

Praca poglądowa

Tlenoterapia hiperbaryczna w zespole stopy cukrzycowej – co nowego?

Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulcer management – what’s new?

✉ **Jakub Włodarczyk, Paweł Karakuła, Joel Mathews, Marcin Włodarczyk**

Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

✉ Marcin Włodarczyk: Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. Hallera 1, 90-647 Łódź, dr.mwłodarczyk@gmail.com

Wpłynęło: 15.11.2019 \ Zaakceptowano: 18.12.2019 \ Opublikowano on-line: 14.02.2020

Cytowanie: Włodarczyk J, Karakuła P, Mathews J, Włodarczyk M. Tlenoterapia hiperbaryczna w zespole stopy cukrzycowej – co nowego?. Rany 2020;1(1):7–16. doi:10.31350/rany/2020/1/R2020002

Streszczenie:

Zespół stopy cukrzycowej, przejawiający się owrzodzeniem stóp, jest globalnym problemem medycznym, dotyczącym każdego roku miliony ludzi a całym świecie. Szacuje się, że roczna częstość występowania zespołu stopy cukrzycowej (ZSC) z owrzodzeniem (ang. diabetic foot ulcer, DFU) lub martwicą chorych na cukrzycę wynosi od 2% do 5%, zaś ryzyko wystąpienia schorzenia w ciągu całego życia pacjenta życia szacuje się na 25%. W związku z tym, nowe podejścia i metody terapeutyczne mogą mieć kluczowe znaczenie w leczeniu chorych na cukrzycę. Tlenoterapia hiperbaryczna (ang. hyperbaric oxygen therapy, HBOT) jest zabiegiem terapeutycznym stosowanym w leczeniu przewlekłych, groźących utratą stopy owrzodzeń u chorych na cukrzycę. Aktualnie dostępne dowody wskazują na istnienie statystycznie istotnych różnic na korzyść HBOT w porównaniu z opieką standardową. Nadal jednak istnieje szereg sprzecznych wyników dotyczących korzyści z zastosowania tej metody w leczeniu DFU. Celem niniejszego przeglądu jest zbadanie aktualnego stanu wiedzy na temat stosowania HBOT w leczeniu DFU oraz omówienie korzyści i ograniczeń związanych ze stosowaniem tej metody.

Słowa kluczowe: zespół stopy cukrzycowej, tlenoterapia hiperbaryczna, leczenie ran, zakażenie

Abstract:

Diabetic foot, which manifests as foot ulcers, is a worldwide medical problem that affects millions of people every year. The annual incidence of diabetic foot ulcer (DFU) or necrosis in diabetic patients is known to be about 2% to 5% and the lifetime risk has been estimated to be as high as 25%. Therefore novel approaches and modern treatments are crucial in the management of diabetic patients. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) is a therapeutic procedure for the treatment of chronic foot-threatening ulcers in diabetic patients. Current evidence shows statistically significant differences in favour of HBOT as compared with standard care. However, there are still many conflicting results indicating its benefit in the treatment of DFU. The objective of this review is to investigate current knowledge on HBOT in the management of DFU and discuss the benefits and limitations.

Key words: diabetic foot ulcers, hyperbaric oxygen therapy, wound healing, infection

Wprowadzenie

Mianem zespołu stopy cukrzycowej (ZSC) określa się zespół patologicznych stanów występujących w obrębie stóp u pacjentów z cukrzycą. Zespół stopy cukrzycowej może przejawiać się obecnością owrzodzeń definiowanych jako zmiany z przerwaniem skóry i utraty naskórka; owrzodzenia mogą rozciągać się w głąb do skóry właściwej i dalej, do głębszych warstw, niekiedy obejmując kości i mięśnie. Owrzodzenie w zespole stopy cukrzycowej (ang. diabetic foot ulceration, DFU) może wymagać amputacji kończyny z powodu braku możliwości zagojenia się rany. Amputację tę określa się jako „usunięcie terminalnej, nieżywej części kończyny”. Szacuje się, że zagrożenie wystąpienia DFU w całym okresie życia pacjenta wynosi aż 25%.

Porównanie podstawowych terapii owrzodzeń w ZSC/ neuroosteoartropatii Charcota

Istnieje wiele konwencjonalnych i eksperymentalnych terapii wykorzystywanych i testowanych u pacjentów z DFU. Przede wszystkim, podstawową i jedyną sprawdzoną metodą ograniczania wszelkich powikłań związanych z cukrzycą lub zapobiegania tym powikłaniom jest ścisła kontrola glikemii [1]. Leczenie DFU bez leczenia cukrzycy jest bezcelowe i może prowadzić do nasilenia się choroby.

Istnieje wiele różnych metod terapeutycznych stosowanych w postępowaniu z DFU. W najnowszej literaturze wprowadzono koncepcję ortez pełnokontaktowych (ang. total-contact casts, TCC), stanowiących obecnie punkt odniesienia w terapii. Ortezy pełnokontaktowe wykorzystuje się w terapii odciążającej definiowanej jako „całość procesów, w których zmniejsza się nacisk na przydatek” [3].

Odciążanie rany jest jednym z kluczowych elementów leczenia zespołu (neuropatii) stopy cukrzycowej. Dostępnych jest szereg urządzeń odciążających takich, jak chodziki, buty odciążające (half shoes), ortozy, pianki z miękkim wykończeniem lub ortozy pełnokontaktowe (TCC), które uznaje się za definitywny standard terapii.

Odnotowano jednak kilka wad tego rozwiązania, obejmujących możliwość rozwoju nowych owrzodzeń, brak możliwości codziennej pielęgnacji rany, ograniczenie mobilności, możliwe wysokie koszty oraz konieczną obecność wyspecjalizowanego personelu. W przypadku długotrwałego noszenia ortozy odnotowywano przypadki usztywnienia stawów i zaniku mięśni [1].

Neuroosteoartropatia Charcota (NC), powszechnie nazywana stopą Charcota, jest schorzeniem atakującym kości, stawy i tkanki miękkie stopy i stawu skokowego; w najwcześniejszej fazie choroba charakteryzuje się stanem zapalnym. Stwierdzono, że do rozwoju stopy Charcota dochodzi

w wyniku szeregu neuropatii obwodowych, jednak najczęstszą etiologią jest neuropatia cukrzycowa. W wyniku współdziałania kilku czynników składowych (cukrzyca, neuropatia czuciowo-ruchowa, neuropatia autonomiczna, urazy i zaburzenia metabolizmu kostnego) dochodzi do powstania ostrego, miejscowego stanu zapalnego, który może prowadzić do różnego stopnia i różnych wzorców niszczenia tkanki kostnej oraz nadwichnięcia, dyslokacji i deformacji kości.

Obecnie uważa się, że po wystąpieniu schorzenia u podatnego osobnika, w rozwoju choroby pośredniczy proces niekontrolowanego zapalenia. Stan zapalny prowadzi do osteolizy i pośrednio odpowiada za postępujące złamania i przemieszczenia, które charakteryzują przebieg kliniczny choroby. Wykonanie operacji chirurgicznej w ostrej fazie schorzenia pozostaje kwestią kontrowersyjną i przedmiotem badań. Podczas gdy konwencjonalne techniki unieruchamiania często nie wystarczają do utrzymania pooperacyjnego ustawienia kości, odpowiednie unieruchomienie można uzyskać dzięki technikom „superkonstrukcji”.

W nowoczesnym postępowaniu terapeutycznym w przypadkach stopy Charcota powszechnie przyjętą metodą jest stosowanie gwoździ śródszpikowych. Urządzeniem stosowanym aktualnie do podtrzymywania wzdłużnych kolumn stopy jest śruba scalająca śródstopie. Popularną metodą leczenia stopy Charcota pozostaje również wydłużanie ścięgna Achillesa [4].

Nowe podejścia w profilaktyce owrzodzeń w zespole stopy cukrzycowej (DFU)

Kluczowe znaczenie w postępowaniu klinicznym w zespole stopy cukrzycowej jest zapobieganie powstawaniu nowych lub nawrotowych owrzodzeń. Jako skuteczną metodę zmniejszania częstości nawrotów owrzodzenia zaproponowano monitorowanie temperatury stóp w warunkach domowych. Nową techniką mogącą przynieść korzyści w zakresie zapobiegania powstawaniu owrzodzeń de novo oraz ich nawrotom jest wysokorozdzielcze obrazowanie termiczne w podczerwieni [5].

Kolejną nową techniką służącą do pomiaru nasycenia tkanek tlenem, a tym samym do rozpoznawania wczesnych zmian mikronaczyniowych w przebiegu ZSC jest obrazowanie hiperspektralne. Technologia ta pozwala na stwierdzenie zmian niedokrwiennych i powikłań zapalnych z czułością 95% i swoistością 80%. Nowymi, przenośnymi urządzeniami stosowanymi w codziennej praktyce klinicznej do wykrywania zmian mikronaczyniowych i szacowania potencjału gojenia DFU są systemy mierzące ciśnienie perfuzji skóry (ang. skin perfusion pressure, SPP). Uważa się, że zarówno obrazowanie hiperspektralne, jak i systemy

SPP mogą znaleźć zastosowanie we wczesnym wykrywaniu zmian w obrębie tętnic obwodowych u diabetyków.

W obrazowaniu diagnostycznym stopy cukrzycowej wykorzystano również niedawno wysokoczułe techniki medycyny nuklearnej. W ostatnim czasie prowadzi się badania nad zastosowaniem w diagnostyce DFU pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) i znakowanych radiograficznie krwinek białych (WBC); niedawno przeprowadzona metaanaliza wykazała, że obie techniki mogą zapewnić wysoką swoistość wykrywania stanu zapalnego kości i szpiku kostnego w zespole stopy cukrzycowej. Ponadto za potencjalne narzędzia poprawy swoistości oceny oraz dokładności lokalizacji anatomicznej w ocenie zapalenia kości i szpiku w ZSC uznaje się hybrydowe techniki obrazowania takie, jak tomografia emisyjna pojedynczych fotonów/tomografia komputerowa (SPECT/CT), FDG-PET/CT), czy FDG-PET/MRI.

Pomimo dostępności wymienionych powyżej, zaawansowanych technik obrazowania tkanek głębokich i oceny klinicznej, w tym oceny zapalenia palców i badań sondujących typu „probe-to-bone”, Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Chorób Zakaźnych stwierdza, że opracowane przez nie kryteria klasyfikacji zakażeń zachowują swoje znaczenie jako najkorzystniejsze i najbardziej odpowiednie wytyczne w zakresie diagnostyki zakażeń klinicznych w zespole stopy cukrzycowej.

Tlenoterapia hiperbaryczna

Czym jest tlenoterapia hiperbaryczna?

Tlenoterapia hiperbaryczna (ang. hyperbaric oxygen therapy, HBOT) jest zabiegiem terapeutycznym stosowanym w leczeniu przewlekłych, groźących utratą stopy zmian u chorych na cukrzycę [1].

