belong to serious illnesses and affect a large group of people, regardless of gender. They occur mainly in older people whose healing process of wounds is slower. They represent the psychological, biological and social burden for the patient as well as the economic burden on the health care system. They largely result with amputations, especially lower limbs. Chronic wounds mostly subject to hypoxia, which increases the risk of infection, which, like hypoxia, leads to a slowing of the wound-healing process. In addition, infection can lead to a septic condition and subsequent to the death of the patient. For these reasons, the treatment of chronic wounds is very important. In the present treatment of chronic wounds they are used mainly modern cover means, compression bandages, drug therapy and debridement are used. In wounds that are infected, local antiseptics. As an additive therapy, hyperbaric oxygen therapy is used. The presented review was focused on a summary of the knowledge of the influence of hyperbaric oxygen therapy on the treatment of chronic wounds from the point of view of laboratory medicine.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy. Chronic wound. Laboratory medicine.

ÚVOD

Chronické nehojace sa rany predstavujú značnú ekonomickú záťaž na systém zdravotnej starostlivosti a významné zhoršenie kvality života pacientov s chronickými ranami, ktoré sú spojené s biologickou, psychologickou a sociálnou záťažou (Ruilong et al., 2016; Flegg et al., 2009). Často predchádzajú závažným situáciám, ako sú amputácie alebo dokonca predčasné úmrtia. Výskyt chronických rán je častejší u starších ľudí, u ktorých dochádza k spomaleniu hojenia rán, ktoré je spojené o.i. i s vekom (Gosain et al., 2004 ; Gould et al., 2015). Stúpanie incidencie chronických rán je výsledkom starnutia populácie a vyššej prevalencie rizikových faktorov aterosklerotickej oklúzie, ako sú fajčenie, obezita, diabetes mellitus, ako aj zvýšený výskyt kardiovaskulárnych ochorení (Halter et al., 2014; Järbrink et al., 2017; Agale, 2013).

Podľa posledných dostupných údajov Sociologického ústavu Slovenskej akadémie vied z roku 2012, stredný odhad počtu pacientov s chronickými ranami na Slovensku je 1% dospeljej populácie, čo predstavuje 45 692 ľudí postihnutých chronickými ranami najmä dolných končatín. Náklady štandardnej liečby pacientov s chronickými ranami za jeden rok, ktoré zahŕňajú náklady na hospitalizáciu, náklady na ošetrovateľskú starostlivosť a obvazový materiál, odhadla slovenská analýza pre účely kategorizácie zdravotnej pomôcky na 3500 €. Ak na základe zahraničných štúdií počítame s 2%-ným podielom výdavkov slovenského zdravotníctva, v roku 2011 to predstavovalo v Slovenskej republike náklady na chronické rany dolných končatín 27 525 200 €. Pri 2%-nom podiele výdavkov a odhadovanom počte pacientov 22 846, ktorí podstupujú liečbu (približne polovica všetkých ľudí postihnutých chronickými ranami), priemerné ročné náklady na pacienta vychádzajú 1 204,82 €. Tieto náklady rastú lineárne v závislosti od dĺžky celkového trvania liečby. Liečba polymorbidných

pacientov je výrazne drahšia ako u pacientov bez pridružených ochorení (SÚ SAV, 2012).

Chronické rany

Na základe etiológie rozdeľujeme chronické rany do 4 kategórií, a to na diabetické vredy, dekubity, žilové vredy a vredy spojené s arteriálnou insuficienciou (Robson, 2006). Žilová insuficiencia (Navrátilová, 2015) je najčastejšou príčinou vredov dolných končatín a predstavuje takmer 80% všetkých prípadov. Primárnymi rizikovými faktormi sú vyšší vek, obezita, hlboká žilová trombóza alebo zápal žíl (Agale, 2013). Chronické žilové vredy môžu byť spôsobené superficiálnym alebo hlbokým žilovým refluxom, ktorý vzniká primárne valvulárnou nedostatočnosťou alebo sekundárne z dôvodu žilovej trombózy. Avšak množstvo informácií o epidemiológii a etiológii tohto ochorenia zostáva neznáme alebo neisté (Bradbury, 2010). Podľa dostupných literárnych zdrojov ochorenie postihuje prevažne ženy, čo je spôsobené vplyvom estrogénov pri jeho rozvoji. Asi 10 – 15% pacientov s chronickým venóznym ochorením trpí pokročilými klinickými znakmi a z toho asi 1 – 3% chronickým *ulcusom cruris* (Bojdová, 2011). Dôvodom vzniku arteriálnych vredov je spomalenie arteriálneho krvného toku a následné prekrvenie tkanív. Arteriálna oklúzia spôsobená akoukoľvek príčinou vedie k ischémií kože a podkožných tkanív, čo môže viesť k ulcerácií. Zníženie prívodu krvi spôsobuje odumieranie tkaniva v oblasti poškodenej artérie. Vývoj vredu je často rýchly s hlbokým poškodením tkaniva. Diabetické vredy dolných končatín postihujú približne 15% všetkých diabetikov počas ich života (Cheng et al., 2011) a u 15 – 20% z týchto pacientov je potrebná amputácia (Pendse, 2010; Yuanyuan et al., 20017). U diabetických pacientov je vyššie riziko arteriálnych ochorení a neuropatie, preto sa vredy môžu vyvinúť z oboch týchto príčin (Adeyi et al., 2009). Hlavnými príčinami vzniku diabetických vredov sú periférna neuropatia a ischémia z dôvodu ochorenia periférnych ciev. Ďalšími faktormi sú trauma, deformácia, tvorba mozol'ov a edém (Pendse, 2010; Clayton et al., 2009). Dekubity sú spôsobené predovšetkým tlakom. Takmer 70% dekubitov postihuje geriatrickú populáciu. Môžu byť hlavným zdrojom infekcie a tým viesť ku komplikáciám, akými sú sepsa, osteomyelitída a dokonca aj smrť (Kahle et al., 2011).

