

Η Επίδραση της Υπερβαρικής Οξυγονοθεραπείας στην Επούλωση των Χρόνιων Ελκών

Μαρία-Ελένη Τσουκαλά,¹ Γεώργιος Βασιλόπουλος,²
Μάρθα Κελέση,³ Μαρία Χαρχαρίδου⁴

The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy in Treatment of Chronic Ulcers

Abstract at the end of the article

¹RN, MSc(ε), Ορθοπαιδική Κλινική,
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο
Αθηνών,

²Επίκουρος Καθηγητής,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής,

³Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

⁴RN, MSc, PhD, Προϊσταμένη 1ου
Νοσηλευτικού Τομέα, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα

Υποβλήθηκε: 21/06/2018
Επανυποβλήθηκε: 21/09/2018
Εγκρίθηκε: 30/10/2018

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Μαρία-Ελένη Τσουκαλά
Βεϊκού 50, 111 46 Γαλάτσι,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Τεχνολογικό
Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας
Τηλ: (+30) 6949 119 535
e-mail: marilena_tsou@yahoo.gr

Εισαγωγή: Η χορήγηση υπερβαρικού οξυγόνου έχει βρεθεί να συμβάλει σημαντικά στη βέλτιστη διαχείριση και την ταχύτερη επούλωση των χρόνιων ελκών που ταλαιπωρούν πληθώρα ασθενών θέτοντας τη ζωή και τη λειτουργικότητά τους σε κίνδυνο. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της θεραπείας με υπερβαρικό οξυγόνο (ΘΥΒΟ) στην επούλωση των χρόνιων ελκών. Συγκεκριμένα, ελέγχθηκε η επίδραση της ΘΥΒΟ ως προς την αποτελεσματικότητα και την εμφάνιση επιπλοκών σε διάφορους τύπους χρόνιων ελκών. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed για τα έτη 2006–2017. Η στρατηγική της αναζήτησης πραγματοποιήθηκε σε όλα τα επίπεδα των ενδείξεων. Κριτήρια ένταξης των μελετών αποτέλεσαν η αγγλική γλώσσα και οι πρωτογενείς μελέτες. Ως λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι: "hyperbaric oxygen therapy", "chronic ulcers" και "ulcers" και αναζητήθηκαν σε οποιοδήποτε σημείο του κειμένου. Ανακτήθηκαν συνολικά 216 μελέτες, από τις οποίες στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 13. **Αποτελέσματα:** Η πλειοψηφία των μελετών αφορούσε σε έλκη που αναπτύσσονται στα κάτω άκρα ασθενών με ΣΔ. Τα ερευνητικά δεδομένα προτείνουν ότι η ΘΥΒΟ συμβάλλει στη μείωση του χρόνου νοσηλείας, στην ταχύτερη επούλωση των ελκών, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και στη βέλτιστη ψυχοκοινωνική αποκατάσταση των ασθενών. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως τα οφέλη της μεθόδου αντλούνται μόνο με την εφαρμογή της ως συμπληρωματική παρέμβαση. Επιπρόσθετα, βρέθηκε πως η ΘΥΒΟ σε συνδυασμό με άλλες ουσίες οδηγεί σε ταχύτερη επούλωση των ελκών και μείωση των ακρωτηριασμών. **Συμπεράσματα:** Η εφαρμογή της ΘΥΒΟ φέρει εξαιρετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των ελκών που αναπτύσσονται στα κάτω άκρα ασθενών με ΣΔ, καθώς συμβάλει ση-

μαντικά και στη μείωση της δαπάνης για υγειονομική περίθαλψη. Παρόλ' αυτά, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μελετών για τη διερεύνηση της επίδρασης της ΘΥΒΟ και σε άλλους τύπους ελκών βάσει του ερευνητικού ελλείμματος που παρατηρήθηκε κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Λέξεις-ευρητήριου: Υπερβαρική οξυγονοθεραπεία, θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο - ΘΥΒΟ, έλκη, χρόνια έλκη.