W tlenoterapii hiperbarycznej pacjenci oddychają 100% tlenem w komorze hiperbarycznej pod ciśnieniem wyższym niż ciśnienie powietrza na poziomie morza (1 atmosfera absolutna [ATA]). Leczenie prowadzi się w komorach wielo- lub jednostanowiskowych. W komorze jednostanowiskowej jeden pacjent oddycha czystym, sprężonym tlenem. W komorze wielostanowiskowej wielu pacjentów jednocześnie przebywa w powietrzu pod zwiększonym ciśnieniem i oddycha czystym tlenem przez maskę, kaptur, lub rurkę dotchawiczą. W zależności od wskazania, pacjenci mogą poć poddawani nawet 3 sesjom HBOT dziennie. W leczeniu ran HBOT stosuje się pomocniczo względem standardowej procedury leczenia; protokoły obejmują zazwyczaj od 20 do 40, a nawet do 60 sesji HBOT trwających od 1,5 godziny do 2 godzin.

Jaki jest mechanizm działania tlenoterapii hiperbarycznej (HBOT)?

W przypadku HBOT zwiększenie ciśnienia cząstkowego tlenu wdychanego przez pacjenta – poprzez podanie 100% tlenu i podniesienie ciśnienia – zwiększa ilość tlenu, który może ulec rozpuszczeniu w surowicy pacjenta zgodnie z prawem Henry'ego, które stwierdza, że ilość idealnego gazu rozpuszczonego w roztworze jest wprost proporcjonalna do jego ciśnienia cząstkowego [6].

W procesie naprawy tkanek i gojenia się ran wzrasta zapotrzebowanie na tlen i stopień wykorzystania tlenu, zaś przewlekła hipoksja w obrębie rany wiąże się z osłabieniem lub brakiem jej gojenia. Codzienne sesje HBOT pomagają dostarczać do miejsca uszkodzenia odpowiednią ilość tlenu, przyczyniając się w ten sposób do progresji procesu gojenia z fazy zapalnej do fazy proliferacji. Wzrost stężenia tlenu prowadzi do zwiększenia produkcji reaktywnych form tlenu i reaktywnych form azotu, które odgrywają istotną rolę w szlakach sygnałowych promujących neowaskularyzację, tworzenie macierzy międzykomórkowej i zmniejszanie stanu zapalnego. Hipoksja jest bodźcem dla angiogenezy. Tworzenie nowych naczyń krwionośnych zależy jednak od prawidłowego poziomu utlenowania. Tlenoterapia hiperbaryczna tworzy gradient stężenia tlenu między nisko utlenowanymi tkankami w centrum, a lepiej utlenowanymi tkankami na obwodzie, co zapewnia siłę napędową sprzyjającą neowaskularyzacji.

Poprawa neowaskularyzacji odbywa się zarówno w procesach lokalnych, jak i odległych. W procesach lokalnych reaktywne formy tlenu i reaktywne formy azotu dają sygnał do zwiększonej produkcji czynników wzrostu uczestniczących w procesie gojenia rany takich, jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (czynnik najbardziej swoisty dla procesu neowaskularyzacji), transformujący czynnik wzrostu $\beta 1$ czy angiopoetyna 2. Wystawione na działanie tlenu hiperbarycznego komórki śródbłonna charakteryzują się zwiększonym tworzeniem naczyń włosniczkowych i zwiększoną odpornością na stres oksydacyjny.

Chociaż hipoksja stymuluje neowaskularyzację, przewlekła hipoksja de facto hamuje tworzenie się nowych naczyń. Dlatego też, indukowana HBOT hiperoksja promuje neowaskularyzację i gojenie się przewlekłych ran. Ponadto istotne jest rozróżnienie między stresem utleniającym a toksycznością tlenu. Nadmiar reaktywnych form tlenu wiąże się ze szkodliwymi konsekwencjami, jednak badania wykazały, że przeciwutleniacze stanowiące układ obronny organizmu chronią go przed ograniczoną liczbą reaktywnych form tlenu generowanych w trakcie sesje HBOT.

Tlenoterapia hiperbaryczna poprawia neowaskularyzację poprzez bardziej działanie od miejsca rany. Podwyższone stężenie tlenu prowadzi do zwiększenia produkcji tlenu azotu w szpiku kostnym; jak wykazały liczne badania,

stymuluje to mobilizację komórek macierzystych/progenitorowych ze szpiku kostnego u zdrowych osób, diabetyków oraz pacjentów leczonych uprzednio radioterapią, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia liczby komórek macierzystych rekrutowanych do ran skórnych i przyspieszonego tworzenia naczyń krwionośnych. Hiperoksja poprawia również czynność komórek progenitorowych śródbłonna po przetransportowaniu ich do miejsca rany w celu przetworzenia na komórki śródbłonna tworzące naczynia włosowate.

Tworzenie macierzy zewnątrzkomórkowej jest procesem zależnym od tlenu i ściśle powiązany z neowaskularyzacją. HBOT nasila również produkcję czynnika wzrostu fibroblastów, promując ich migrację i rozprzestrzenianie się. Podwyższone stężenie tlenu stymuluje proliferujące fibroblasty do szybszej produkcji kolagenu, a także poprawia sieciowanie kolagenu w celu poprawy wytrzymałości tkanki na rozciąganie.

Hiperoksja sprzyja ponadto zmniejszeniu stanu zapalnego poprzez wpływ na trzy główne typy komórek zapalnych – makrofagi, leukocyty i neutrofile — oraz poprzez indukcję skurczu naczyniowego w celu zmniejszenia miejscowego obrzęku. HBOT wywiera wpływ na makrofagi na dwa różne sposoby.

Po pierwsze, zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludzi wykazano, że HBOT zmniejsza ekspresję cytokin prozapalnych w monocytach-makrofagach.

Po drugie, HBOT promuje chemotaksję makrofagów, ułatwiając oczyszczenie rany z pozostałości komórkowych. Zwiększone stężenie tlenu zwiększa również aktywność bakterioobójczą leukocytów. Ponadto, HBOT hamuje adhezję integryny $\beta 2$ do neutrofilii zarówno u zwierząt, jak i u ludzi; wykazano, że mechanizm ten zmniejsza reperfuzyjne uszkodzenia tkanek bez ograniczania antybakteryjnej funkcji neutrofilii.

Podsumowując, rany przewlekłe charakteryzują się hipoksją, upośledzeniem angiogenezy i przedłużonym stanem zapalnym. Tlenoterapia hiperbaryczna terapia jest skutecznym środkiem wspomagającym leczenie ran, ponieważ działa w oparciu o różne mechanizmy promujące angiogenezę i zmniejszanie stanu zapalnego.

Wskazania do tlenoterapii hiperbarycznej

Niniejszy artykuł przeglądowy koncentruje się na zastosowaniach HBOT w leczeniu ran. Do z najczęściej spotykanych w praktyce medycznej ran przewlekłych należą rany będące wynikiem cukrzycy, choroby tętnic i/lub żył oraz radioterapii. Autorzy omawiają kliniczne dowody dotyczące stosowania HBOT w leczeniu niewydolności tętniczej, ran cukrzycowych, urazów związanych z promieniowaniem oraz przewlekłego, opornego na leczenie zapalenia kości i szpiku.

Dokonano przeglądu literatury klinicznej i ekonomicznej pod kątem skuteczności i opłacalności tlenoterapii

hiperbarycznej terapii tlenowej, a także udziału HBOT w kosztach leczenia.

Kryteria włączenia spełniało siedem randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych i jedno nierandomizowane, kontrolowane badanie kliniczne. Porównując standardowe leczenie ran w połączeniu z HBOT z samym standardowym leczeniem ran stwierdzono różne wyniki w zakresie odsetków dużych amputacji (jakość dowodów: niska), znaczną różnicę na korzyść standardowego leczenia ran w połączeniu z HBOT w liczbie zagojonych owrzodzeń (jakość dowodów: niska) i brak różnicy w zakresie zdarzeń niepożądanych (jakość dowodów: umiarkowana).

Istnieje duży stopień niepewności związany z oceną ekonomiczności standardowego leczenia ran w połączeniu z HBOT. Wyniki wydają się jednak sugerować, że takie leczenie prowadzi do niższych kosztów i lepszych wyników niż samo standardowe leczenie ran. Na przykład finansowanie HBOT powoduje dla budżetu Ministerstwa Zdrowia i Opieki Długoterminowej prowincji Ontario roczne wydatki na koszty leczenia bezpośredniego w wysokości 4 milionów CAD. Koszt ten zmniejsza się do 0,5 miliona CAD rocznie po uwzględnieniu kosztów dalszego szczebla. [6]

Życie z owrzodzeniem w przebiegu ZSC wiąże się z dużym, codziennym obciążeniem w zakresie wymaganej opieki, a także z obciążeniem emocjonalnym pacjentów w związku z grożącą możliwością amputacji. Pacjenci uważają, że HBOT jest skuteczną metodą leczenia i donoszą, że są zadowoleni ze sposobu leczenia owrzodzeń oraz że odczuwają poprawę jakości życia.

Dostępne dowody nie ułatwiają wyciągnięcia ostatecznych wniosków na temat klinicznej i ekonomicznej skuteczności standardowego leczenia ran w połączeniu z HBOT w porównaniu z samą standardową opieką nad raną w leczeniu owrzodzeń związanych z zespołem stopy cukrzycowej.

Porównanie HBOT ze standardowym leczeniem owrzodzenia niedokrwiennego w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej (standardową pielęgnacją rany)

Celem jednego z badań była ocena bezpieczeństwa i skuteczności standardowego leczenia ran w połączeniu z HBOT w porównaniu z samym standardowym leczeniem ran u pacjentów z DFU.

W analizach porównywano grupy interwencyjne (pacjenci przyjmujący standardowe leczenie ran plus HBOT) z grupami kontrolnymi (pacjenci przyjmujący wyłącznie standardowe leczenie ran).

Wyniki w zakresie dużych amputacji

W czterech z siedmiu badań (trzy randomizowane badania kontrolowane i jedno nierandomizowane badanie

kontrolowane) oceniano główne wskaźniki amputacji; W różnych badaniach obowiązywały różne definicje dużych amputacji, w tym definicje określające je jako operacje wykonywane powyżej kolana, poniżej kolana, lub powyżej stawu skokowego. W ramach porównać HBOT ze standardowym leczeniem obserwowano zmienne wyniki w zakresie liczby dużych ilości amputacji. [6]

W jednym z badań jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto „wolność od amputacji lub niespełnianie kryteriów amputacji. Ta definicja dużej amputacji definicji w innych badaniach. Zastosowane kryteria dla amputacji obejmowały: 1) brak znaczącego postępu w leczeniu rany w okresie obserwacji, wskazujący na utrzymujące się ryzyko poważnego zakażenia układowego pochodzącego z rany; 2) trwałe, głębokie zakażenie obejmujące kości i ścięgna (wymagane antybiotyki, wymagana hospitalizacja i/lub związany patogen); 3) brak możliwości obciążania chorej kończyny; oraz 4) ból powodujący znaczną niepełnosprawność. Kryteria stosowane do określenia, czy uczestnik powinien zostać poddany amputacji, zostały określone w oparciu o zdjęcia cyfrowe, nie zostały zatwierdzone i nie były zgodne z wytycznymi stosowanymi przez chirurgów naczyniowych. Amputacja pierwotna wymagana jest jedynie w przypadku nienadającej się do uratowania stopy cukrzycowej. Wskazania obejmują: mokrą zgorzel (infekcja i niedokrwienie), zagrożającą życiu posocznice, rozległą martwicę mięśni, technicznie niemożliwą do osiągnięcia rewaskularyzację oraz przypadki pacjentów przykutych do łóżka lub pacjentów z czynnościowo niesprawną kończyną.