Medzi potenciálne determinanty amputácií patrí rozsah rany, stupeň ischémie a/alebo perfúzie a prítomnosť, resp. rozsah infekcie chronickej rany (Mills et al., 2014). Infekcia vedie k tvorbe endotoxínov, ktorých účinkom dochádza k poškodeniu tkaniva. Takisto má za následok vznik ischémie, pričom dochádza k bunkovému poškodeniu alebo odumretiu bunky, t.j. k nekróze tkaniva. To môže viesť k indukcii nekrózy aj iných okolitých buniek a následnému vzniku zápalovej reakcie. Riziko amputácií zvyšuje aj gangréna. Baktérie podieľajúce sa na vzniku gangrény sa šíria do okolitých tkanív a produkujú toxíny, čo môže viesť k sepe, ktorej dôsledkom môže byť smrť (Horáčková et al., 2007; Löndahl et al., 2010; Mills et al., 2014).

Chronické rany sa vyznačujú nedostatočným krvným zásobením, ktoré je taktiež jednou z príčin vzniku ischemického tkaniva, a teda predpokladom na amputáciu končatiny s chronickou ranou. Navyše po veľkej amputácii majú pacienti zvýšené riziko amputácie na kontralaterálnej nohe (Shishehbor et al., 2016). Hlavnou príčinou takmer 85% všetkých amputácií sú diabetické vredy dolných končatín (Pendse, 2010).

Liečba chronických rán

Nakoľko je liečba chronických rán spojená so stúpajúci ekonomickými nákladmi, je potrebné, aby bola efektívna, mala komplexný charakter, avšak so selektívnym prístupom k jednotlivým typom rán na základe diagnostikovanej etiológie (Pospíšilová, 2010). Správna diagnostika je nevyhnutná na zabránenie aplikovania nevhodnej liečby, ktorá môže oddialiť hojenie rán, spôsobiť zhoršenie rany alebo poškodiť pacienta (Agale, 2013).

Farmakoterapia sa v terapii chronických rán využíva predovšetkým na tlmenie zápalu, redukciu edému, ovplyvnenie reologických vlastností krvi tým, že tlmí agregabilitu trombocytov a erytrocytov, za účelom zníženia viskozity krvi, zabráneniu mikrotrombotizácii a pod. Ďalšou zo zložiek terapie žilových ulcerácií je fyzikálna liečba vonkajšou kompresiou, a to kompresnými ovínadlami, ktoré napomáhajú k redukcii edému a zlepšujú obeh krvi v postihnutej oblasti. Pacienti, u ktorých je táto liečba kontraindikovaná môžu využiť prístroje so striedavými fázami pretlaku a podtlaku. Ako prídavná terapia sa pri liečbe chronických rán využíva napr. aj biostimulačná lampa, biostimulačný laser alebo hyperbarická oxygenoterapia (HBOT) (Pospíšilová, 2010; Heizerová, 2013; Omar et al., 2004).

Hyperbarická oxygenoterapia

HBOT je liečebná metóda, pri ktorej pacient inhaluje 100%-ný medicínsky kyslík pri tlaku vyššom, ako je atmosférický, t.j. pri tlaku vyššom ako 1 ATA (101,325 kPa / 760 torr / 760 mmHg). Terapia sa uskutočňuje v špeciálne upravenej hyperbarickej komore. Takéto podmienky vedú k zvýšeniu koncentrácie kyslíka v krvi a aj v ostatných telesných tekutinách (napr. lymfa, mozgovomiechový mok). Pri vyššom tlaku kyslík prestupuje hlbšie do ischemických tkanív ako za normobarických podmienok (Jain, 2009; Krajčovičová et al., 2014).