Εισαγωγή

Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο (ΘΥΒΟ) αποτελεί τα τελευταία χρόνια μη επεμβατική θεραπευτική προσέγγιση για την επούλωση των χρόνιων τραυμάτων και ελκών. Η ΘΥΒΟ τείνει να γνωρίζει ολοένα και ευρύτερη εφαρμογή λόγω των θετικών επιδράσεων που φέρει στην αντιμετώπιση των ελκών, τα οποία χαρακτηρίζονται από καθυστερημένη επούλωση με συνακόλουθες σοβαρές επιπτώσεις στην κατάσταση υγείας του ασθενούς.¹

Τα χρόνια έλκη αποτελούν μια ετερόκλητη κατηγορία δερματικών παθήσεων με διαφορετικό αιτιολογικό και επιδημιολογικό υπόβαθρο σε κάθε περίπτωση, ωστόσο φαίνεται να αναπτύσσονται κυρίως σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών. Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αύξηση της συχνότητας των χρόνιων ελκών, γεγονός που αποδίδεται στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, ενώ αποτελούν τη βασικότερη αιτία λοιμώξεων στην τρίτη ηλικία.²

Σήμερα υπολογίζεται ότι το 67% των ασθενών ηλικίας άνω των 70 ετών εμφανίζουν χρόνια έλκη, ενώ στις γηριατρικές κλινικές ο επιπολασμός των χρόνιων ελκών κάθε τύπου ανέρχεται στο 17–28% των ασθενών. Ιδιαίτερα υψηλή είναι η συχνότητα εμφάνισης χρόνιων ελκών και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρατεταμένη νοσηλεία, με το ποσοστό να κυμαίνεται στο 3–11%.^{3–4} Αναφορικά με το είδος των χρόνιων ελκών, τα πιο συχνά εμφανιζόμενα έλκη στα κάτω άκρα είναι τα φλεβικά και τα διαβητικά έλκη σε ποσοστό 98%.⁵

Στον ελληνικό χώρο τα δεδομένα για την επιδημιολογία και τον επιπολασμό των κατακλίσεων παραμένουν πτωχά, καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί εθνικές μελέτες με επίσημα επιδημιολογικά στοιχεία κι έτσι δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία για το μέγεθος του προβλήματος.⁴ Ανάλογα είναι τα ευρήματα αναφορικά με τα αποτελέσματα της ΘΥΒΟ στην εξέλιξη των χρόνιων ελκών σε αντίθεση με τη διεθνή κοινότητα, καθώς πληθώρα μελετών έχουν διεξαχθεί για την επίδραση της ΘΥΒΟ σε διαφορετικής αιτιολογίας έλκη όπως αρτηριακά, φλεβικά, διαβητικά και έλκη πίεσης.⁵

Ωστόσο, παρά τα αναγνωρισμένα οφέλη της στην επιστημονική κοινότητα, η ΘΥΒΟ αποτελεί θεραπευτική μέθοδο με περιορισμένη εφαρμογή στις σύγχρονες δομές υγείας, η οποία αποδίδεται στο έλλειμμα γνώσης του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού για τις ενδείξεις της ΘΥΒΟ στην αντιμετώπιση των χρόνιων ελκών καθώς και στον μικρό βαθμό εξειδίκευσής τους στην εφαρμογή της συγκεκριμένης θεραπείας, αλλά και στην έλλειψη ειδικού υλικοτεχνικού εξοπλισμού¹.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της ΘΥΒΟ στην επούλωση των χρόνιων ελκών. Συγκεκριμένα, ελέγχθηκε η επίδραση της ΘΥΒΟ ως προς την αποτελεσματικότητα και την εμφάνιση επιπλοκών σε διάφορους τύπους χρόνιων ελκών.

Υλικό και Μέθοδος

Για την αναζήτηση των πηγών χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed. Η στρατηγική της αναζήτησης πραγματοποιήθηκε σε όλα τα επίπεδα των ενδείξεων. Οι λέξεις κλειδιά: "hyperbaric oxygen therapy" (υπερβαρική οξυγονοθεραπεία), "chronic ulcers" (χρόνια έλκη) και "ulcers" (έλκη), αναζητήθηκαν σε οποιοδήποτε σημείο του κειμένου. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση και στις βιβλιογραφικές πηγές των αρχικών μελετών που ανιχνεύτηκαν. Κριτήρια επιλογής των μελετών αποτελέσαν: (α) δημοσιευμένες μελέτες κατά τα τελευταία 10 χρόνια, (β) περιγραφικές μελέτες, (γ) τυχαίοποιημένες μελέτες και (δ) δημοσιευμένες μελέτες στην αγγλική γλώσσα.