Wyniki w zakresie zagojonych owrzodzeń

Wyniki w zakresie zagojonych owrzodzeń mierzono w pięciu spośród siedmiu badań (cztery randomizowane, kontrolowane badania kliniczne i jedno nierandomizowane, kontrolowane badanie kliniczne). Dowody wskazują na istnienie statystycznie istotnej różnicy na korzyść HBOT, jednak jakość dowodów w oparciu o system GRADE jest niska. W niektórych badaniach leczenie owrzodzenia zostało zdefiniowane jako całkowita epitelializacja owrzodzenia lub całkowite zamknięcie rany bez konieczności interwencji chirurgicznej w sali operacyjnej (tj. osiągnięcie całkowitego wyleczenia rany w oparciu o jej przyłózkowe oczyszczenie chirurgiczne).

Po upływie jednego roku u pięciorga pacjentów z grupy HBOT wciąż obserwowano pełne wygojenie, podczas gdy u żadnego z pacjentów poddawanych jedynie standardowemu leczeniu nie osiągnięto całkowitego wyleczenia. W związku z powyższym przyjęto, że u dwojga pacjentów z grupy poddawanej jedynie standardowemu leczeniu, u których początkowo doszło do kompletnego wyleczenia, między punktami pomiarowymi po upływie sześciu i dwunastu miesięcy doszło do wznowy tego samego owrzodzenia.

Ponieważ jednak fakt ten nie został potwierdzony, ww. dwoje pacjentów włączono do dokonywanej przez nas oceny różnicy ryzyka względnego między standardowym leczeniem owrzodzeń w połączeniu z HBOT a samym standardowym leczeniem.

Ograniczenia tlenoterapii hiperbarycznej

Istnieją sprzeczne dowody na wpływ tlenoterapii hiperbarycznej (HBOT) w leczeniu przewlekłych niedokrwienych owrzodzeń podudzi. W jednym z badań pacjentów z cukrzycą i ranami niedokrwienymi (n=120) poddano randomizacji do grup leczonych standardowo (ang. standard care, SC) bez HBOT lub w połączeniu z HBOT (SC+HBOT). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetki uratowanych kończyn i stopień wygojenia ran po 12 miesiącach, a także czas potrzebny do wygojenia rany. Pozostałymi punktami końcowymi były czas przeżycia bez amputacji (ang. amputation free survival, AFS) i śmiertelność [7].

U osób z cukrzycą, owrzodzeniami stóp i towarzyszącym im niedokrwieniem kończyny dolnej dołączenie HBOT do SC nie przyniosło statystycznie istotnych korzyści w zakresie odsetka uratowanych kończyn i stopnia wygojenia ran. Istotną obserwacją poczynioną w badaniu DAMO2C-LES jest fakt, że znaczna część pacjentów kwalifikujących się do udziału w badaniu może nie być w stanie przejść pełnego schematu leczenia HBOT z powodu niekorzystnego ogólnego stanu zdrowia.

Obecnie HBOT nie jest systematycznie stosowana w leczeniu owrzodzeń związanych z ZSC z uwagi na niejednoznaczne dowody na skuteczność tej metody. Wnioski oparte na badaniach obserwacyjnych i doświadczeniu klinicznym są często tendencyjne. Na przykład w Holandii HBOT jest powszechnie stosowana jako leczenie „ostatniego rzutu”, nie jako część SC. Z kolei w Polsce istnieje w związku z powyższym tendencja do opóźniania HBOT do momentu, gdy kończynę uznaje się za nienadającą się do uratowania. Możliwość wyjaśnienia różnic między grupami w badaniach obserwacyjnych utrudniają znane i nieznanne czynniki zakłócające.

Skuteczność HBOT usiłowano dotychczas określić w szeregu badań klinicznych, jednak uzyskiwane wyniki były niespójne. W trzech badaniach wykazano korzystny wpływ HBOT. W badaniu Abidia i wsp. wzięło udział 18 pacjentów, którzy nie zostali uznani za kandydatów do rewaskularyzacji. Stwierdzono, że leczenie z hiperbarycznym tlenem w stężeniu 100% poprawiało proces gojenia ran w porównaniu z powietrzem hiperbarycznym (tj. z tlenem w stężeniu atmosferycznym pod zwiększonym ciśnieniem).

Faglia i wsp. wykazali mniejszą liczbę dużych amputacji przy większej liczbie pomniejszych amputacji w grupie pacjentów leczonych HBOT. Do badania włączono przede

wszystkim pacjentów z upośledzonym krążeniem obwodowym, choć nie wykluczano pacjentów z odpowiednim krążeniem obwodowym [8].

Löndahl i wsp. włączyli do badania zarówno pacjentów z niedokrwieniem kończyn, jak i pacjentów z odpowiednim krążeniem obwodowym; badanie wykazało istotny wzrost stopnia wyleczenia wrzodów po zastosowaniu HBOT [9].

Z drugiej strony, niedawno opublikowane badanie przeprowadzone przez Fedorko i wsp. nie potwierdziło korzyści wynikających z zastosowania HBOT u pacjentów bez okluzyjnej choroby tętnic obwodowych (ang. peripheral arterial occlusive disease, PAOD) lub pacjentów, którzy w ostatnim czasie byli poddani leczeniu PAOD [10]. Wnioski z ww. badań mają jednak ograniczoną wartość w formułowaniu zaleceń klinicznych z powodu krótkich okresów obserwacji kontrolnej, słabości metodologicznych oraz niewielkiej liczby uczestników. Szczególną wagę przykładają się do faktu, że do większości wcześniejszych badań albo nie włączano pacjentów z PAOD, albo nie dzielono pacjentów w oparciu o status PAOD, choć wyniki HBOT uzyskiwane u obu grup pacjentów mogły się znacznie różnić z przyczyn teoretycznych.

W celu rozwiązania tych problemów w badaniu DAMO2CLES specjalnie uwzględniono pacjentów z jednoczesnym niedokrwieniem kończyny. Poprzednie badania wskazywały na możliwie wyższą skuteczność HBOT w leczeniu tych pacjentów, co może znajdować uzasadnienie w mechanizmie działania. Jednak wyniki naszego badania nie potwierdzają tej hipotezy; w całościowej grupie pacjentów z owrzodzeniami, cukrzycą i PAOD dołączenie HBOT do schematu leczenia nie poprawiało częstości amputacji ani stopnia wyleczenia ran.

Jednym z potencjalnych powodów negatywnych wyników badań jest to, że pacjenci z owrzodzeniami cukrzycowymi i towarzyszącą PAOD zazwyczaj charakteryzują się słabym ogólnym stanem klinicznym. W naszym badaniu znaczna część uczestników (35% uczestników przydzielonych do grupy SC+HBOT) nie przeszła pełnego schematu HBOT. W wielu przypadkach zastosowanie HBOT było niemożliwe ze względu na zakłócające choroby medyczne lub ogólny stan zdrowia. Na przykład dla niektórych pacjentów już codzienne podróże do mniej lub bardziej odległego centrum tlenoterapii były zbyt uciążliwe. W związku z powyższym skuteczność HBOT w praktyce klinicznej może zostać obniżona przez brak zdolności do przestrzegania uciążliwego schematu leczenia, pomimo faktu że w optymalnych warunkach HBOT prowadziłyby do poprawy wyników klinicznych.

Wyniki badania DAMO2CLES wskazują, że dołączenie HBOT do SC nie poprawia wyników klinicznych w populacji osób z cukrzycą i towarzyszącym jej niedokrwieniem kończyn.

Bezpośrednie i odległe powikłania tlenoterapii hiperbarycznej

Wpływ ciśnienia

Powikłania tlenoterapii hiperbarycznej powstają w wyniku reakcji fizjologicznej w odpowiedzi na 100% stężenie tlenu pod ciśnieniem większym niż atmosferyczne. Prawo Boyle'a stanowi, że objętość gazu przy stałej temperaturze jest odwrotnie proporcjonalna do ciśnienia otoczenia. Obniżenie ciśnienia otoczenia powoduje wzrost objętości gazu, podobnie jak zwiększenie ciśnienia otoczenia powoduje zmniejszenie objętości gazu. Zmiany ciśnienia wpływają na fizjologiczne i patologiczne przestrzenie powietrzne, takie jak ucho środkowe, zatoki przynosowe, ubytki w zębach i pęcherze rozdemowe.

Uraz ciśnieniowy ucha środkowego

Uraz ciśnieniowy ucha środkowego (ang. middle ear barotrauma, MEB), to jedno z najczęstszych powikłań tlenoterapii hiperbarycznej. Do skutecznego wyrównania powietrza w uchu środkowym wymagana jest otwartość i funkcjonalność trąbki słuchowej (ang. Eustachian tube, ET). W stanie spoczynku trąbka słuchowa jest zamknięta i wymaga aktywnego otwarcia przez pacjenta za pomocą manewrów Valsalvy, przełykania, żucia lub prób wytworzenia dodatniego ciśnienia poprzez wydmuchiwanie powietrze przy ściśniętych nozdrzach, w wyniku czego następuje otwarcie trąbki słuchowej. W czasie kompresji względnie ujemne ciśnienie w uchu środkowym (w porównaniu z ciśnieniem komory hiperbarycznej) powoduje zapadanie się i zamykanie trąbki słuchowej. Brak możliwości otwarcia trąbki słuchowej uniemożliwia wyrównanie ciśnienia w uchu środkowym z wyższym ciśnieniem zewnętrznym. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia objętości gazu w uchu środkowym, co początkowo powoduje ból. Następnie dośrodkowe cofnięcie błony bębenkowej i przylegających do niej kosteczek słuchowych wraz z następującym po nim obrzękiem błony śluzowej ucha środkowego, rozszerzeniem włóscinek i przesięciem, powoduje wynacynienie płynu w przestrzeni ucha środkowego, z pęknięciem naczynia powodującym krwiak błony bębenkowej i potencjalnie jej perforację. Ryzyko MEB jest zwiększone w trakcie początkowych sesji MAB i nie rośnie przy dłuższym cyklu leczenia.