HBOT ako aditívna terapia má veľa priaznivých účinkov na ľudský organizmus a má dôležitú úlohu pri liečbe chronických rán. Drvivá väčšina klinických štúdií ukázala, že HBOT spolu s konvenčnou liečbou má za následok zníženie úmrtnosti (Escobar et al., 2005), skrátenie dĺžky hospitalizácie (Cianci et al., 2013), znížený počet operácií (Cianci et al., 1990), resp. amputácií (Escobar et al., 2005) a znížené náklady na zdravotnú starostlivosť (Abidia et al., 2003). Závisí to však od mnohých faktorov, medzi ktoré patria napr. typ ochorenia spôsobujúceho ulcerácie, dĺžka trvania chronickej rany, rozsah chronickej rany, pridružené ochorenia a vek pacienta (Kaur et al., 2012; Cianci et al., 2013).

Pozitívne účinky HBOT pramenia z benefitu zvýšenia tlaku kyslíka v tkanivách a v mieste rany a zahŕňajú o.i. zmenu ischemického účinku, redukcii edému, moduláciu produkcie oxidu dusnatého, modifikáciu účinku rastových faktorov a cytokínov, podporu proliferácie buniek, zrýchlenie ukladania kolagénu, stimuláciu tvorby kapilár, urýchlenie oxidatívneho mikrobiálneho usmrcovania, interferenciu s bakteriálnou proliferáciou, moduláciu odpovede imunitného systému a zníženie tvorby kyslíkových radikálov, čím sa zníži ischemicko-reperfúzne poškodenie (Thackham et al., 2008). HBOT potláča hypoxiu tým, že zvyšuje množstvo kyslíka rozpusteného v plazme a takisto aj zvyšuje parciálny tlak kyslíka (pO_2) v tkanivovom moku. Takýmto spôsobom sa zvyšuje kumulatívne množstvo kyslíka dostupného tkanivám, t.j. privedie sa dostatočné množstvo kyslíka potrebné na splnenie zvýšeného dopytu po kyslíku nedostatočne prekrvených tkanív (Svehlík et al., 2007). Prísun kyslíka do hypoxického tkaniva sa počas HBOT zvýši približne 16-krát. Zvýšenie pO_2 má mnohé následné biologické účinky, akými sú angiogenéza, hojenie

rán i zvýšená imunitná odpoveď organizmu (Leach et al., 1993).

Výsledky vybraných vedeckých štúdií so zameraním na mieru zahojenia rany

Hammarlund a Sundber (1994) zhodnotili efekt HBOT na liečbu chronických rán u 16 inak zdravých pacientov, ktorí mali nediabetické, chronické vredy predkolenia so žiadnym veľkým ochorením ciev. Pacienti boli rozdelení podľa veku a potom náhodne rozdelení do dvoch skupín dýchajúcich buď vzduch alebo kyslík pri pracovnom tlaku 2,5 ATA, počas 90 minút, 5 dní v týždni, v počte 30 expozícií. Priemerné zmenšenie plôch rany v druhom týždni v skupine dýchajúcej kyslík bolo 6%, vo štvrtom týždni 22% a v šiestom týždni 35,7%. V skupine, ktorá dýchala vzduch to bolo v druhom týždni 2,8%, vo štvrtom týždni 3,7% a v šiestom týždni 2,7%. Tieto dáta s prihliadnutím na obmedzený počet jedincov v súbore naznačujú, že hyperbarický kyslík môže byť použitý ako hodnotný doplnok konvenčnej liečby nediabetických chronických rán.

Úlohou štúdie, ktorú uskutočnili Löndahl so spol. (2010) bolo vyhodnotenie účinku HBOT v manažmente chronických diabetických vredov nôh. Liečba sa uskutočnila vo viacmiestnej hyperbarickej komore, dĺžka jednej expozície bola 95 minút, 5 dní v týždni, po dobu 8 týždňov (40 expozícií), pri pracovnom tlaku 2,5 ATA. Pacienti s diabetickými vredmi so závažnosťou 2, 3 a 4 podľa Wagnerovej stupnice boli náhodne rozdelených do 2 skupín. Skupina liečená HBOT a placebo skupina liečená hyperbarickým vzduchom. V analýze zameranej na liečbu bolo úplné zahojenie vredu dosiahnuté u 37 pacientov, v HBOT skupine 25/48 (52%) a v placebo skupine 12/42 (29%). V analýze pacientov, ktorí dokončili viac ako 35 expozícií došlo k hojeniu vredu v HBOT skupine u 23/38 (61%) a v placebo skupine 10/37 (27%). Štúdia ukázala, že HBOT ako prídavná liečba uľahčuje hojenie vredov na nohách u vybraných diabetických pacientov.

