

Účinnost hyperbarické oxygenoterapie u obtížně se hojících ulcerací – meta-review

Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in non-healing ulcerations – meta-review

Souhrn

Cíl: Cílem meta-review bylo zjistit, jaké jsou existující vědecké důkazy o účinnosti hyperbarické oxygenoterapie (HBO) u obtížně se hojících ulcerací. Nehojící se rána je obvykle spojena s hypoxií, nedostatečnou perfuzí a nízkou spotřebou kyslíku. Během HBO dochází k hyperoxygenaci – mnohonásobnému zvýšení parciálního tlaku kyslíku v krvi i ve tkáních. Podstatně je zvýšena nabídka a dostupnost kyslíku ve tkáních. **Metodika:** Systematická vyhledávací strategie (systematic review). **Výsledky:** Vyhledáno bylo 10 relevantních systematických review. Z nich nejaktuálnější je publikace z roku 2019, která dokládá efektivitu HBO u diabetických ulcerací. **Závěr:** Z dostupných vědeckých zdrojů bylo ověřeno, že HBO má u hojení diabetických ulcerací pozitivní efekt a má také pozitivní efekt v prevenci amputací u diabetických ulcerací. Nicméně vzhledem k poměrně nízké metodologické kvalitě, nekonzistenci a nepřesnosti jednotlivých primárních studií by podle metodiky GRADE měla být spolehlivost uvedeného výsledku hodnocena jako nízká.

Abstract

Aim: The objective of this meta-review was to investigate effectiveness of hyperbaric oxygen therapy (HBO) in different types of non-healing ulceration. Non-healing ulcerations are usually associated with hypoxia, poor perfusion and low oxygen consumption. It is known during HBO that it leads to hyperoxygenation – multiple increase in oxygen partial pressure in both blood and tissues occurs. The supply and availability of oxygen in the tissues is substantially increased. **Methods:** 10 relevant systematic reviews were retrieved by systematic search strategy. Most recent work of those above mentioned is publication from 2019, which is showing effect of HBO on treatment of pressure ulcers and prevention of amputation regarding pressure ulcers. **Conclusions:** It has been proven from the sources identified in the review that HBO has a beneficial effect on the healing of diabetic ulcerations, and is effective in prevention of amputation regarding diabetic ulcers. However, due to relatively low methodological quality, inconsistency and impression of primary studies, we would assess the certainty of this results as low according to GRADE methodology.

Klíčová slova

hyperbarická oxygenoterapie – hyperoxie – nehojící se ulcerace – diabetická ulcerace – meta-review

Key words

hyperbaric oxygen therapy – hyperoxia – non-healing ulcers – diabetic foot ulcer – meta-review

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. Deklarovat je ovšem nutno určitý intelektuální konflikt zájmů dr. Klugara, prof. Pokorné, dr. Klugarové v souvislosti s afiliací ke Cochrane České republiky, Českému centru Evidence-Based Healthcare: centru excellence Joanna Briggs Institute a GRADE centru Masarykovy Univerzity.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study. Here is only intellectual conflict of interest regarding to affiliation of Dr. Klugar, Prof. Pokorná and Dr. Klugarová to Cochrane Czech Republic, Czech Republic Centre for Evidence-Based Healthcare: The Joanna Briggs Institute Centre of Excellence and Masaryk University GRADE Centre.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Klugar^{1,2}, A. Pokorná¹⁻³,
M. Hájek^{4,5}, J. Klugarová^{1,2}**

¹ České národní centrum Evidence-Based Healthcare a Knowledge Translation (Cochrane České republiky, České CEHBC: JBI centrum excellence, GRADE centrum Masarykovy Univerzity), Institut biostatistiky a analýz, LF MU, Brno

² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

³ Katedra ošetrovatelství a porodní asistence, LF MU, Brno

⁴ Centrum hyperbarické medicíny, Městská nemocnice Ostrava

⁵ Katedra biomedicínských oborů, LF Ostravské univerzity v Ostravě



Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D.
České národní centrum Evidence Based Healthcare a Knowledge Translation (Cochrane České republiky, České CEHBC centrum excellence JBI, GRADE centrum Masarykovy Univerzity),
Institut biostatistiky a analýz, LF MU
Kamenice 753/5, 625 00 Brno
e-mail: klugarova@med.muni.cz

Přijato k recenzi: 28. 6. 2019

Přijato do tisku: 2. 7. 2019

Příprava tohoto článku byla podporována grantem „Klinické doporučené postupy“ CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221.