Uraz ciśnieniowy zatok przynosowych

Uraz ciśnieniowy zatok przynosowych przejawia się odczuwaniem ucisku, najczęściej w rejonie zatok czołowych i prowadzi do ciśnieniowego zapalenia zatok. Otwory między jamami nosowymi mają znacznie mniejszą średnicę niż przestrzenie, które łączą. W rezultacie, w fazie kompresji

HBOT zmiany ciśnienia, jak wspomniano wcześniej przy opisie MEB, powodują pęcznienie błony śluzowej wyściełającej zatoki nosowe i obturację ich połączenia z jamą nosową. Ponadto dochodzi do zmniejszenia objętości zatok. We wnętrzu zatok dochodzi do przekrwienia i obrzęku skutkującego bólem twarzy i trwającym do momentu usunięcia nadciśnienia. W wyniku obrzęku może dojść do uwięzienia powietrza wewnątrz zatok bez możliwości ucieczki i paradoksalnego wystąpienia bólu przy zwiększaniu objętości powietrza w trakcie dekompresji. Rzadkim powikłaniem ciśnieniowego zapalenia zatok jest krwawienie z nosa. Ciśnieniowe zapalenie zatok wykazuje tendencję do pojawiania się w trakcie stanów zapalnych górnych dróg oddechowych będących wynikiem pierwotnych zakażeń górnych dróg oddechowych, alergicznego nieżyty nosa lub dysfunkcjonalnego oczyszczania śluzowo-rzęskowego. W celu zminimalizowania objawów tuż przed kompresją należy podać aerozol udrażniający do nosa, leki antyhistaminowe i (lub) sterydy w postaci aerozolu donosowego.

Uraz ciśnieniowy uzębienia

Zmiana ciśnienia atmosferycznego (kompresja lub dekompresja) prowadzi do ciśnieniowego urazu zębowego (barodontalgii/odontokreksji) przejawiającego się bólem zębów. Nocycyptory zębowe ulegają aktywacji w wyniku spowodowanego dekompresją rozprężania się pęcherzyków powietrza pod wypełnieniem korzenia lub wokół zębiny. Szybkie rozprężanie się powietrza uwięzionego w zębnie może powodować pęknięcie zęba (odontokreksję). Możliwe etiologie tego zjawiska mogą obejmować zakażenia dentystryczne, zapalenie zatok oraz wywołane ciśnieniem przemieszczenie płynu z odsłoniętej zębiny na miąższ.

Przed rozpoczęciem HBOT należy profilaktycznie wykonać leczenie zmian próchnicowych i wadliwych wypełnień; lekarz odpowiedzialny za terapię hiperbaryczną powinien również wykonać badanie stanu uzębienia.

Uraz ciśnieniowy płuc (ang. pulmonary barotrauma, PBT)

W normalnych warunkach u pacjentów ze zdrowymi płucami ryzyko PBT nie występuje. Niektóre schorzenia (astma, POChP, rozstrzenie oskrzeli, rozedma płuc, długotrwałe zamknięcie głośni) stwarzają ryzyko uwięzienia powietrza w układzie oddechowym w czasie dekompresji i utworzenia w ten sposób zamkniętego układu podlegającego zmianom objętości.

Podczas dekompresji może dojść do nadmiernego rozdęcia i pęknięcia miąższu płuc, co może prowadzić do poważnych konsekwencji. Bardzo rzadką, lecz niebezpieczną konsekwencją jest odma opłucnowa (ang. pneumothorax, PTX). Może ona przyjmować dwie postacie: odmy prostej lub prężnej. W trakcie dekompresji zachodzi ryzyko progresji

odmy prostej do odmy prężnej. Odma prężna jest schorzeniem zagrażającym życiu, mogącym w krótkim czasie wywołać zapaść krążeniową i zgon, o ile nie nastąpi szybka interwencja polegająca na wprowadzeniu rurki tracheostomijnej. Do potencjalnych objawów uszkodzenia miąższu płucnego należą również odma śródpiersia, odma podskórna i krwotok płucny. Odma śródpiersia i krwotok płucny wymagają w celu wyleczenia co najwyżej zachowawczego leczenia w postaci suplementacji tlenem.

Innym zgłoszonym poważnym powikłaniem jest zator gazowy w tętnicy (ang. arterial gas embolism, AGE), do którego może dojść, w przypadku pęknięcia tętnic płucnych i przedostania się do nich powietrza z pęcherzyków płucnych. Obecność pęcherzyków gazu w krwiobiegu stwarza ryzyko wystąpienia zatoru w sercu lub mózgu. Najcięższymi objawami klinicznymi AGE są bezdech, utrata przytomności i zatrzymanie krążenia.

Toksyczność tlenu dla ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

W tlenoterapii hiperbarycznej pacjenci leczeni są 100% tlenem pod ciśnieniem wyższym niż ciśnienie atmosferyczne, w wyniku czego prężność tlenu w krwi tętniczej może wynieść powyżej 2000 mmHg, zaś w tkankach 200–400 mmHg i więcej. Wiele z korzyści terapeutycznych HBOT wynika z kontrolowanego stresu oksydacyjnego. Mechanizmy obronne skierowane przeciwko utleniaczom są zazwyczaj wystarczające przy narażeniu na tlen właściwym dla warunków typowej tlenoterapii hiperbarycznej.

Klinicznym przejawem toksyczności tlenowej w obrębie OUN w trakcie HBOT są napady padaczkowe i drgawki. Dokładną fizjopatologią tych objawów jest toksyczność tlenowa. Reaktywne formy tlenu i wolne rodniki oddziałują na błonę plazmatyczną neuronów, powodując peroksydację lipidów i zmiany aktywności elektrycznej mózgu. Kluczową rolę w toksyczności tlenowej w obrębie OUN odgrywa tlenek azotu (NO). Po pierwsze, odpowiada on za tworzenie peroksyazotynów (ONOO⁻), zaś po drugie, sprzyja rozszerzaniu naczyń mózgowych, przeciwdziałając skurczowi naczyniowemu, do jakiego dochodzi w przypadkach przetlenienia mózgu. Jak wykazano, retencja dwutlenku węgla (CO₂) w tkance mózgowej i intensywne zwężenie naczyń są mało prawdopodobnymi przyczynami toksyczności tlenowej.

Zgłaszane objawy zwiastunowe napadów drgawkowych związanych z toksycznością tlenową obejmują: drgawki, nieruchomy wzrok, halucynacje słuchowe, zmiany widzenia, nudności, zawroty głowy, niepokój czy drażliwość. Wkrótce później obserwuje się napady toniczno-kloniczne. Stan ten może ulec odwróceniu bez jakichkolwiek pozostałych szkód w obrębie neuronów w wyniku zmniejszenia prężności wdychanego tlenu, a w konsekwencji pO₂ w naczyniach mózgowych.

Ciśnienia typowe w leczeniu klinicznym (2–3ATA) zapewniają stosunkowo niskie ryzyko wystąpienia napadu związanego z toksycznością tlenową. Stosowane w określonych odstępach w trakcie tlenoterapii hiperbarycznej przerwy na oddychanie powietrzem stanowią środek zapobiegawczy, przerywający bezpośrednie narażenie na wolne rodniki tlenowe i wynikające z nich napady. Chociaż nie wykazano w sposób bezpośredni, że przerwy na oddychanie powietrzem zmniejszają częstość przypadków toksyczności tlenowej dla OUN, istnieje duża liczba opublikowanych danych na temat przyczyn toksyczności tlenowej będących łącznym efektem narażenia na pO_2 i czasu.

Nie stwierdzono żadnych długotrwałych powikłań napadów wynikających z toksyczności tlenowej ani związanych z nimi zmian patofizjologicznych. Wystąpienie napadu zwiększa ryzyko kolejnego napadu, jednak jest ono nadal dość niskie i nie osiąga poziomu 10%. Co więcej, wystąpienie napadu nie uniemożliwia zakończenia leczenia. Istnieje możliwość zaradzenia temu problemowi poprzez obniżenie ciśnienia leczenia i wprowadzenie dodatkowych przerw na oddychanie powietrzem.

Toksyczność tlenu dla płuc

Płuca narażone na podwyższony poziom tlenu pod ciśnieniem atmosferycznym lub wyższym ulegają działaniu toksycznemu, które postępuje w miarę wzrostu długości narażenia, FiO_2 i pO_2 . Rozwój zmian patologicznych w płucach zachodzi w dwóch fazach. W ostrej fazie wysiękowej występują obrzęk śródmiąższowy i pęcherzykowy, krwotok wewnątrzpęcherzykowy, zmiany włóknisto-wysiękowe, obrzęk błon szklistych oraz niszczenie komórek śródbłonna naczyń włosowatych i komórek pęcherzykowych typu II. Podostre fazy proliferacyjnej manifesty manifestują się w śródmiąższowym zwłóknieniu, mnożeniu zwłóknienia oraz rozroście komórek pęcherzykowych typu II. Zmiany te negatywnie wpływają na mechaniczną czynność płuc obniżając podatność płuc, pojemność wdechową i wydechową oraz zdolność dyfuzji CO_2 . W przypadkach występowania toksyczności tlenowej w płucach obserwuje się postępujące obniżanie pojemności życiowej. Obniżona pojemność życiowa jest stałym i czułym przejawem toksyczności tlenowej w płucach. Im wyższe ciśnienie tlenu, tym krótszy czas narażenia wymagany do rozwoju toksyczności tlenowej w płucach. Objawy toksyczności zwykle pojawiają się po ok. 12–16 godzinach przy 1,0 ATA, 8–14 godzinach przy 1,5 ATA i 3–6 godzinach przy 2,0 ATA. Przy 2,5 i 3,0 objawy pojawiają się wcześniej, lecz są łagodniejsze, ponieważ czas ekspozycji jest ograniczony przez neurologiczną toksyczność tlenu. Objawy toksyczności tlenowej w płucach charakteryzują się podstępnym początkiem w postaci uwydatnianego przy wdechu, łagodnego dyskomfortu w klatce piersiowej pod mostkiem. W miarę dalszego narażenia

na tlen dochodzi do rozwoju rozległego bólu opłucnowego, kaszlu, ucisku w klatce piersiowej i duszności.

Nie oczekuje się występowania toksyczności tlenowej przy rutynowej, codziennej ekspozycji na HBOT. Większość obecnych zastosowań HBOT nie wywołuje objawów płucnych ani istotnych klinicznie deficytów czynnościowych płuc.

Powikłania w obrębie narządu wzroku

W normalnych warunkach metabolizm tlenu prowadzi do powstawania szkodliwych substancji: rodników super-tlenkowych i innych toksycznych reaktywnych form tlenu. Substancje te usuwane są przy pomocy dysmutazy super-tlenkowej oraz innych mechanizmów obrony komórkowej. Przy podwyższonym poziomie tlenu wytwarzana jest większa ilość wolnych rodników, a mechanizmy ich usuwania mogą okazać się niewystarczające. Wolne rodniki stają się toksyczne i dochodzi do działań niepożądanych w obrębie oczu.