Kaur a spol. (2012) vykonali štúdiu u 30 pacientov s nehojacim sa vredom. Pacienti boli náhodne rozdelení do 2 skupín, skupina liečená HBOT aj konvenčnou liečbou (HT) a skupina liečená iba konvenčne (CT). Dĺžka liečby oboch skupín bola 30 dní. V HT skupine došlo k redukcii oblasti rany o 59%, v CT skupine naopak nárast o 26%. Desať pacientov v HT skupine vykazovalo zlepšenie hoje-

nia rany oproti piatim pacientom v CT skupine. Úplné uzdravenie bolo pozorované u 3 pacientov v HT skupine, pričom v CT skupine nebol úplne vyliečený žiaden pacient. Chirurgické odstránenie nekrotického tkaniva bolo nutné u 6 pacientov v HT a u 10 pacientov v CT skupine, a amputácia bola potrebná u 1 pacienta v HT oproti 5 pacientom v CT skupine.

Poznatky z HBOT u chronických rán z pohľadu laboratórnej diagnostiky

Existuje mnoho faktorov okrem molekulového kyslíka, ktoré ovplyvňujú hojenie rán, vrátane oxidantov, laktátu a hypoxiou indukovaného faktora (HIF). Počas fagocytózy v exsudatívnej fáze hojenia rany, fagocytujúce bunky, ako sú makrofágy a neutrofilové, spotrebúvajú väčšie množstvo kyslíka. To sa bežne označuje ako „oxidačné vzplanutie“ a táto spotreba vedie k premene kyslíka na oxidačné formy ako sú superoxid (O_2^-) a peroxid vodíka (H_2O_2) a k následnému usmrteniu fagocytovaných baktérií, čím sa zlepšuje proces fagocytózy. Okrem toho, samotný hyperbarický kyslík je baktericídny, pre niektoré anaeróbne baktérie vrátane *Clostridium perfringens* a bakteriostatický, pre niektoré druhy *Escherichia* a *Pseudomonas*. Potláča tiež produkciu alfa toxínu baktérie *Clostridium perfringens* (Hájek et al., 2011; Tibbles et al., 1996). Oxidanty, ktoré vznikajú pri „oxidačnom vzplanutí“, môžu napomáhať hojeniu rán aj reguláciou migrácie a proliferácie fibroblastov. Oxid dusnatý (NO) je plynný voľný radikál, ktorý má kľúčovú úlohu pri regulácii mikrocirkulácie a endoteliálnych buniek. NO spôsobuje vazodilatáciu a je dôležitým regulátorom hojenia ložiska rany a kritickým mediátorom angiogenézy (Boykin, 2002). Laktát je produkovaný prostredníctvom fibroblastov a je vedľajším produktom „oxidačného vzplanutia“. Produkcia vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (z angl. vascular endothelial growth factor; VEGF) (Zachary, 1998; Ferrara et al., 2001) a kolagénu je vyvolaná laktátom. Je zaujímavé, že koncentrácie laktátu sú podobné pri nízkych aj vysokých koncentráciách kyslíka. V skutočnosti laktát vyvoláva biochemický dojem hypoxie, podnecuje niekoľko signálov, ktoré aktivujú rastové faktory, zatiaľ čo prítomnosť kyslíka umožňuje endoteliálnym bunkám a fibroblastom syntetizovať kolagén a tvoriť jeho zásoby (Thackham et al., 2008; Trabold et al., 2003).

Almzaiel so spol. (2013) uskutočnili štúdiu, ktorej cieľom bolo využitie HL-60 buniek, odliš-

ných prostredníctvom all-trans retinovej kyseliny (ATRA) na testovanie hypotézy, podľa ktorej by HBOT indukované zvýšenie antimikrobiálnej aktivity mohlo viesť k zvýšeniu apoptózy, a tým prispievať ku clearance neutrofilov z chronických rán. Bunky HL-60 vykazujú fagocytárnu aktivitu a schopnosť reagovať na chemotaktické podnety, ATRA indukuje diferenciáciu buniek, a tým inhibuje proliferáciu niektorých transformovaných hematopoetických buniek. ATRA diferencované HL-60 bunky (model neutrofilov *in vitro*) boli použité na testovanie účinkov v podmienkach normoxie, hypoxie (5%-ný O_2), hyperoxie (95%-ný O_2), hyperbarickej normoxie (8,8%-ný O_2 pri pracovnom tlaku 2,4 ATA) a HBOT (97,9%-ný O_2 pri pracovnom tlaku 2,4 ATA) na antimikrobiálnu funkciu a apoptózu. Výsledkom bolo zistenie, že jediná expozícia HBOT po dobu 90 minút spôsobila zvýšenie aktivity respiračného vzplanutia buniek podobných neutrofilom. Takisto bola zvýšená aj frekvencia fagocytózy baktérie *Staphylococcus aureus*. HBOT mala aj proapoptický účinok. Z týchto zistení sa zdá, že hyperoxia a tlak napomáhajú prostredníctvom HBOT k zvýšeniu antimikrobiálnej aktivity a apoptóze. Tieto údaje prispievajú k vysvetleniu účinnosti HBOT v liečbe chronických rán.