Αποτελέσματα

Περιγραφή μελετών

Συγκεντρώθηκαν 249 άρθρα εκ των οποίων τα 135 αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση του τίτλου, τα 82 μετά την ανάγνωση της περίληψης, τα 22 ανιχνεύθηκαν περισ-

σότερες από μία φορές και τελικώς χρησιμοποιήθηκαν 13 μελέτες.

Τα χαρακτηριστικά των 13 μελετών (εικόνα 1) που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αναφέρονται στον πίνακα 1. Οι μελέτες δημοσιεύθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 2007–2017 και αποτελούνται από 1 μελέτη κοορτής και 12 τυχαιοποιημένες μελέτες. Τέλος, από τις 13 μελέτες οι 7 διερευνούν την επίδραση της ΘΥΒΟ στην επούλωση ελκών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).

Επιδράσεις ΘΥΒΟ

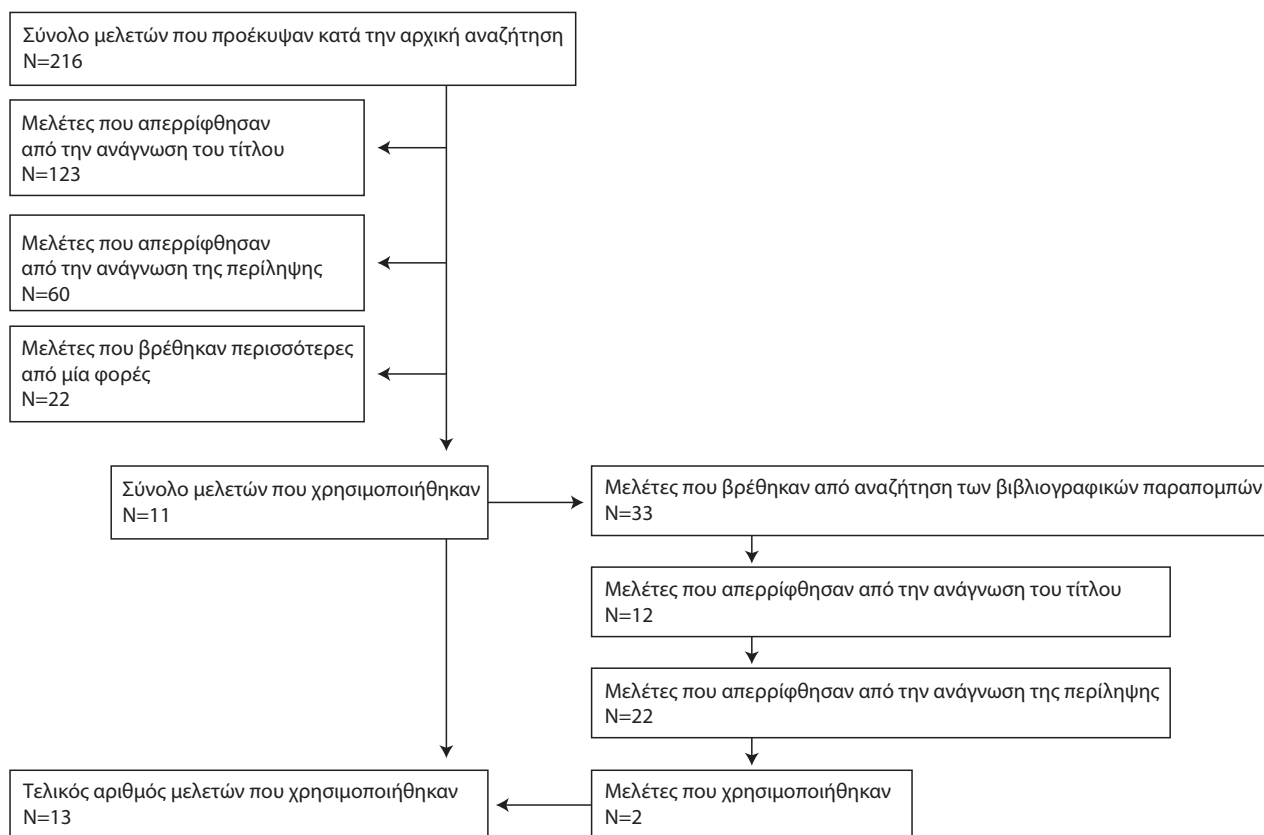
Από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας γίνεται αντιληπτή η προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας να διερευνήσει την πιθανή επίδραση της ΘΥΒΟ στην επούλωση των χρόνιων ελκών, με απώτερο σκοπό τη μείωση των επιπλοκών τους και τη βελτίωση της κατάστασης υγείας των ασθενών.