Úvod

Nehojící se ulcerace definovala na základě jejich etiologie Wound Healing Society na: dekubity, diabetické vředy, žilní vředy a arteriální vředy vznikající na podkladu arteriální nedostatečnosti. V rámci vymezení termínu nehojící se rány hraje klíčovou roli časový faktor, který se pohybuje v rozmezí 4 týdnů až 3 měsíců či ještě déle [1]. Chronická či dle nových doporučení nehojící se rána je obvykle spojena s hypoxií, nedostatečnou perfuzí a nízkou spotřebou kyslíku. Je kolonizována mikroorganismy, dochází k infekci, prohloubení hypoxie a k uzávěru bludného kruhu, kterým je proces inhibice procesu hojení typický. Rány hypoxické se buď nehojí vůbec, nebo pomalu. Hypoxie je na jedné straně silný stimul pro iniciační kroky hojení, např. sekreci angiogenetických faktorů, migraci fibroblastů, indukci syntézy kolagenu. Na druhé straně je však normální hladina kyslíku potřebná k vytvoření kapilární sítě, proliferaci fibroblastů a vytvoření kolagenu. Existují experimentální i klinické studie zkoumající vztah mezi

dostupným kyslíkem a procesem hojení. Hojení ran lze hodnotit jako kyslík-dependentní proces [2–4].

Hyperbarická oxygenoterapie (HBO) disponuje velkým množstvím efektů a vyvolává velké množství interakcí na nejrůznějších buněčných, tkáňových a orgánových úrovních. Během HBO dochází k hyperoxygenaci – mnohonásobnému zvýšení parciálního tlaku kyslíku v krvi i ve tkáních. Podstatně je zvýšena nabídka a dostupnost kyslíku ve tkáních [5].

Bylo prokázáno, že HBO zvyšuje až 8× hladinu autologních vaskulogenních kmenových buněk zvýšením hladiny oxidu dusnatého v kostní dřeni. HBO dále stimuluje růst a diferenciaci kmenových progenitorových buněk, což je efekt zprostředkovaný expresí hypoxií indukovaného faktoru 1 a 2 [6]. Společným důsledkem výše uvedených efektů je snížení zánětlivé reakce, urychlení demarkace a odloučení nekrózy, zklidnění a vyčištění rány, snížení bolestivosti, nastartování živých granulací, zahájení epitelizace, což

vede k postupnému zmenšování velikosti až úplnému zhojení rány. HBO disponuje antiischemickým, antibakteriálním a protizánětlivým efektem a podílí se tak na urychleném hojení problematických ran a defektů [7].

S ohledem na výše uvedené pozitivní účinky HBO jsme se zaměřili na získání aktuálních vědeckých důkazů v oblasti obtížně se hojících ulcerací a účinnosti HBO. Prohledáním databází PROSPERO, Joanna Briggs Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, Cochrane Library a Epistemonikos jsme neidentifikovali žádné meta-review systematických review, publikované do 1. 6. roku 2019, které by bylo uvedeným směrem zaměřeno.