Działania te różnią się w zależności od wieku pacjenta (np. zaćma u pacjentów starszych, zwłóknienie pozaso-czewkowe u pacjentów młodszych), sposobu dostarczania tlenu oraz występowanie niezdiagnozowanych schorzeń towarzyszących.

Krótkowzroczność hiperoksyczna

Bezpośrednia toksyczność tlenu dla soczewki oka może powodować krótkowzroczność. Zmiany osmotyczne w soczewce oka mogą mieć związek z przyjmowanymi lekami (układowymi lub miejscowymi) lub skurczem mięśnia rzęskowego. Powtarzane zabiegi HBOT powodują krótkowzroczność; tempo postępu krótkowzroczności wynosi około 0,25 dioptrii tygodniowo przez cały czas trwania leczenia. Jest to częste działanie uboczne, który dotyczy 25–100% pacjentów po kilku tygodniach leczenia HBOT pod ciśnieniem większym lub równym 2,0 ATA. Brak jest niepodważalnych wyjaśnień mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój krótkowzroczności, jednak uważa się, że toksyczność tlenowa związana z miejscowym przetlenieniem uszkadza strukturę białek soczewki, a w efekcie zmniejsza wsteczne rozpraszanie światła i gęstość optyczną soczewki. Przed przystąpieniem do HBOT zaleca się przeprowadzenie dokładnego badania okulistycznego w celu oceny stanu wzroku i czynności oczu u pacjenta.

W przypadku, gdyby stopień krótkowzroczności stanowił problem w zakresie bezpieczeństwa, możliwe jest rozważenie badania optometrycznego w celu tymczasowej korekcji wzroku. Stosowanie 5-minutowych przerw na oddychanie powietrzem 20–25 min może zmniejszyć ryzyko zatrucia tlenem.

Zaćma

Kolejnym procesem, na który wpływ ma spowodowane HBOT zwiększone stężenie pO_2 i podwyższony poziom reaktywnych form tlenu w krwi i tkankach jest kataraktogeneza. Uważa się, że toksyczność tlenowa dla soczewki może mieć dwa poziomy nasilenia, z których pierwszy to krótkowzroczność, zaś drugi to starcza zaćma jądrowa. Do rozwoju zaćmy dochodzi jednak rzadko; o jej wystąpieniu donoszono w większości po około 150 lub większej liczbie sesji HBOT, podczas gdy w USA maksymalna liczba zabiegów prawie nie przekracza 75.

Co istotne, przedłużające się narażenie na działanie HBOT prowadzi do uszkodzenia białek soczewki w wyniku stresu oksydacyjnego, jako że mechanizmy ochrony antyoksydacyjnej nie wystarczają do zneutralizowania nadprodukcji reaktywnych form tlenu. Jeden z ww. mechanizmów ochrony antyoksydacyjnej opiera się na glutationie, który chroni struktury komórkowe przed uszkodzeniami ze strony RFT takich, jak wolne rodniki, nadtlenki, czy nadtlenki lipidów.

Szkodliwe narażenie oczu na tlen w trakcie HBOT można zmniejszać, stosując dostarczanie tlenu w komorze wielopunktowej maskę ustno-nosową zamiast kaptura. Dzięki temu prężność tlenu w gazie wchodzącym w styczność z soczewką powinna być bliższa normie, a tym samym bezpieczniejsza.

Zwłóknienie pozasoczewkowe w wyniku hiperoksji

U wcześniaków, narażenie na hiperoksję może sprzyjać zmianom w obrębie siatkówki, co grozi utratą wzroku. Schorzenie to nosi nazwę zwłóknienia pozasoczewkowego lub retinopatii wcześniaków. W patofizjologii istotną rolę odgrywają dwa czynniki: zwiększone pO_2 w tętnicach z względnym przetlenieniem siatkówki oraz waskularyzacja niedojrzałej siatkówki. Wpływ tych czynników powoduje zwężenie dojrzewających naczyń siatkówki oraz obniżenie stężeń czynników wzrostu, przy czym najbardziej istotne są obniżenie stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyń krwionośnych (VEGF). Neowaskularyzacja siatkówki ulega zahamowaniu, a naczynia włosowate ulegają rozkładowi. Dalsze obniżenie perfuzji siatkówki powoduje jej niedokrwienie i niedotlenienie. W odpowiedzi produkowanych jest więcej czynników angiogennych, co prowadzi do nadmiernej, niezorganizowanej angiogenezy. Zaburzenia angiogenezy mogą prowadzić do kilku powikłań: stanu zapalnego, retinopatii proliferacyjnej, znacznego zwłóknienia, a nawet nieodwracalnego odwarstwienia siatkówki i trwałej ślepoty.

Dyskusja na temat HBOT w kontekście możliwego wystąpienia zwłóknienia pozasoczewkowego powinna

uwzględniać dwa czynniki: przetlenienie i neowaskularyzację w wyniku angiogenezy. Ww. dwie korzyści wynikające z HBOT odgrywają nie tylko główną rolę w innych warunkach (np. w gojeniu się ran), ale były również przedmiotem dyskusji i podstawą badań nad opcjami terapeutycznymi w zwłóknieniu pozasoczewkowym.

Klaustrofobia

Klaustrofobia to strach przed byciem zamkniętym w w małych pomieszczeniach bez możliwości ucieczki, który może być wywoływany przez różne bodźce w codziennym otoczeniu, takie jak windy, tunele, małe pokoje bez okien, piwnice, a nawet ciasne ubrania. Objawy klaustrofobii mogą obejmować pocenie się, kołatanie serca, hiperwentylację, zawroty głowy, dławienie się, ucisk w klatce piersiowej, zwiększone ciśnienie krwi, drżenie, lęk, ból głowy, splątanie, a nawet dezorientację.

Fobię o niewielkim nasileniu można z łatwością eliminować poprzez podanie leków uspokajających z następczą kontynuacją leczenia HBOT. Fobia o większym nasileniu może wymagać pomocy psychiatry lub psychologa, a dodatkowo ćwiczeń rozluźniających, terapii poznawczo-behawioralnej i/lub farmakoterapii. Epizody klaustrofobii, można przewidzieć i leczyć jeszcze przed rozpoczęciem HBOT w oparciu o odpowiedni wywiad lekarski oraz poprzez odpowiednie wspieranie, edukowanie i szkolenie pacjentów.

F. Inne działania niepożądane HBOT

Wpływ na ciśnienie krwi

HBOT powoduje wzrost ciśnienia krwi — zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego). Dotyczy to zarówno pacjentów z nadciśnieniem, jak i bez nadciśnienia. Ogólnie rzecz biorąc, wpływ HBOT na ciśnienie krwi jest łagodny.

Hipoglikemia u diabetyków

HBOT ma wpływ na poziom glikemii, promując resztkowe uwalnianie insuliny u diabetyków i szybszy metabolizm glukozy w mózgu, stwarzając tym samym niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii. Minimalne poziomy glikemii krwi wymagane do przeprowadzenia leczenia określono w zakresie od 100 mg/dl do 150 mg/dl, w zależności od placówki medycyny hiperbarycznej.

Ogólnie rzecz biorąc, raporty dotyczące diabetyków poddawanych HBOT wskazują na ogólne obniżenie poziomów glukozy w surowicy, choć jednocześnie u znacznej części dochodziło do wzrostu stężeń glukozy.

Wnioski

Pomimo, że HBOT jest nową metodą w leczeniu DFU, nadal istnieje wiele ograniczeń i sprzecznych wyników w zakresie jej korzyści. Leczenie DFU i innych powikłań cukrzycy opiera się przede wszystkim na wyrównywaniu glikemii i odciążaniu, a także na właściwej diecie i stylu życia, ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki neuropatii (właściwej pielęgnacji i leczenia ran).

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MSP et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2005;28(2):243–247. doi:10.2337/diacare.28.2.243
2. Wound Offloading: A Brief Introduction. <http://advancedtissue.com/2014/03/wound-offloading-brief-introduction/>.
3. Heyboer M^{3rd}, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6(6):210–224. doi:10.1089/wound.2016.0718
4. Kılıçoğlu ÖI, Demirel M, Aktaş Ş. New trends in the orthopaedic management of diabetic foot. *EFORT Open Rev* 2018;3(5):269–277. doi:10.1302/2058-5241.3.170073
5. Jira M, El Omri N, Sekkach Y, Mekouar F, Amezyane T. Oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge du pied diabétique: expérience d'un service de médecine interne à propos de 80 cas [Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot: experience in the management of 80 cases at a department of internal medicine]. *Pan Afr Med J* 2018;30:100. doi:10.11604/pamj.2018.30.100.14826
6. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017;17(5):1–142.
7. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW 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
8. Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338–1343. doi:10.2337/diacare.19.12.1338
9. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(5):998–1003. doi:10.2337/dc09-1754.
10. Fedorko L, Bowen JM, Jones W et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39(3):392–399. doi:10.2337/dc15-2001

Review paper

Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulcer management – what's new?

Tlenoterapia hiperbaryczna w zespole stopy cukrzycowej – co nowego?

✉ **Jakub Włodarczyk, Paweł Karakuła, Joel Mathews, Marcin Włodarczyk**

Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

✉ Marcin Włodarczyk: Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, dr.mwłodarczyk@gmail.com

Received: 15.11.2019 \ Accepted: 18.12.2019 \ On-line publication: 14.02.2020

Citation: Włodarczyk J, Karakuła P, Mathews J, Włodarczyk M. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot ulcer management – what's new?. Rany (Wounds | Warsaw) 2020;1(1):7–16. doi:10.31350/rany/202/1/R2020002

Abstract:

Diabetic foot, which manifests as foot ulcers, is a worldwide medical problem that affects millions of people every year. The annual incidence of diabetic foot ulcer (DFU) or necrosis in diabetic patients is known to be about 2% to 5% and the lifetime risk has been estimated to be as high as 25%. Therefore novel approaches and modern treatments are crucial in the management of diabetic patients. Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) is a therapeutic procedure for the treatment of chronic foot-threatening ulcers in diabetic patients. Current evidence shows statistically significant differences in favour of HBOT as compared with standard care. However, there are still many conflicting results indicating its benefit in the treatment of DFU. The objective of this review is to investigate current knowledge on HBOT in the management of DFU and discuss the benefits and limitations.