Dôležitá úloha kyslíka pri hojení rán je aj pri tvorbe ROS. Takmer všetky bunky v spojení s ranami obsahujú špeciálne enzýmy, ktoré napomáhajú pri tvorbe ROS z kyslíka (vrátane voľných radikálov a H_2O_2). Porucha týchto enzýmov je spojená s poruchou hojenia. Pri nízkom pO_2 v rane sa predpokladá zníženie funkcie týchto enzýmov. Pri nízkych koncentráciách slúžia ROS tvorené v bunkách na podporu hojenia rán. Mnohé rastové faktory vyžadujú ROS na svoju funkciu. Počas HBOT dochádza k zvýšeniu pO_2 v ranách, a tým sa zvyšuje funkcia enzýmov potrebných na tvorbu ROS. Tieto zistenia sú ďalším argumentom pre využitie HBOT ako účinného doplnku pri liečbe chronických rán (Gordillo et al., 2003).

Výsledky vybraných vedeckých štúdií so zameraním sa na meranie pO_2

Cievne vyšetrenie a oxymetria sú primárne používané pri posúdení stupňa amputácie a na odhadnutie potenciálu zahojenia. Meranie transkutánneho kyslíka (z angl. transcutaneous oxygen measurements; TCOM) získalo význam ako predikčný nástroj pre určenie potenciálnych kandidátov na

liečbu HBOT, na identifikáciu prítomnosti hypoxie v poranenom tkanive a na zhodnotenie jej stupňa v ischemickom tkanive. Môže sa použiť na predvídanie reakcie metabolizmu respondentov na hyperoxiu a v niektorých prípadoch aj na určenie časového intervalu ukončenia HBOT (Sheffield, 1998). Hypoxia je definovaná tlakovým rozmedzím transkutánneho pO_2 v intervale 10 – 40 mmHg. Transkutánný pO_2 sa zvyšuje so zvyšujúcim sa parciálnym tlakom vdychovaného kyslíka a je významne zvýšený počas HBOT. Nakoľko pri dýchaní hyperbarického kyslíka je hodnota transkutánneho pO_2 väčšia ako 200 mmHg, je tento parameter najlepšie rozhodovacie kritérium úspechu a neúspechu procesu hojenia, so spoľahlivosťou na úrovni 74% (Smart et al., 2006; Fife et al., 2002).

V štúdií Grolman a spol. (2001) autori hodnotili, či by metóda TCOM mohla byť použitá na vzájomné rozlíšenie medzi pacientmi, ktorí by mohli, resp. nemohli mať prospech z HBOT. Autori štúdie vo svojej hypotéze predpokladali, že rozdiely v hodnotách transkutánneho pO_2 nameraného v blízkosti ischemickej lézie u pacientov dýchajúcich vzduch a u pacientov dýchajúcich 100%-ný kyslík pri atmosférickom tlaku môžu byť prediktívne pre liečbu rán prostredníctvom HBOT indikovanej ako aditívna terapia. V uvedenej štúdií podstúpilo HBOT 36 pacientov s kritickou ischemiou končatín a nehojacimi sa vredmi. Posúdenie pred liečbou zahŕňalo získanie hodnôt transkutánneho pO_2 pri dýchaní vzduchu a 100%-ného kyslíka z blízkosti otvorenej rany prostredníctvom TCOM. Liečba HBOT bola aplikovaná pri 2,0 až 2,5 ATA, kým nedošlo k zhojeniu rany alebo bola potvrdená nezvratná porucha hojenia. Všetci pacienti podstupujúci HBOT mali bazálnu hodnotu TCOM < 40 mmHg. U 27 pacientov s inhaláciou kyslíka v počiatočnom hodnotení došlo k zvýšeniu hodnôt TCOM o > 10 mmHg. Z týchto pacientov u 19-tich (70%) sa vyliečili vtedy prostredníctvom HBOT. Naopak u 9-tich pacientov boli hodnoty TCOM zvýšené o < 10 mmHg a iba jeden z týchto pacientov (11%) sa v konečnom dôsledku vyliečil ($p < 0,01$). Autori záverom konštatovali, že HBOT môže byť prospešná pre pacientov, u ktorých pri dýchaní 100%-ného kyslíka nastane zvýšenie transkutánneho pO_2 o 10 mmHg a viac. Zvýšenie transkutánneho pO_2 o menej ako 10 mmHg značí pravdepodobný neúspech liečby HBOT.