Οι Duzgun et al⁶ πραγματοποίησαν τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 100 ασθενείς με ΣΔ και έλκη κάτω άκρων διάρκειας τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες των 50 ατόμων. Η πρώτη ομάδα έλαβε τη συνήθη φροντίδα υγείας (ομάδα

ελέγχου), ενώ η δεύτερη έλαβε τη συνήθη φροντίδα σε συνδυασμό με ΘΥΒΟ. Η θεραπεία με ΘΥΒΟ περιελάμβανε 2 συνεδρίες την ημέρα 90 λεπτών στις 2–3 ατμόσφαιρες (ΑΤΑ).

Κατά το διάστημα παρακολούθησης (92±12 εβδομάδες), στην ομάδα ελέγχου δεν σημειώθηκε επούλωση των ελκών χωρίς χειρουργική επέμβαση, ενώ το 66% της ομάδας ΘΥΒΟ παρουσίασε πλήρη επούλωση χωρίς χειρουργική επέμβαση. Επίσης, στην ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκε χειρουργικός καθαρισμός, ακρωτηριασμός, χρήση κρημονού ή δερματικού μοσχεύματος για να επιτευχθεί πλήρης επούλωση, ενώ στην ομάδα ΘΥΒΟ μόνο 8 ασθενείς υπεβλήθησαν στις παραπάνω παρεμβάσεις. Επιπρόσθετα, στην ομάδα ελέγχου το 48% τέθηκε σε απομακρυσμένο ακρωτηριασμό και το 34% σε εγγύ. Από την άλλη πλευρά, μόνο το 4% στην ομάδα ΘΥΒΟ υπεβλήθη σε απομακρυσμένο ακρωτηριασμό, ενώ κατένευσε ασθενής σε εγγύ.

Οι Efrati et al⁷ πραγματοποίησαν προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με σκοπό να διερευνήσουν την επίδραση της ΘΥΒΟ σε συνδυασμό με τη χορήγηση Ν-ακετυλοκυστεΐνης (NAC) στην οξυγόνωση των ιστών βάσει της



Εικόνα 1. Διάγραμμα Ροής Μελετών.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετών που διερευνούν την επίδραση της ΘΥΒΟ στην επούλωση χρόνιων ελκών.

Συγγραφέας/έτος	Τύπος μελέτης	Μέθοδος	Πληθυσμός	Κύριες μετρήσεις	Αποτελέσματα	Περιορισμοί
Duzgun et al ⁶ /2008	Τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	50 ασθενείς σε συντηρητική θεραπεία 50 ασθενείς σε συντηρητική και ΘΥΒΟ (60 συνεδρίες)	100 ασθενείς με χρόνια έλκη κάτω άκρων	<ul style="list-style-type: none"> • Ρυθμός επούλωσης • Αριθμός των ακρωτηριασμών • Αριθμός χειρουργικής αντιμετώπισης και χρήσης δερματικού μοσχεύματος 	<ul style="list-style-type: none"> • 66% πλήρης επούλωση στην ομάδα ΘΥΒΟ χωρίς χειρουργικό καθαρισμό • Μείωση αριθμού χειρουργικού καθαρισμού, ακρωτηριασμού ή χρήσης δερματικού μοσχεύματος 	<ul style="list-style-type: none"> • Μικρός αριθμός δειγμάτων • Μόνο ασθενείς με ΣΔ
Efrati et al ⁷ /2009	Προοπτική, τυχαιοποιημένη, διασταυρωμένη κλινική μελέτη	25 ασθενείς με χορήγηση NAC πριν ή μετά τη ΘΥΒΟ. 25 ασθενείς σε ΘΥΒΟ χωρίς χορήγηση NAC.	50 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2	<ul style="list-style-type: none"> • Ιστική αιμάτωση 	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση οξειδωτικού stress 	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο ασθενείς με ΣΔ
Wang et al ¹¹ /2009	Συγκριτική μελέτη	34 ασθενείς σε ESWT, 2 παλμοί/2 εβδομάδες για 6 εβδομάδες 36 ασθενείς σε ΘΥΒΟ 1/ημέρα, σύνολο 20	70 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Ρυθμός επούλωσης • Ιστική αιμάτωση • Κυτταρική απάντηση 	<ul style="list-style-type: none"> • 31% πλήρης επούλωση σε ESWT vs 22% σε ΘΥΒΟ • 58% βελτίωση σε ESWT vs 50% σε ΘΥΒΟ • Βελτίωση της δραστηριότητας των κυττάρων σε ESWT • Αύξηση του ενδοθηλιακού οξειδίου του αζώτου και έκφρασης του πυρηνικού αντιγόνου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού 	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο ασθενείς με ΣΔ
Londahl et al ¹⁸ /2010	Τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, μονοκεντρική κλινική μελέτη	49 ασθενείς σε ΘΥΒΟ 45 ασθενείς σε εικονική θεραπεία	94 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Αριθμός πλήρης επούλωσης 	<ul style="list-style-type: none"> • 52% πλήρης επούλωση σε 1 χρόνο παρακολούθησης στη ΘΥΒΟ ομάδα vs 29% στην ομάδα ελέγχου 	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο ασθενείς με ΣΔ