Key words: diabetic foot ulcers, hyperbaric oxygen therapy, wound healing, infection

Streszczenie:

Zespół stopy cukrzycowej, przejawiający się owrzodzeniem stóp, jest globalnym problemem medycznym, dotyczącym każdego roku miliony ludzi a całym świecie. Szacuje się, że roczna częstość występowania zespołu stopy cukrzycowej (ZSC) z owrzodzeniem (ang. diabetic foot ulcer, DFU) lub martwicą chorych na cukrzycę wynosi od 2% do 5%, zaś ryzyko wystąpienia schorzenia w ciągu całego życia pacjenta życia szacuje się na 25%. W związku z tym, nowe podejścia i metody terapeutyczne mogą mieć kluczowe znaczenie w leczeniu chorych na cukrzycę. Tlenoterapia hiperbaryczna (ang. hyperbaric oxygen therapy, HBOT) jest zabiegiem terapeutycznym stosowanym w leczeniu przewlekłych, groźących utratą stopy owrzodzeń u chorych na cukrzycę. Aktualnie dostępne dowody wskazują na istnienie statystycznie istotnych różnic na korzyść HBOT w porównaniu z opieką standardową. Nadal jednak istnieje szereg sprzecznych wyników dotyczących korzyści z zastosowania tej metody w leczeniu DFU. Celem niniejszego przeglądu jest zbadanie aktualnego stanu wiedzy na temat stosowania HBOT w leczeniu DFU oraz omówienie korzyści i ograniczeń związanych ze stosowaniem tej metody.

Słowa kluczowe: zespół stopy cukrzycowej, tlenoterapia hiperbaryczna, leczenie ran, zakażenie

Introduction

Diabetic foot refers to pathological conditions that affect the feet in patients with diabetes. Diabetic foot may manifest as foot ulcers, which are defined as lesions involving a skin break with loss of epithelium: they can extend into the dermis and deeper layers, sometimes involving bone and muscle. Diabetic foot ulceration (DFU) may require amputation of the limb due to inability of a wound to heal. Amputation is defined as “the removal of a terminal, non-viable portion of the limb”. The lifetime risk of a diabetic patient developing a foot ulcer has been estimated to be as high as 25%.

Comparison of mainstay therapies of diabetic ulcerations and charcot foot

There are many mainstay and experimental therapies that are commonly used and tried in patients with DFU. First and foremost, strict glycaemic control is the primary and only proven method to reduce or prevent all diabetes-related complications [1]. Treating DFU without treating the diabetic condition is futile and can lead to disease worsening.

In the management of DFU there is a wide variety of therapeutic approaches. Recent literature has enforced the concept of total-contact casts (TCCs), which are currently the benchmark. TCCs reinforce the therapy of offloading, which is defined as “any process in which the pressure on the appendage is reduced” [3].

Off-loading of the wound is one of the key elements in treating diabetic (neuropathic) foot ulcers. Several off-loading devices are available, such as walkers, half shoes, orthoses, felted foam, and total contact cast, which is seen as a definitive standard therapy.

However, several disadvantages have been reported on: new ulcers may occur, daily wound care is not possible, mobility is impaired, costs may be relatively high, and specialized staff seems necessary. In the case of prolonged casting, joint rigidity and muscular atrophy have been documented [1].

Charcot neuropathic osteoarthropathy (CN), commonly referred to as the Charcot foot, is a condition affecting the bones, joints, and soft tissues of the foot and ankle, characterized by inflammation in the earliest phase. The Charcot foot has been documented to occur as a consequence of various peripheral neuropathies; however, diabetic neuropathy has become the most common etiology. The interaction of several component factors (diabetes, sensory-motor neuropathy, autonomic neuropathy, trauma, and metabolic abnormalities of bone) results in an acute localized inflammatory condition that may lead to varying degrees and patterns of bone destruction, subluxation, dislocation, and deformity.

The current belief is that once the disease is triggered in a susceptible individual, it is mediated through a process of uncontrolled inflammation in the foot. This inflammation leads to osteolysis and is indirectly responsible for the progressive fracture and dislocation that characterizes its presentation. Surgery in the acute phase remains controversial and under investigation. While conventional fixation techniques are frequently insufficient to keep alignment postoperatively, super-construct techniques could provide a successful fixation.

In the modern management of Charcot foot intramedullary nailing has been a generally accepted method of achieving stability. The midfoot fusion bolt is a current treatment device that maintains the longitudinal columns of the foot. Also, Achilles tendon lengthening remains a popular method in the management of Charcot foot [4].

Novel preventive approaches to diabetic foot ulcers (DFUs)

Prevention of new or recurrent ulcers is a critical issue in diabetic foot management. Home monitoring of daily foot temperatures has been proposed as an effective method for reducing the rate of ulcer recurrence. As a novel method, higher resolution infrared thermal imaging may be beneficial for preventing the first ulcer or recurrent ones [5].

Hyperspectral imaging is another new technique used to measure oxygen saturation in tissue and, therefore, to diagnose an early microvascular disease in the diabetic foot. This technology could determine ischemic changes and inflammatory complications with a sensitivity of 95% and specificity of 80%. The skin perfusion pressure-testing system is a new portable device used in daily clinical practice to detect a microvascular disease and estimate the healing potential of DFUs. It is considered that both hyperspectral imaging and skin perfusion pressure could be useful in early detection of a peripheral arterial disease in people with diabetes.

Alternatively, high-sensitivity nuclear medicine techniques have been recently used in diagnostic imaging of the diabetic foot. More recently, positron emission tomography with 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) and radiolabelled white blood cell (WBC) scintigraphy are still under investigation for DFUs, and a recent meta-analysis demonstrated that both techniques can offer high specificity to detect osteomyelitis in the diabetic foot. Moreover, hybrid imaging techniques, such as single-photon emission CT/CT (SPECT/CT), FDG-PET/CT and FDG-PET/MRI have been considered as potential tools to improve the specificity and accuracy of anatomical localization in the evaluation of diabetic foot osteomyelitis.

Despite mentioned advanced techniques for deep-tissue imaging, clinical evaluation, including ‘sausage’ digits and

probe-to-bone testing, the Infectious Disease Society of America stated that their infection grading criteria maintain their importance as the most advantageous and suitable guidelines for the diagnosis of clinical infections in the diabetic foot.

Hyperbaric Oxygen Therapy

What is Hyperbaric Oxygen Therapy?

Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) is a therapeutic procedure for the treatment of chronic foot-threatening lesions in diabetic patients [1].

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is a treatment in which patients breathe 100% oxygen while inside a hyperbaric chamber pressurized to greater than sea level (1 atmosphere absolute [ATA]). The treatment is delivered in multiplace chambers or in monoplace chambers. In a monoplace chamber, a single patient breathes compressed pure oxygen. In a multiplace chamber, multiple patients are exposed to pressurized air together while they each breathe pure oxygen through a face mask, hood, or endotracheal tube. Depending on the indication, patients can be treated with up to 3 sessions of HBOT daily. In wound care, HBOT is used as an adjunct to standard wound care treatment, and protocols typically involve HBOT sessions of 1.5 to 2 hours per treatment for 20 to 40 treatments and can go even up to 60.

What is the mechanism of hyperbaric oxygen therapy (HBOT)?

In HBOT, increasing the partial pressure of oxygen inhaled by a patient – by administering 100% oxygen and elevating the pressure – increases the amount of oxygen that can be dissolved in a patient's blood serum in accordance with the Henry's law, which states that the amount of ideal gas dissolved in a solution is directly proportional to its partial pressure [6].

During tissue repair and wound healing, oxygen demand and utilization rates are increased, and chronic hypoxia in a wound is associated with reduced or absent wound healing. Daily HBOT supports an adequate oxygen supply to the site of injury to promote wound healing progression from the inflammatory phase to the proliferative phase. Increased oxygen concentrations lead to an increased production of reactive oxygen species and reactive nitrogen species, which play important roles in signaling pathways for promoting neovascularization, matrix formation, and decreasing inflammation. Hypoxia is a stimulus for angiogenesis. New blood vessel formation, however, is dependent on normal levels of oxygenation. Hyperbaric oxygen therapy creates a gradient between tissues of low oxygenation in the center

to higher concentrations at the periphery, thus creating a driving force conducive to neovascularization.

Improved neovascularization occurs through both local and distant processes. Locally, reactive oxygen species and reactive nitrogen species signal an increased production of wound growth factors, such as vascular endothelial growth factor (the most specific factor for neovascularization), transforming growth factor β 1, and angiopoietin 2. Endothelial cells exposed to hyperbaric oxygen exhibit enhanced capillary tube formation and enhanced oxidative stress resistance.

Although hypoxia stimulates neovascularization, chronic hypoxia actually inhibits new vessel formation. For this reason, hyperoxia induced by HBOT promotes the neovascularization and healing of chronic wounds. In addition, it is important to distinguish between oxidative stress and oxygen toxicity. Excessive reactive oxygen species are associated with harmful effects; however, studies have shown that the body's antioxidant defenses protect against the limited number of reactive oxygen species generated by HBOT treatment sessions.

Hyperbaric oxygen therapy improves neovascularization by acting more distantly from the wound site. Increased oxygen leads to increased production of nitric oxide in the bone marrow, and multiple studies have shown that this stimulates increased vasculogenic stem/progenitor cell mobilization from the bone marrow in healthy human subjects, diabetic patients, and patients previously treated with radiation therapy, leading to more stem cells recruited to skin wounds and accelerated blood vessel formation. Hyperoxia also improves the function of endothelial progenitor cells once they arrive at the wound site to differentiate into capillary-forming endothelial cells.

Extracellular matrix formation is an oxygen-dependent process linked closely to neovascularization. Fibroblast growth factor production is also increased by HBOT, promoting fibroblast migration and proliferation. Increased oxygen stimulates the proliferating fibroblasts to produce collagen at increased rates and also enhances collagen cross-linking to improve tissue tensile strengths.

Hyperoxia also promotes decreased inflammation by impacting 3 major inflammatory cell types – macrophages, leukocytes, and neutrophils – and by inducing vasoconstriction to decrease local edema. Macrophages are impacted in 2 very different ways.

First, HBOT has been shown to reduce the expression of proinflammatory cytokines by monocyte-macrophages in both animal and human studies.

Second, HBOT promotes macrophage chemotaxis to facilitate the clean-up of cellular debris at the wound site. Increased oxygen also enhances the bactericidal activity of leukocytes. Finally, HBOT inhibits neutrophil β 2 integrin adhesion in both animals and humans, and this mechanism has been shown to decrease tissue reperfusion injuries

without reducing the neutrophils' antibacterial function.

In summary, chronic wounds are characterized by hypoxia, impaired angiogenesis, and prolonged inflammation. Hyperbaric oxygen therapy is a successful adjunctive treatment for wound healing because it acts through diverse mechanisms to promote angiogenesis and decrease inflammation.

Hyperbaric Oxygen Therapy Indications

This review focuses on HBOT's applications in wound care. Some of the most common chronic wounds encountered in medical practice result from diabetes, arterial and/or venous disease, and radiation therapy. The authors discuss the clinical evidence for HBOT in the treatment of arterial insufficiencies, diabetic wounds, radiation injury, and chronic refractory osteomyelitis [6].

We performed a review of the clinical and economic literature for the effectiveness and cost-effectiveness of hyperbaric oxygen therapy, as well as the budget impact of HBOT.