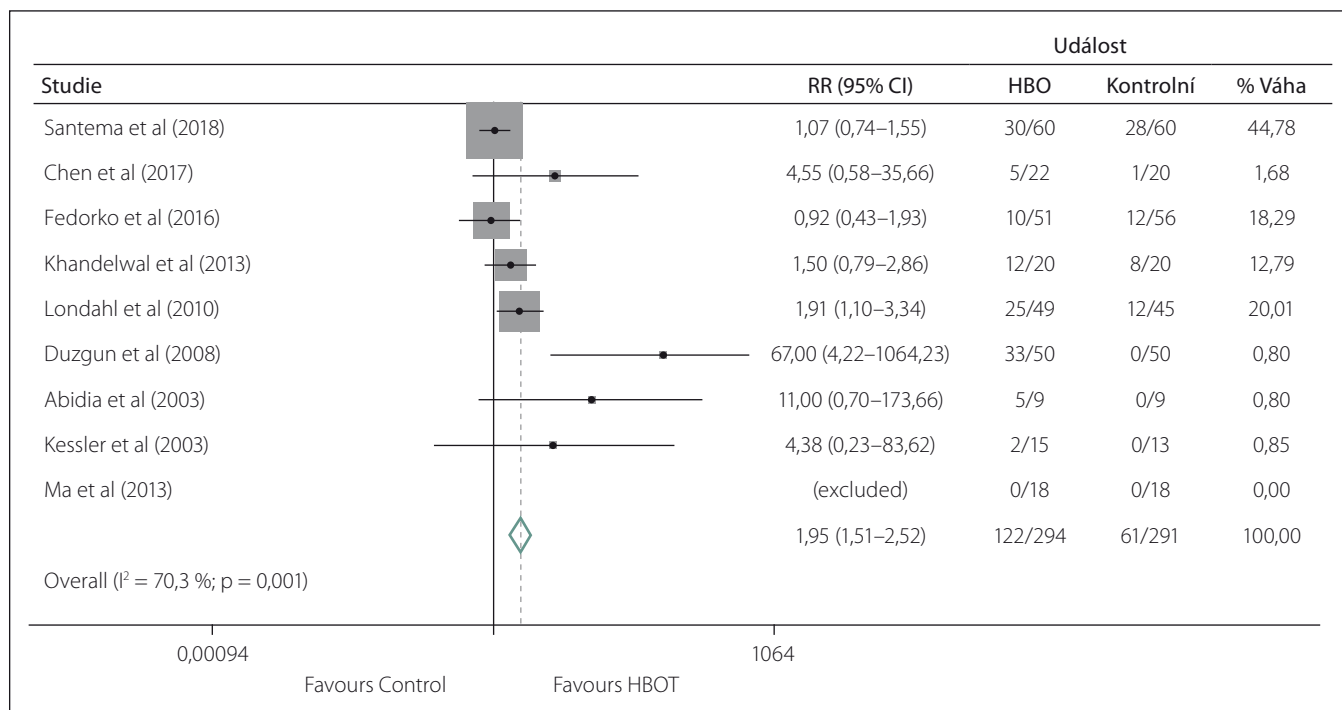
Metodika

Meta-review bylo vytvořeno podle metodiky Joanna Briggs Institute pro umbrella reviews [8].

Cílem meta-review bylo zjistit, jaké jsou existující vědecké důkazy účinnosti HBO u obtížně se hojících ulcerací.

Tab. 1. Přehled relevantních systematických review.

ID	Rok	Autoři	Název systematického review	Název periodika
1	2019	Hitchman LH, Totty JP, Raza A et al	Extracorporeal shockwave therapy for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis	Annals of vascular surgery
2	2019	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	Diabetic medicine
3	2017	Zhao D, Luo S, Xu W et al.	Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy used in patients with diabetic foot: a meta-analysis of randomized clinical trials	Clinical Therapeutics
4	2017	de Smet GH, Kroese LF, Menon AG et al	Oxygen therapies and their effects on wound healing	Wound repair and regeneration
5	2016	Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J et al	Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review	Diabetes/metabolism research and reviews
6	2016	Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G et al	A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers	Journal of vascular surgery
7	2015	Santema TB, Stoekenbroek RM, van Steekelenburg KC et al	Economic outcomes in clinical studies assessing hyperbaric oxygen in the treatment of acute and chronic wounds	Diving and hyperbaric medicine
8	2015	Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M et al	Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds	Cochrane Database of Systematic Reviews
9	2014	Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA et al	Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review	European journal of vascular and endovascular surgery
10	2014	He JD, Wu XH, Liu L et al	Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment for diabetic foot ulcers: a systematic review	Chinese journal of Evidence-Based Medicine



Obr. 1. Metaanalýza primárních studií zahrnutých do systematického review [10] efekt HBO na proporci kompletně vyléčených diabetických ulcerací (upraveno dle [10]).

% Váha – váha, kterou se daná studie podílí na celkovém výsledku metaanalýzy; CI – interval spolehlivosti; HBO – hyperbarická oxygenoterapie; I^2 – statistický test heterogenity s rozsahem 0–100 % (nižší skóre reprezentuje nižší heterogenitu); RR – relativní riziko

Fig. 1. Meta-analysis of primary studies included into systematic review [10] examining the effect of HBO on proportion of completely healed diabetic ulcers (modified according to [10]).

% Weight – percentage weight illustrates how much each study influences the result of the meta-analysis; CI – confidence interval; HBO – hyperbaric oxygen therapy; I^2 – statistical test of heterogeneity in range 0–100% (lower score represents lower heterogeneity); RR – relative risk

Zahrnující kritéria

Populace

Meta-review zahrnuje všechny pacienty s různými typy obtížně se hojících ulcerací a ran.

Intervence

Meta-review bylo zaměřeno na HBO v porovnání s jakýmkoli jiným typem terapie (fázové hojení, vlhké hojení ran, lokální použití kyslíku atd.).