Cieľom štúdie autorov Kalani a spol. (2002) bolo skúmať dlhodobý účinok HBOT pri liečbe

diabetických vredov na nohách. Všetci pacienti ($n = 38$) boli hodnotení meraním transkutánneho pO_2 , periférneho krvného tlaku a hemoglobínu (HbA). Sedemnást' pacientov podstúpilo HBOT (40 – 60 expozícií; 2,5 ATA), zatiaľ čo 21 pacientov podstúpilo konvenčnú liečbu. Počiatočné hodnoty všetkých sledovaných parametrov boli v oboch skupinách podobné. Všetci pacienti mali bazálne hodnoty transkutánneho pO_2 menšie ako 40 mmHg, ktoré sa vdychovaním 100% kyslíka zvýšili na viac ako 100 mmHg, alebo aspoň na trojnásobok základnej hodnoty. Doba sledovania bola 3 roky. Výsledky štúdie ukázali, že počas sledovaných rokov došlo u 76% pacientov liečených HBOT k úplnému zahojeniu vradu. U pacientov podstupujúcich konvenčnú liečbu to bolo 48%. Sedem pacientov liečených konvenčne podstúpilo amputáciu v porovnaní s dvomi v skupine liečenej HBOT. Autori záverom konštatovali, že pri dlhodobom sledovaní dochádza účinkom HBOT k urýchleniu hojenia rán, znižuje sa potreba amputácií a zvyšuje sa počet rán, ktoré sú úplne zahojené.

Efrati a spol. (2007) uskutočnili štúdiu, ktorej cieľom bolo zhodnotiť efekt HBOT na nehojace sa vaskulárne vtedy. Štúdia zahŕňala 35 pacientov, ktorých stav sa po imunosupresívnej liečbe nezlepšil. Bazálne okysličenie tkanív vredov bolo hodnotené pri dýchaní vzduchu (21%-ný O_2), pri dýchaní 100%-ného kyslíka pri 1,0 ATA a pri dýchaní 100%-ného kyslíka pri 2,0 ATA, dĺžke trvania terapie 4 týždne, dĺžka trvania 1 expozície 90 min., 5-krát za týždeň. Hodnota priemerného východiskového okysličenia tkanív v oblasti vradu bola 23 +/- 18 mmHg pri dýchaní vzduchu, pri dýchaní 100%-ného kyslíka pri 1,0 ATA sa zvýšila na 104 +/- 89 mmHg a následne pri dýchaní 100%-ného kyslíka pri 2,0 ATA sa ďalej zvýšila na 443 +/- 223,5 mmHg. Na konci liečby HBOT 28 pacientov (80%) vykazovalo kompletne uzdravenie, 4 pacienti (11,4%) mali čiastočné zahojenie a u 3 pacientov (8,6%) nenastalo žiadne zlepšenie.

Korhonen (2000) uskutočnil štúdiu, ktorej cieľom bolo zistiť účinnosť HBOT pri nekrotizujúcej fasciitíde. U 6 pacientov s nekrotizujúcou fasciitídou a u 3 zdravých dobrovoľníkov boli priamo merané pO_2 a pCO_2 zo subkutánneho tkaniva a arteriálnej krvi za normobarických podmienok a počas expozície hyperbarickému kyslíku pri pracovnom tlaku 2,5 ATA. Merania sa uskutočnili v zdravom tkanive a v blízkosti infikovanej oblasti. Počas HBOT došlo k niekoľkonásobnému zvýšeniu sub-

kutánneho tlaku kyslíka, za súčasného zvýšenia $p\text{CO}_2$, ako v zdravom, tak aj v infikovanom tkanive. Pri skúmaní hodnôt subkutánneho $p\text{O}_2$ nameraného u pacientov s nekrotizujúcou fasciitídou bola hodnota $p\text{O}_2$ celkovo vyššia v infikovanej oblasti, ako v zdravom tkanive. Vo všeobecnosti HBOT viedla k významnému zvýšeniu okysličenia tkanív v zdravom tkanive aj v oblasti infikovaného tkaniva.

ZÁVER

Výsledky doteraz publikovaných štúdií poukazujú na priaznivý vplyv HBOT na hojenie chronických rán, čím sa znižuje riziko amputácií. Zo štúdií zameriavajúcich sa na rany podliehajúce infekciám vyplýva pozitívny efekt HBOT na minimalizáciu až elimináciu infekcie, čiže zvýšenie antimikrobiálnej aktivity. Hyperoxygénácia tkaniva tiež môže byť významným činiteľom v prevencii šírenia infekcie. Štúdie zamerané na meranie $p\text{O}_2$, ktorý má význam pri posúdení stupňa ischémie, rozsahu amputácie a zhodnotenie účinku terapie, potvrdili, že HBOT významne zvyšuje hodnoty $p\text{O}_2$ v postihnutom tkanive. Hodnoty transkutánneho $p\text{O}_2$ môžu byť použité aj ako prediktor odpovede na HBOT a môžu pozitívne korelovať s rozsahom i rýchlosťou hojenia rán. Zníženie $p\text{O}_2$ pod 40 mmHg indikuje hypoxiu, jeho zvýšenie prostredníctvom HBOT zlepšuje a urýchľuje proces hojenia rany. Vzhľadom na obmedzené množstvo doteraz publikovaných vedeckých štúdií zaoberajúcich sa molekulárnymi mechanizmami vplyvu HBOT na liečbu chronických rán je však rozsah znalostí o tejto oblasti stále neuspokojivý.