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφέας/έτος	Τύπος μελέτης	Μέθοδος	Πληθυσμός	Κύριες μετρήσεις	Αποτελέσματα	Περιορισμοί
Löndahl et al. ⁹ /2011 Νορβηγία	Τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	38 ασθενείς σε ΘΥΒΟ 37 ασθενείς σε εικονική θεραπεία	75 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Ρυθμός επιούλωσης • Ποιότητα ζωής 	<ul style="list-style-type: none"> • Ταχύτερη επιούλωση • Βελτίωση της ποιότητας ζωής 	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο ασθενείς με ΣΔ
O'Reilly et al. ¹³ /2011	Προοπτική, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη	59 ασθενείς σε συντηρητική θεραπεία και ΘΥΒΟ. 59 ασθενείς σε συντηρητική θεραπεία	118 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Κίνδυνος για ακρωτηριασμό • Έκταση και βαρύτητα ελκών 	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση κινδύνου για ακρωτηριασμό στις 12 εβδομάδες • Μείωση της έκτασης των ελκών • Μείωση της βαρύτητας των ελκών κατά Wanger 	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο ασθενείς με ΣΔ
Wang et al. ¹⁰ /2011	Συγκριτική μελέτη	39 ασθενείς σε ESWT 2 φορές/εβδομάδα, σύνολο 6 συνεδρίες. 38 ασθενείς σε ΘΥΒΟ 1 φορά/ημέρα, σύνολο 20 συνεδρίες	77 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Ρυθμός επιούλωσης • Ιστική αιμάτωση 	<ul style="list-style-type: none"> • 57% πλήρως επιουλωμένα έλκη σε ESWT vs 26% σε ΘΥΒΟ • 32% βελτιωμένα έλκη σε ESWT vs 15% σε ΘΥΒΟ. • Αύξηση πολλαπλασιασμού κυττάρων και μείωση απόπτωσης σε ESWT • Βελτίωση ρυθμού διάχυσης αίματος 	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο ασθενείς με ΣΔ
Ma et al. ¹² /2013	Ελεγχόμενη κλινική μελέτη	18 ασθενείς σε συντηρητική θεραπεία 18 ασθενείς σε συντηρητική θεραπεία και ΘΥΒΟ (10 συνεδρίες)	36 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Έκταση έλκους • Ιστική αιμάτωση 	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση της έκτασης του έλκους στις 14 ημέρες • Αύξηση της TcPO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Μικρός αριθμός δείγματος
Margolis et al. ¹⁴ /2013	Μελέτη παρατήρησης κοόρτης	793 ασθενείς σε ΘΥΒΟ. 5466 ασθενείς σε άλλες θεραπείες.	6.259 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> • Κίνδυνος ακρωτηριασμού • Αριθμός επιούλωσης ελκών 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,5-3 φορές πιθανότερος ένας ακρωτηριασμός σε ασθενείς με ΘΥΒΟ • 1,2-3 φορές λιγότερη πιθανότητα επιούλωσης των ελκών σε ασθενείς με ΘΥΒΟ 	<ul style="list-style-type: none"> • Μόνο ασθενείς με ΣΔ