Výstupy

Meta-review zahrnuje jakékoliv měřitelné výstupy, kterými lze standardním měřením stanovit účinnost HBO v procesu hojení ran (např. hyperoxie, $TpCO_2$, velikost a plocha rány, délka hojení, výskyt komplikací).

Studie

V meta-review byla zařazena pouze systematická review.

Vyhledávací strategie

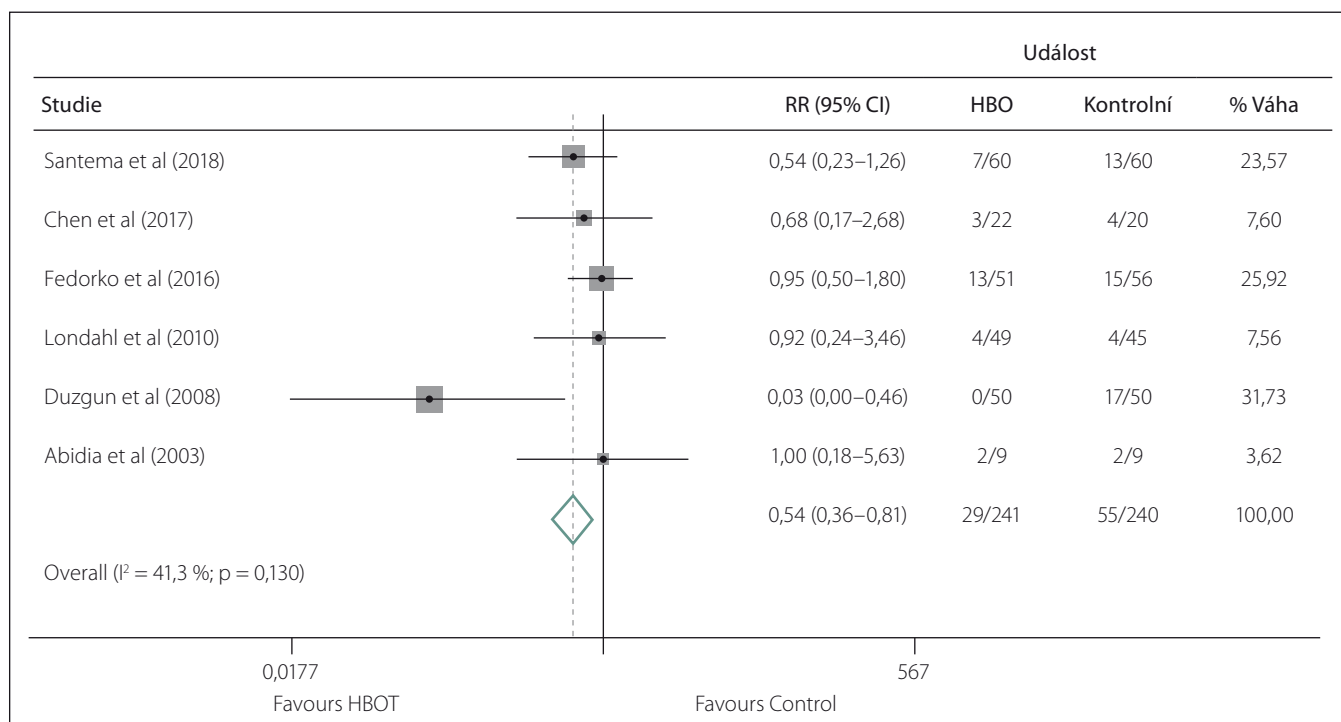
Prostřednictvím vyhledávací platformy Epistemonikos bylo dne 10. 6. 2019 systematicky

prohledáno 10 databází (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Pubmed, EMBASE, CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), PsycINFO, LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), The Campbell Collaboration online library, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, EPPI-Centre Evidence Library). Limit vyhledávání byl časově omezen od začátku roku 2014 do 10. 6. 2019 z důvodu identifikace aktuálních vědeckých důkazů v období posledních 5 let. Jazyk vyhledávání nebyl omezen. Vyhledávací strategie byla velmi senzitivní, přičemž byla použita klíčová slova, která se vyhledávala v názvu a abstraktu. Klíčová slova byla: hyperbaric oxygen therapy OR hyperbaric oxygen OR HBOT OR HBO.