Pod'akovanie

Tento príspevok vyšiel s podporou projektu „Dobudovanie technickej infraštruktúry pre rozvoj vedy a výskumu na Trenčianskej univerzite Alexandra Dubčeka prostredníctvom hyperbarickej oxygenoterapie“ ITMS kód 26210120019 Operačného programu Výskum a vývoj.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

ABIDIA, A. – LADEN, G. – KUHAN, G. – et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: A double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003; 25 (6): 513-518.

ADEYI, A. – MUZERENGI, S. – GUPTA, I. Leg ulcers in older people: a review of management. *BJMP*. 2009; 2 (3): 21-28.

AGALE, S.V. Chronic Leg Ulcers: Epidemiology, Aetiopathogenesis, and Management. *Ulcers*. 2013; 2013: 1-9.

ALMZAIEL, A.J. – BILLINGTON, R. – SMERDON, G. – et al. Effects of hyperbaric oxygen treatment on antimicrobial function and apoptosis of differentiated HL-60 (neutrophil-like) cells. *Life Sci*. 2013; 93 (2-3): 125-131.

BOJDOVÁ, E. Chronické venózne ochorenie – klinická diagnostika a vyšetrenie. *Vask Med*. 2011; 3 (4): 144-147.

BOYKIN, J.V. How hyperbaric oxygen helps heal chronic wounds. *Nursing*. 2002; 32 (6): 24.

BRADBURY, A.W. Epidemiology and aetiology of C4 – 6 disease. *Phlebology*. 2010; 25 (1): 2-8.

CIANCI, P. – SLADE, J.B.Jr. – SATO, R.M. – et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of thermal burns. *Undersea Hyperb Med*. 2013; 40 (1): 89- 108.

CIANCI, P. – WILLIAMS, C. – LUEDERS, H. – et al. Adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of thermal burns. An economic analysis. *J Burn Care Rehabil*. 1990; 11 (2): 140-143.

CLAYTON, W. – ELASY, T.A. A review of the pathophysiology, classification, and the treatment of foot ulcers in diabetic patients. *Clinical Diabetes*. 2009; 27 (2): 52-58.

EFRATI, S. – BERGAN, J. – FISHLEV, G. – et al. Hyperbaric oxygen therapy for nonhealing vasculitic ulcers. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32 (1): 12-7.

ESCOBAR, S.J.Jr. – SLADE, J.B. – HUNT, T.K. – et al. Adjuvant Hyperbaric oxygen therapy (HBO2) for treatment of necrotizing fasciitis reduces mortality and amputation rate. *Undersea Hyperb Med*. 2005; 32 (6): 437-443.

FERRARA, N. – GERBER, H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta haematol*. 2001; 106 (4): 148-156.

FIFE, C.E. – BUYUKCAKIR, C. – OTTO, G.H. – et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients. *Wound Repair Regen*. 2002; 10 (4): 198-207.

FLEGG, J.A. – MCELWAIN, D.L.S. – BYRNE, H.M. – et al. A Three Species Model to Simulate Application of Hyperbaric Oxygen Therapy to Chronic Wounds. *PLoS Computational Biology*. 2009; 5 (7): 1-12.