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφέας/έτος	Τύπος μελέτης	Μέθοδος	Πληθυσμός	Κύριες μετρήσεις	Αποτελέσματα	Περιορισμοί
Stoekenbroek et al ^{15/} 2015	Πολυκεντρική Τυχαίο-πονημένη Κλινική Δοκιμή. 30 Νοσοκομεία	Συντηρητική θεραπεία vs 40 συνεδρίες ΘΥΒΟ	275 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> Συχνότητα ακρωτηριασμών Ρυθμός επούλωσης ελκών Ποιότητα ζωής 	<ul style="list-style-type: none"> Μείωση κινδύνου ακρωτηριασμού Ταχύτερη επούλωση Βελτίωση της ποιότητας ζωής 	Μόνο ασθενείς με ΣΔ
Fagher et al ^{16/} 2015	Διπλή-τυφλή δοκιμή	75 ασθενείς με ΣΔ	38 ασθενείς σε ΘΥΒΟ (40 συνεδρίες) 37 σε εικονική θεραπεία	<ul style="list-style-type: none"> Ρυθμός επούλωσης Παράταση διαστήματος QT Αριθμός επιπλοκών Ημέρες νοσηλείας 	<ul style="list-style-type: none"> Μείωση του χρόνου επούλωσης Μείωση του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT Λιγότερες επιπλοκές Μικρότερος χρόνος νοσηλείας 	
Fedorco et al ^{17/} 2016	Προοπτική, τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή κλινική μελέτη	49 ασθενείς σε ΘΥΒΟ. 54 ασθενείς σε εικονική θεραπεία	103 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2	<ul style="list-style-type: none"> Κίνδυνος ακρωτηριασμού Έκταση και βαρύτητα έλκος 	<ul style="list-style-type: none"> Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση του κινδύνου ακρωτηριασμού Μη σημαντική στατιστική διαφορά των δύο ομάδων στην επούλωση, στο μέγεθος και στην ταξινόμηση κατά Wagner των ελκών 	Μόνο ασθενείς με ΣΔ
Chen et al ^{18/} 2017	Προοπτική, τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη	20 ασθενείς σε ΘΥΒΟ και συντηρητική θεραπεία 18 ασθενείς σε συντηρητική θεραπεία	38 ασθενείς με ΣΔ	<ul style="list-style-type: none"> Αριθμός ακρωτηριασμών Αριθμός πλήρους επούλωσης 	<ul style="list-style-type: none"> 25% πλήρης επούλωση στη ΘΥΒΟ vs 5,5% στην ομάδα ελέγχου 5% ακρωτηριασμοί στη ΘΥΒΟ vs 11% στην ομάδα ελέγχου 	<ul style="list-style-type: none"> Μικρός αριθμός δείγματος Ασθενείς μόνο με ΣΔ

διαδερμικής μέτρησης πίεσης του οξυγόνου (TcPO₂). Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 50 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που φέρουν μη επουλωμένα έλκη κάτω άκρων. Όλοι οι ασθενείς ακολούθησαν δύο θεραπείες με 100% οξυγόνο στις 2 ATA, για 90 λεπτά σε διάστημα 5 ημερών και εν συνεχεία τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες των 25 ατόμων με ή χωρίς θεραπεία με NAC. Το πρωτόκολλο της ΘΥΒΟ αφορούσε σε 30 λεπτά έκθεση στον ατμοσφαιρικό αέρα, 30 λεπτά έκθεση σε 100% οξυγόνο στην 1 ATA και 30 λεπτά έκθεση σε 100% οξυγόνο στις 2,5 ATA.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική αύξηση του TcPO₂ πάνω από 200 mmHg (444±83 mmHg) στο 66% των ασθενών, ενώ το 34% δεν παρουσίασε καμία μεταβολή (78±16 mmHg). Στη συνέχεια χορηγήθηκε στους ασθενείς NAC με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του TcPO₂ από 78±16 mmHg σε 334±67 mmHg (p<0,001) και το 70,6% να επιτυγχάνει TcPO₂>200 mmHg, ενώ καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με αρχική μέτρηση TcPO₂>200 mmHg. Τέλος, οι 42 συνολικά ασθενείς που παρουσίασαν TcPO₂>200 mmHg ακολούθησαν το πλήρες πρωτόκολλο της ΘΥΒΟ με αποτέλεσμα το 82% των ασθενών να παρουσιάσει πλήρη επούλωση των ελκών. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι η ΘΥΒΟ αύξησε τη γενική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAOS) και μείωσε τη μαλονοδιαλδεΐδη (MDA). Συνεπώς, η χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης πριν ή κατά τη διάρκεια της ΘΥΒΟ μπορεί να βελτιώσει την ανεπαρκή περι-τραυματική οξυγόνωση των ιστών μέσω εξασθένησης του οξειδωτικού stress και αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO).