Výsledky a diskuze

Celkem bylo vyhledávací strategií dohledáno 156 systematických review, po limitu

roku 2014 bylo k další analýze ponecháno 84 prací. Celkem 75 prací neodpovídalo zahrnujícím kritériím, deset prací bylo relevantních a byly dohledány jejich plné texty. Tab. 1 ukazuje přehled relevantních systematických review a rozděluje je dle roku publikace. Pět z deseti relevantních prací tvořila systematická review zabývající se výhradně problematikou účinnosti HBO u diabetické nohy/respektive diabetických ulcerací [9–13]. Jedno systematické review bylo zaměřeno na infekci u diabetické nohy [14]; aplikace HBO je zde však nejednoznačná. Jedno velmi recentní systematické review bylo zaměřeno na účinnosti metody rázové vlny, kterou u diabetických ulcerací porovnává také s HBO [15] práce, je tak relevantní pouze částečně. Cochrane systematické review bylo opět zaměřeno na diabetické, venózní a kombinované ulcerace [3]. Jedna studie byla orientována na akutní, chronické vředy a chronické diabetické rány a použití různých kyslíkových terapií včetně HBO [16]. Další práce byla systematickým review ná-



Obr. 2. Metaanalýza primárních studií zahrnutých do systematického review [10] efekt HBO na snížení rizika amputací v důsledku diabetických ulcerací (upraveno dle [10]).

% Váha – váha, kterou se daná studie podílí na celkovém výsledku metaanalýzy; CI – interval spolehlivosti; HBO – hyperbarická oxygenoterapie; I^2 – statistický test heterogenity s rozsahem 0–100 % (nižší skóre reprezentuje nižší heterogenitu); RR – relativní riziko

Fig. 2. Meta-analysis of primary studies included into systematic review [10] examining the effect of HBO on decreased risk of amputation due to diabetic ulcers (modified according to [10]).

% Weight – percentage weight illustrates how much each study influences the result of the meta-analysis; CI – confidence interval; HBO – hyperbaric oxygen therapy; I^2 – statistical test of heterogeneity in range 0–100% (lower score represents lower heterogeneity); RR – relative risk

kladovosti, která hodnotila nákladovost HBO u chronických (diabetických ulcerací) a akutních indikací [17].

Prakticky každé dohledané systematické review se zabývá problematikou diabetických ulcerací či diabetických komplikací. Nejaktuálnější je systematické review z roku 2019 s vyhledávací strategií z prosince roku 2018 [10]. Autoři uvedeného review si byli vědomi existujících předchozích syntéz na dané téma a důsledně je citují a uvádí své výsledky v jejich kontextu. Z tohoto hlediska není nutné v rámci našeho krátkého sdělení detailně analyzovat všechny předchozí práce. Důvodem pro opakování systematického review na dané téma byly heterogenní výsledky ať už samotných systematických review Zhao et al [13] a Kranke et al [3] nebo primárních studií. Analýzu předchozích systematických review a z nich vyplývajících riziko zkrácení práce Zhao et al [13] popisujeme v naší již publikované práci [18]. Z randomizovaných studií (randomized controlled trials; RCT) publikovaných po výše uvede-

ných review vyplynuly rozdílné výsledky. Bez pozitivního efektu pro HBO [19] a naopak pozitivní efekt HBO [20]. Nicméně obě práce [19,20] nemají dostatečnou sílu na prokázání či vyvrácení účinnosti HBO a obě jsou zatíženy rizikem zkreslení [21]. Výše uvedená review [9–13] provedla metaanalýzu z RCT, avšak za povšimnutí stojí review z roku 2016 [9], které provedlo také metaanalýzu z observačních analytických studií, jež poměrně jednoznačně ukazují efekt HBO, jsou však zatíženy větším rizikem zkreslení. Obr. 1 ukazuje na meta-view grafu současné vědecké důkazy ve vztahu k účinnosti HBO na hojení diabetických ulcerací. HBO je zde statisticky významné, avšak již na první pohled můžeme vidět vysokou heterogenitu zahrnutých studií dokladovanou také vysokým I^2 a nejednotné výsledky napříč časem v individuálních studiích [10]. Podobné výsledky dokládá zmiňované systematické review [9] také u snížení rizika amputací ve prospěch HBO (obr. 2).

Z hlediska nákladovosti léčby HBO u pacientů s diabetickou ulcerací není dosud systematicky zhodnocen dostatek kvalitních vědeckých důkazů, které by umožňovaly seriózní závěry [17].

Pro možnosti použití rázové vlny v porovnání se standardní terapií a v porovnání s HBO není dostatek důkazů k jednoznačnému závěru účinnosti či neúčinnosti u pacientů s diabetickými ulceracemi [15].