Seven randomized controlled trials and one nonrandomized controlled trial met the inclusion criteria. Comparing standard wound care plus HBOT with standard wound care alone, we found mixed results for major amputation rates (GRADE quality of evidence: low), a significant difference in favour of standard wound care plus HBOT on ulcers healed (GRADE quality of evidence: low), and no difference in terms of adverse events (GRADE quality of evidence: moderate).

There is a large degree of uncertainty associated with the evaluation of the cost-effectiveness of standard wound care plus HBOT. However, results appear to suggest that this treatment is connected with lower costs and better outcomes than standard wound care alone. For example, funding HBOT will result in a budget impact of \$4 million per year in immediate treatment costs for the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. This cost decreases to \$0.5 million per year when downstream costs are considered.

There is a substantial daily burden of care and emotional weight associated with living with diabetic foot ulcers, both of which are compounded by concern regarding possible amputation. Patients feel that HBOT is an effective treatment and reported that they were satisfied with how their ulcers healed and that this improved their quality of life.

The evidence makes it difficult to draw any definitive conclusions on the clinical and cost effectiveness of standard wound care plus HBOT *versus* standard wound care alone for the treatment of diabetic foot ulcers.

How does HBOT compare to the standard treatment of diabetic ischaemic foot ulceration (Standard Wound Care)?

The objectives of one particular study were to assess the safety and effectiveness of standard wound care plus HBOT

compared with standard wound care alone for the treatment of diabetic foot ulcers [6].

The analyses compared intervention groups (patients receiving standard wound care plus HBOT) with control groups (patients receiving standard wound care alone).

Results for Major Amputations

Major amputation rates were measured in four of the seven studies (three randomized controlled trials and one nonrandomized controlled trial). Major amputations were defined differently in various studies: one occurring below or above the knee, or above the ankle. Comparing HBOT with standard care, there were varying results for major amputation rates.

One study reported "freedom from having or meeting the criteria for amputation" as their primary outcome. This definition of major amputation differed from other studies. The criteria for amputation used were (1) lack of significant progress in wound healing over the follow-up period, indicating an ongoing risk of a severe systemic infection related to the wound; (2) persistent deep infection involving bone and tendons (antibiotics required, hospitalization required, and/or pathogen involved); (3) inability to bear weight on the affected limb; and (4) pain causing significant disability. The criteria used for determining whether a participant should undergo amputation were determined through digital photographs, were not validated, and were not aligned with guidelines used by vascular surgeons. Primary amputation is necessary only for the unsalvageable diabetic foot. Indications include wet gangrene (infection plus ischemia), life-threatening sepsis, extensive muscle necrosis, revascularization being technically impossible, and the patient being bed-ridden or having a functionally useless limb.

Results for Ulcers Healed

The outcome of ulcers healed was measured in five of the seven studies (four randomized controlled trials and one nonrandomized controlled trial). The evidence shows a statistically significant difference in favour of HBOT. However, according to the GRADE assessment, the quality of evidence is low. Some studies defined ulcer healing as complete epithelialization of the ulcer or as total closure of the wound without the need for surgical intervention in the operating room (i.e. complete cure achieved with bedside debridement).

At one year, five patients in the HBOT group continued to demonstrate complete healing, whereas no patients in the standard care group achieved complete healing. It was therefore assumed that the two patients in the standard care group who achieved complete healing experienced a recurrence of the same ulcer between the six-month and one-year

time points. However, since this was not confirmed, these two patients were included in our assessment of risk difference for HBOT *versus* standard care on ulcers healed.

What are the limitations to HBOT?

Conflicting evidence exists on the effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in the treatment of chronic ischemic leg ulcers. In one study, patients with diabetes with an ischemic wound (n = 120) were randomized to standard care (SC) without or with HBOT (SC+HBOT). Primary outcomes were limb salvage and wound healing after 12 months, as well as time to wound healing. Other endpoints were amputation-free survival (AFS) and mortality [7].

Among individuals with diabetes, foot ulcers, and concomitant lower-limb ischemia, adding HBOT to SC did not result in statistically significant benefits in terms of limb salvage or wound healing. An important observation from the DAMO2CLES trial is that a substantial proportion of the patients who were eligible for participation may not be able to undergo a complete HBOT regimen due to their unfavorable overall medical condition.

Nowadays, HBOT is variably used in the treatment of diabetic foot ulcers because of inconclusive evidence on its efficacy. Conclusions based on observational studies and clinical experience are often biased. For example, in the Netherlands, HBOT is commonly used as a “last resort” treatment and is not a part of SC. Consequently, HBOT in Poland tends to be postponed until the point at which a limb should be considered unsalvageable. Known and unknown confounding factors limit the ability to account for between-group differences in observational studies.

A number of previous clinical trials have attempted to determine the efficacy of HBOT but have provided conflicting results. Three trials showed beneficial effects of HBOT. The trial by Abidia et al. included 18 patients who were not considered candidates for revascularization and stated that treatment with hyperbaric 100% oxygen improved wound healing compared with hyperbaric air (i.e. atmospheric oxygen levels at elevated pressure).

Faglia et al. demonstrated fewer major amputations but more of minor amputations among patients treated with HBOT. They primarily included patients with a compromised peripheral circulation, although patients with adequate peripheral circulation were not excluded from participation [8].

The trial by Löndahl et al. included both patients with limb ischemia and patients with an adequate peripheral circulation and showed a significant increase in ulcer healing after HBOT [9].

On the other hand, a recently published trial by Fedorko et al. failed to confirm the benefit of HBOT in patients without peripheral arterial occlusive disease (PAOD) or those who had a recent intervention for PAOD. However,

the conclusions of these trials are of limited value in making clinical recommendations because of short follow-up periods, methodological weaknesses, or small numbers of participants. Of particular importance is that most previous trials either did not include patients with PAOD or did not distinguish between patients with or without PAOD, although the effect of HBOT could differ substantially between these patients on theoretical grounds [10].

To address these issues, the DAMO2CLES trial specifically included patients with concomitant limb ischemia. Previous studies hinted at the possibility that HBOT could be more effective in the treatment of these patients, which is plausible given its mechanism of action. However, the results of our study do not support this hypothesis; in the overall group of patients with ulcers, diabetes, and PAOD, addition of HBOT did not improve amputation rates or wound healing.

One potential explanation for the negative overall results of the study is that patients with diabetic ulcers and concomitant PAOD are generally characterized by a poor overall clinical condition. In our study, a substantial proportion of participants (35% of those allocated to SC+HBOT) did not complete the full HBOT regimen. In many cases, interfering medical circumstances or poor overall condition precluded HBOT. For example, to some patients, the daily travel to a more or less remote HBOT center was already too burdensome. As such, no ability to adhere to a strenuous HBOT regimen could mitigate the efficacy of HBOT in clinical practice, even if HBOT would improve clinical outcomes under optimal circumstances.

The results of the DAMO2CLES trial suggest that addition of HBOT to SC does not improve clinical outcomes in the overall population of individuals with diabetic ulcers and concomitant limb ischemia.

Immediate and long-term complications of hyperbaric oxygen therapy (HBOT)?

Effects of pressure

The side effects of HBOT are based on the physiologic response to this 100% oxygen at higher than atmospheric pressure. Boyle's Law states that the volume of a gas at a fixed temperature is inversely proportional to the ambient pressure. Lowering the ambient pressure causes increased gas volume; the converse is also true. These effects of pressure are experienced within physiologic and pathologic air cavities, including the middle ear, paranasal sinuses, pathologic dental spaces, and emphysematous bulla [3].

Middle ear barotrauma (MEB)

MEB is one of the most common side effects of HBOT. For effective air equalization in the middle ear to occur,

the Eustachian tube (ET), needs to be open and functioning. The ET is collapsed at rest and needs to be actively opened by the patient using Valsalva maneuvers, swallowing, chewing, or by attempting to create positive pressure by blowing air against the pinched nares, thereby opening the collapsed ET. During compression, the relative negative middle ear pressure (compared with the dive chamber pressure) causes collapse and closure of the ET. Inability to open the ET prevents equalization of the middle ear pressure with the higher outside pressure. This results in gas volume contraction in the middle ear, which initially causes pain. Subsequent inward retraction of the tympanic membrane and adjoining ossicles, followed by middle ear mucosal swelling, capillary dilation, and transudate leakage, causes fluid extravasation into the middle ear space, with blood vessel rupture resulting in hemotympanum and possible tympanic membrane perforation. There is an increased risk of MEB during initial treatments and no increased risk associated with a longer treatment course.

Sinus/paranasal barotrauma

Barotrauma of nasal sinuses manifests as a pressure sensation felt most frequently in frontal sinuses' area and leads to barosinusitis. Openings of nasal cavities are of much smaller diameter than spaces they connect. Thus, under pressure changes like the previously mentioned in MEB during compression phase of HBOT, the mucosa lining sinuses swells obstructing their connection to the nasal cavity. Additionally, the volume of the sinuses is reduced. Congestion and edema within sinuses causes facial pain and lasts until higher pressure is removed. As a result of edema, the air can be trapped within the sinuses without a possibility to escape and when the air volume expands during decompression, paradoxical pain occurs. A rare complication of barosinusitis is nosebleed. There is a propensity for barosinusitis to occur in the setting of upper airway inflammation due to underlying upper respiratory infections, allergic rhinitis, or mucociliary dysfunction. To minimize symptoms, decongestant nasal spray, antihistamines, and/or steroid nasal spray should be given just before compression.

Dental barotrauma

Change in atmospheric pressure (compression or decompression) leads to a dental barotrauma (barodontalgia/odontocrexis), a condition manifested by a toothache. Nociceptors in teeth are activated by expansion of air bubbles stuck under root filling or against dentin caused by lowering of pressure during decompression. Rapid expansion of air trapped in a tooth can cause the tooth to fracture in a process called odontocrexis. Etiologies which may be linked to it include dental infections, sinusitis, and pressure-induced movement of fluids from exposed dentine to the pulp.

Management of carious lesions and defective restorations together with dental examination by hyperbaric medicine physician should be carried out before HBOT as a prevention.

Pulmonary barotrauma (PBT)

At normal conditions, in patients with healthy lungs there is no risk of PBT. Some conditions (asthma, COPD, mucous plugging, bullous lung disease, prolonged closed glottis) create a risk of air trapping within the respiratory system during decompression and thus creating a closed system leading to volume changes.

During decompression, lungs overinflate and rupture of lung parenchyma may take place leading to serious consequences. A very rare but dangerous possible consequence is pneumothorax (PTX). It can manifest in two types: simple or tension PTX. There is a risk of progression of simple PTX to tension PTX during decompression. Tension PTX is a life-threatening condition, which can cause in a short period of time cardiovascular collapse and death unless dealt quickly with thoracostomy tube insertion. To potential manifestations of lung parenchyma disruption belong also pneumomediastinum, subcutaneous emphysema, intrapulmonary hemorrhage. Pneumomediastinum and intrapulmonary hemorrhage require at most conservative management with oxygen supplementation to reach resolution.