- GORDILLO, G.M. – SEN, C.K. Revisiting the essential role of oxygen in wound healing. *Am J Surg.* 2003; 186 (3): 259.
- GOSAIN, A. – DIPIETRO, L.A. Aging and wound healing. *World J Surg.* 2004; 28 (3): 321-326.
- GOULD, L. – ABADIR, P. – BREM, H. – et al. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63 (3): 427-438.
- GROLMAN, R.E. – WILKERSON, D.K. – TAYLOR, J. – et al. 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): 1072-1079.
- HÁJEK, M. – KOLIBA, M. Hyperbarická oxynoterapie v léčbě syndromu diabetické nohy. *Interní med.* 2011; 13 (6): 250-254.
- HALTER, J.B. – MUSI, N. – MCFARLAND HORNE, F. – et al. Diabetes and Cardiovascular Disease in Older Adults: Current Status and Future Directions. *Diabetes.* 2014; 63 (8): 2578-2589.
- HAMMARLUND, C. – SUNDBERG, T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 93 (4): 829-833.
- HEIZEROVÁ, M. Vredy predkolenia z pohľadu dermatológa. *Via pract.* 2013; 10 (3-4): 137-140.
- HORÁČKOVÁ, J. – KUSALOVÁ, M. – SOBOTKA, L. – et al. Infekce diabetické rány. *Med Pro Praxi.* 2007; 4 (7-8): 298-300.
- CHENG, C.F. – SAHU, D. – TSEN, F. – et al. A fragment of secreted Hsp90 α carries properties that enable it to accelerate effectively both acute and diabetic wound healing in mice. *J Clin Invest.* 2011; 121 (11): 4348-4361.
- JAIN, K.K. Textbook of hyperbaric medicine, Hogrefe and Huber Publishers, Göttingen 2009, 578 s.: 10 - 84, ISBN 978-0-88937-361-7.
- JÄRBRINK, K. – NI, G. – SÖNNERGRÉN, H. – et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Systematic Reviews.* 2017; 6: 1-7.
- KAHLE, B. – HERMANN, H.J. – GALLENKEMPER, G. Evidence-based treatment of chronic leg ulcers. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2011; 108 (14): 231-237.
- KALANI, M. – JRNESKOG, G. – NADERI, N. – et al. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications.* 2002; 16 (2): 153-158.
- KAUR, S. – PAWAR, M. – BANERJEE, N. – et al. Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic non-healing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012; 28 (1): 70-75.
- KORHONEN, K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections with a special reference to the effects on tissue gas tension. *Ann Chir Gynaecol Suppl.* 2000; (214): 7-36.
- KRAJČOVIČOVÁ, Z. – MELUŠ, V. Proposed mechanism of action of selected antioxidant defences induced by hyperbaric oxygen therapy, *University review.* 2014; 8 (1-2): 2-8.
- LEACH, R.M. – REES, P.J. – WILMSHURST, P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ.* 1993; 1140-1143.
- LÖNDAHL, M. – KATZMAN, P. – NILSSON, A. – et al. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33 (5): 998-1003.
- MILLS, J.L.Sr. – CONTE, M.S. – ARMSTRONG, D.G. – et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Treated Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* 2014; 59 (1): 220–234.
- NAVRÁTILOVÁ, Z. Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin. *Dermatol Praxi.* 2015; 9 (4): 157-161.
- OMAR, A.A. – MAVOR, A.I.D. – JONES, A.M. – et al. Treatment of Venous Leg Ulcers with Dermagraf®. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 27 (6): 666-672.
- PENDSE, S.P. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2010; 28 (5): 519-526.
- POSPÍŠILOVÁ, A. Přístupy k léčbě chronických ran. *Medicina pro praxi.* 2010; 12-24.
- ROBSON, M.C. – BARBUL, A. Guidelines for the best care of chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2006; 14 (6): 647-648.
- RUILONG, Z. – LIANG, H. – CLARKE, E. – et al. Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci.* 2016; 17 (12): 2085.
- SHEFFIELF, P.J. Measuring tissue oxygen tension: a review. *Undersea Hyperb Med.* 1998; 25 (3): 179-188.

- SHISHEHBOR, M.H. – WHITE, C.J. – GRAY, B.H. – et al. Critical Limb Ischemia: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (18): 2002-2015.
- SMART, D.R. – BENNETT, M.H. – MITCHELL, S.J. Transcutaneous oximetry, problem wounds and hyperbaric oxygen therapy. *Diving Hyperb Med*. 2006; 36 (2): 72-86.
- SOCIOLOGICKÝ ÚSTAV SAV. Socioekonomická analýza bioterapeutických metód. Odborná štúdia k projektu OPVV 26240220030 „Výskum a vývoj nových bioterapeutických metód a ich využitie pri liečbe niektorých závažných ochorení“, Bratislava, 2012, 147 s.: 35-55.
- SVEHLÍK, J.Jr, - ZÁBAVNÍKOVÁ, M. – GUZANIN, S. – et al. Hyperbaric oxygen-therapy as a possible means of preventing ischemic changes in skin grafts used for soft tissue defect closure. *Acta Chir Plast*. 2007; 49 (2): 31-35.
- THACKHAM, J.A. – McELWAIN, S.D.L. – LONG, R.J. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. *Wound Repair Regen*. 2008; 16 (3), 321-330.
- TIBBLES, P.M. – EDELSBERG, J.S. Hyperbaric-oxygen Therapy. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1642-1648.
- TRABOLD, O. – WAGNER, S. – WICKE, C. – et al. Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2003; 11 (6): 504-509.
- YUANYUAN, X. – HAILING, Z. – TINGTING, Y. – et al. The Geriatric Nutritional Risk Index Independently Predicts Mortality in Diabetic Foot Ulcers Patients Undergoing Amputations. *J Diabetes Res*. 2017; 1-9.
- ZACHARY, I. Vascular endothelium growth factor. *Nt J Biochem Cell Biol*. 1998; 30 (11): 1169-1174.