Závěr

Na základě naší provedené meta-review má HBO pozitivní efekt u hojení diabetických ulcerací a má také pozitivní efekt v prevenci amputací u diabetických ulcerací. Nicméně vzhledem k poměrně nízké metodologické kvalitě, nekonzistenci a nepřesnosti (nedostatečné statistické síly) jednotlivých primárních studií by podle metodiky GRADE měla být spolehlivost uvedeného výsledku hodnocena jako nízká [22]. Pro jednoznačný výsledek je v kontextu HBO a jejího vlivu na hojení chronických ulcerací nutné realizo-

vat multicentrickou randomizovanou studii s nízkým rizikem zkreslení a s dostatečnou přesností (nasyceným vzorkem). Pro jiné nehojící se rány a ulcerace nejsou systematická review o účinnosti HBO dostupná.

Literatura

1. Kirsner RS. The wound healing society chronic wound ulcer healing guidelines update of the 2006 guidelines – blending old with new. *Wound Repair Regen* 2016; 24(1): 110–111. doi: 10.1111/wrr.12393.
2. Pokoná A, Benešová K, Mužík J et al. Data sources for monitoring of non-healing wounds in a national health information system-epidemiology of non-healing wounds – Analysis of the national register of hospitalized patients in 2007–2015. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113 (Suppl 1): S8–S17. doi: 10.14735/amcsnn201758.
3. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 24(6): CD004123. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.
4. Antalova N, Pokorna A, Hokynkova A et al. Factors influencing recurrence of the pressure ulcers after plastic surgery-retrospective analysis. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114 (Suppl 1): S23–S28.
5. Chmelař D, Kašíková A, Martinek P et al. Effect of hyperbaric air on endotoxin from *Bacteroides fragilis* strains. *Folia Microbiol (Praha)* 2018; 63(3): 283–290. doi: 10.1007/s12223-017-0564-1.
6. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(4): H1378–H1386. doi: 10.1152/ajpheart.00888.2005.
7. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM et al. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol* 2009; 106(2): 711–728. doi: 10.1152/jappphysiol.91054.2008.
8. JBI. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2017 edition. The University of Adelaide, South Australia: The Joanna Briggs Institute 2017.
9. Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G et al. A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg* 2016; 63 (Suppl 2): S46–S58. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.007.
10. 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. doi: 10.1111/dme.13975.
11. Ji-dong HE, Xiao-hua WU, Li LI et al. Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment for diabetic foot ulcers: a systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2014; 12(2014): 1476–1481.
12. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(6): 647–655. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.03.005.
13. Zhao D, Luo S, Xu W et al. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy used in patients with diabetic foot: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2017; 39(10): 2088–2094. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.08.014.
14. Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (Suppl 1): 145–153. doi: 10.1002/dmrr.2706.
15. Hitchman LH, Totty JP, Raza A et al. Extracorporeal shockwave therapy for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2019; 56: 330–339. doi: 10.1016/j.avsg.2018.10.013.
16. de Smet GH, Kroese LF, Menon AG et al. Oxygen therapies and their effects on wound healing. *Wound Repair Regen* 2017; 25(4): 591–608. doi: 10.1111/wrr.12561.
17. Santema TB, Stoekenbroek RM, van Steekelenburg KC et al. Economic outcomes in clinical studies assessing hyperbaric oxygen in the treatment of acute and chronic wounds. *Diving Hyperb Med* 2015; 45(4): 228–234.
18. Klugar M, Hájek M, Klugarová J. Aktuální vědecké důkazy účinnosti hyperbarické oxygenoterapie u vybraných chronických indikací-přehled systematických review. *Pracov Lék* 2018; 70(3–4): 139–145.
19. Santema KT, Stoekenbroek RM, Koelemay MJ et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018; 41(1): 112–119. doi: 10.2337/dc17-0654.
20. Chen CY, Wu RW, Hsu MC et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy for healing of chronic diabetic foot ulcers: a randomized controlled trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2017; 44(6): 536–545. doi: 10.1097/WON.0000000000000374.
21. Klugarová J, Klugar M, Marečková J et al. Metodologie tvorby systematických review; Efekt hyperbarické oxygenoterapie na úmrtnost pacientů po kraniotraumatu: dílčí výsledky systematického review. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(5): 555–561.
22. Klugar M, Klugarova J. Using evidence synthesis and clinical practice guidelines in everyday decision-making process: is it real or a dream? *Int J Evid Based Healthc* 2019; 17 (Suppl 1): S1–S2. doi: 10.1097/XEB.0000000000000171.