Another reported serious complication is arterial gas embolism (AGE) and it can occur when arterial pulmonary vessels rupture and the alveolar air passes into them. The presence of gas bubbles in the circulation creates a risk of embolism in the heart or brain. Apnea, unconsciousness and cardiac arrest are the most severe clinical manifestations of AGE.

Central nervous system (CNS) oxygen toxicity

HBOT is the treatment of patients with 100% oxygen at higher than atmospheric pressures and can result in arterial oxygen tensions of greater than 2,000 mmHg and tissue levels of 200–400 mmHg and higher. HBOT has many of its therapeutic benefits through controlled oxidative stress. Antioxidant defenses are usually adequate during the hyperoxic exposure created by a typical clinical hyperbaric oxygen treatment.

The clinical presentation of oxygen toxicity in CNS during HBOT includes seizures and convulsions. The exact underlying pathophysiology is oxygen toxicity. ROS and free radicals affect the neurons' plasma membrane causing lipid peroxidation and changing brain electrical activity. Crucial role in CNSD oxygen toxicity is played by nitric oxide (NO). First, it forms peroxynitrite (ONOO⁻), secondly, it promotes vasodilation of brain vessels which counteracts

vasoconstriction physiologically occurring in hyperoxia conditions in the brain. Gross retention of carbon dioxide (CO₂) in brain tissue and intense vasoconstriction have been shown to be unlikely causes.

Reported prodromal symptoms of oxygen toxicity-related seizures include: twitching, staring glaze, auditory hallucinations, visual changes, nausea, vertigo, anxiety, irritability. Tonic-clonic seizures follow shortly thereafter. Reversibility of this condition can be achieved without any remaining damage to neurons by decreasing partial pressure of inspired oxygen and subsequently cerebral pO₂.

Typical clinical treatment pressures (2–3 ATA) provide a relatively low risk of oxygen toxicity seizure. Air breaks at given intervals serve as a prevention measure during hyperbaric oxygen breathing. This allows for interval breaks in overt exposure to oxygen free radicals and resulting seizure. While the use of air breaks to decrease the incidence of CNS oxygen toxicity has not been directly demonstrated, there is a large amount of published data on the cause of oxygen toxicity related directly to a combination of the level of pO₂ exposure and time.

There have not been reported any long-term complications of an oxygen toxicity seizure and no related pathophysiological changes have been found. An occurring seizure increases the risk of successive oxygen toxicity seizure but it is still rather low and does not reach 10%. Furthermore, a seizure does not prevent from completing the course of treatment. Improvement may be obtained by lowering treatment pressure and adding additional air breaks.

Pulmonary oxygen toxicity

Lungs exposed to increased amount of oxygen at atmospheric or hyperbaric pressure suffer from progressively toxic effects as exposure length, FiO₂, or pO₂ rises. Pathological changes in lungs are separated into two phases. In the acute exudative phase there follow interstitial and alveolar edema, intra-alveolar hemorrhage, fibrinous exudate, hyaline membrane swelling, destruction of capillary endothelial cells and type II alveolar cells. The subacute proliferative phase manifests in interstitial fibrosis, fibroblastic proliferation, and hyperplasia of type II alveolar cells. These changes impair mechanical function of lungs reducing lung compliance, inspiratory and expiratory lung volumes and decreasing CO₂ diffusing capacity. Progressive reduction in vital capacity is seen in pulmonary oxygen toxicity. Indeed, decreased vital capacity remains a consistent and sensitive manifestation of pulmonary oxygen toxicity. The higher the oxygen pressure, the less time of exposure is required for pulmonary oxygen toxicity to develop. Symptoms of toxicity typically begin after 12–16 h at 1.0 ATA, 8–14 h at 1.5 ATA, and 3–6 h at 2.0 ATA. Symptoms occur earlier at 2.5 and 3.0 ATA, but are milder since exposure time is limited by neurologic oxygen

toxicity. Symptoms of pulmonary oxygen toxicity are insidious in onset and present as mild substernal chest discomfort accentuated by inspiration. As oxygen exposure continues, this progresses to widespread pleuritic chest pain, cough, chest tightness, and dyspnea.

Pulmonary oxygen toxicity is not expected from a routine daily HBOT. Most current applications of HBOT do not cause pulmonary symptoms or clinically significant pulmonary functional deficits.

Ocular side effects

In normal conditions, during oxygen metabolism, harmful substances are produced: superoxide radicals and other toxic reactive species. These substances are removed by superoxide dismutase and other cellular defense mechanisms. In elevated oxygen levels more free radicals are produced and their removal mechanisms may become not sufficient enough. Free radicals become toxic and ocular side effects follow.

Side effects vary depending on patient's age (i.e., cataract in old, retrolental fibroplasia in young age), oxygen delivery method and the existence of undiagnosed comorbid conditions.

Hyperoxic myopia

Direct toxicity of oxygen on the crystalline lens can cause myopia. Osmotic changes in the lens of the eye may be linked with medications (systemic or topical) and ciliary spasm.

Repetitive treatments with HBOT cause myopic changes with progress rate if around 0.25 diopter per week as the course of treatment is ongoing. This is a common side effect in 25–100% of patients after a few weeks of HBOT at pressure greater than or equal to 2.0 ATA. There is no certain explanation of the mechanisms of myopic change but it is thought that oxygen toxicity related to local hyperoxia causes damage to the structure of lens proteins and subsequently reduces backscattered light and lens optical density. It is advised to carry out careful ocular examination to assess patient's visual status and ocular function before HBOT.

One may consider optometry evaluation for temporary visual correction during HBOT when the degree of myopia becomes a safety concern. Utilizing 5-min periods of air breathing every 20–25 min can reduce the risk of oxygen toxicity.

Cataracts

HBOT cataractogenesis is another process affected by increased pO₂ and raised level of ROS in blood and tissues caused by HBOT. It is considered that lenticular oxygen

toxicity divides into two levels of severity, one is myopia and the other one is senile nuclear cataract. However, development of cataracts is rather rare as it is reported mostly after about 150 sessions of HBOT or more and in US the maximum number of treatments hardly passes 75.

It is important that extended exposure to HBOT leads to lens proteins damage through oxidative stress, because antioxidant defense mechanisms are not sufficient and fail to neutralize overproduction of ROS. One of these antioxidant mechanisms is glutathione, which protects cellular structures from damage done by ROS like free radicals, peroxides, lipid peroxides.

The harmful exposure of eyes to oxygen during HBOT can be reduced by using an oronasal mask instead of a hood as an oxygen delivery device in a multiplace chamber. This way the precorneal gas oxygen fraction should be closer to normal and safer.

Retrolental fibroplasia following hyperoxic exposure

Exposure to hyperoxia of premature infants can promote changes in their retinas with a risk of blindness. The condition is called retrolental fibroplasia or retinopathy of prematurity. In pathophysiology two factors play a role: increased arterial pO_2 with relative retinal hyperoxia and immature retina's vascularization. The influence of these factors causes constriction of retinal maturing vessels and decrease in growth factors with insulin-like growth factor (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) being most relevant. Retinal neovascularization is inhibited and capillaries deteriorate. Successive decline in retinal perfusion causes ischemia and hypoxia in the retina. More angiogenic factors are produced in response and when this response is excessive, disorganized angiogenesis occurs. Impaired angiogenesis may lead to several complications: inflammation, proliferative retinopathy, significant fibrosis and even irreversible retinal detachment and permanent blindness.

The discussion of HBOT in the setting of retrolental fibroplasia should include two factors: hyperoxia and neovascularization through angiogenesis. These two benefits of HBOT not only play a central role in other conditions (i.e., wound healing) but have also been the focus of discussion and the cornerstone of research for therapeutic options in the setting of retrolental fibroplasias.

Claustrophobia

Claustrophobia is the fear of being enclosed in small spaces with no escape and may be triggered by different stimuli in the daily environment such as elevators, tunnels, small windowless rooms, basements, or even tight clothing. Symptoms may include sweating, palpitations, hyperventilation, lightheadedness, choking, chest tightness, increased

blood pressure, trembling, anxiety, headache, confusion, or even disorientation.

Fear of mild exacerbation can be simply managed with sedation before treatments and patients carry on with the HBOT course. Fear of greater intensification may require help from a psychiatrist or a psychologist, and additionally relaxation exercise, cognitive-behavioral therapy and/or pharmacotherapy might be vital. Foreseeing and properly treating episodes of claustrophobia before even starting HBOT therapy can be achieved with proper patient history taking, patient reassurance, education and coaching.

Other side effects of HBOT

Blood pressure effects

HBOT causes an increase in both systolic and diastolic blood pressure (DBP). This holds true for both hypertensive and nonhypertensive patients. Overall, the effect on blood pressure is mild.

Hypoglycemia in diabetics

HBOT has an effect on blood glucose level promoting residual insulin release in diabetics and faster glucose metabolism in the brain creating danger of hypoglycemia. Minimum blood glucose levels required to carry out treatment have been set with a range from 100 mg/dL to 150 mg/dL, depending on hyperbaric medicine facility.

Generally, reports of diabetics going through HBOT show general lowering of serum glucose levels but at the same time there is a significant proportion of patients in whom glucose levels have risen.

Conclusion

Although HBOT is an emerging therapy for DFU, there are still many limitations and conflicting results indicating its benefit. DFU and other complications of diabetes mellitus are foremost treated with glycemic control and offloading, as well as proper diet and lifestyle with particular focus on primary prevention of neuropathy (proper wound care and healing).

CONFLICTS OF INTEREST: none reported.

References

1. Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MSP et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2005;28(2):243-247. doi:10.2337/diacare.28.2.243

2. Wound Offloading: A Brief Introduction. <http://advancedtissue.com/2014/03/wound-offloading-brief-introduction/>.
3. Heyboer M^{3rd}, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6(6):210–224. doi:10.1089/wound.2016.0718
4. Kılıçoğlu ÖI, Demirel M, Aktaş Ş. New trends in the orthopaedic management of diabetic foot. *EFORT Open Rev* 2018;3(5):269–277. doi:10.1302/2058-5241.3.170073
5. Jira M, El Omri N, Sekkach Y, Mekouar F, Amezyane T. Oxygénothérapie hyperbare dans la prise en charge du pied diabétique: expérience d'un service de médecine interne à propos de 80 cas [Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot: experience in the management of 80 cases at a department of internal medicine]. *Pan Afr Med J* 2018;30:100. doi:10.11604/pamj.2018.30.100.14826
6. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017 May 12;17(5):1-142. PMID: 28572866; PMCID: PMC5448854. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 2017;17(5):1-142.
7. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW 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
8. Faglia E, Favales F, Aldeghi A et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1338–1343. doi:10.2337/diacare.19.12.1338
9. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(5):998–1003. doi:10.2337/dc09-1754.
10. Fedorko L, Bowen JM, Jones W et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39(3):392–399. doi:10.2337/dc15-2001