Οι Wang et al⁹ πραγματοποίησαν μελέτη όπου συμμετείχαν 70 ασθενείς με ΣΔ και χρόνια έλκη στα κάτω άκρα, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα με 34 ασθενείς (36 έλκη) αποτέλεσαν την ομάδα ESWT, ενώ η δεύτερη με 36 ασθενείς (36 έλκη) την ομάδα ΘΥΒΟ. Οι ασθενείς στην ομάδα ESWT έλαβαν 2 παλμούς κρουστικού κύματος 300+100/cm σε πυκνότητα ροής ενέργειας 0,11 mJ/cm κάθε 2 εβδομάδες για 6 εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς της ομάδας ΘΥΒΟ έλαβαν μία θεραπεία ημερησίως για 20 θεραπείες.

Τα ευρήματα για την ομάδα ESWT έδειξαν πλήρη επούλωση των ελκών σε ποσοστό 31%, βελτίωση στο 58%, ενώ στο 11% δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή. Αναφορικά με την ομάδα ΘΥΒΟ τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 22%, 50% και 28%. Παράλληλα, στην ομάδα ESWT παρατηρήθηκε βελτίωση της τοπικής αιμάτωσης και αύξηση της συγκέντρωσης κυττάρων στα έλκη συγκριτικά με την ομάδα ΘΥΒΟ. Κατά την ανοσοϊστοχημική ανάλυση, στην ομάδα ESWT καταγράφηκαν σημαντικές αυξήσεις στην έκφραση ενδοθηλιακού οξειδίου του αζώτου, ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

αγγείων και έκφρασης πυρηνικού αντιγόνου κυτταρικού πολλαπλασιασμού αναφορικά με την ομάδα ΘΥΒΟ.

Τα ανωτέρω ευρήματα ενισχύονται και από τη μελέτη των Wang et al⁸ οι οποίοι πραγματοποίησαν προοπτική μελέτη με σκοπό να συγκρίνουν την επίδραση της θεραπείας με ωστικά κύματα-κρουστικό υπέρηχο (shockwave-ESWT) και της ΘΥΒΟ στην επούλωση των χρόνιων ελκών σε ασθενείς με ΣΔ.

Η ομάδα ESWT (39 ασθενείς/44 έλκη στα κάτω άκρα) έλαβε θεραπεία δύο φορές την εβδομάδα για συνολικά έξι θεραπείες. Η ομάδα της ΘΥΒΟ (38 ασθενείς/40 έλκη στα κάτω άκρα) έλαβε καθημερινά 1 συνεδρία υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας για συνολικά 20 θεραπείες. Τα αποτελέσματα έδειξαν πλήρη επούλωση ελκών στο 57% της ομάδας ESWT και 25% της ομάδας ΘΥΒΟ (p=0,003) και το 32% των ελκών να παρουσιάζουν βελτίωση στην ομάδα ESWT ενώ μόλις το 15% στην ομάδα ΘΥΒΟ (p=0,071). Επιπρόσθετα, βελτίωση στον ρυθμό διάχυσης της ροής αίματος βρέθηκε μόνο στην ομάδα ESWT (p=0,002), καθώς επίσης και σημαντική αύξηση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με ταυτόχρονη μείωση στην κυτταρική απόπτωση στην ομάδα ESWT.

Το 2010 οι Londahl et al¹⁰ εξέτασαν την επίδραση της ΘΥΒΟ στη διαχείριση των χρόνιων διαβητικών ελκών σε 94 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που έφεραν τουλάχιστον ένα έλκος σταδίου 2-4 κατά Wagner στην περιοχή των σφυρών ενώ είχαν υποβληθεί σε λιγότερο από 2 μήνες θεραπεία σε κλινική διαβητικού ποδιού και είχαν επαρκή περιφερική αιμάτωση.

Οι ασθενείς τυχαία κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη ομάδα (n=49) τέθηκε σε ΘΥΒΟ και η δεύτερη (n=45) τέθηκε σε θεραπεία με υπερβαρικό αέρα. Με τα δεδομένα αυτά έγινε η πρώτη ανάλυση (intention-to-treat analysis), ενώ όσοι ασθενείς συμπλήρωσαν >35 συνεδρίες αποτέλεσαν το δείγμα για τη δεύτερη ανάλυση (per protocol analysis). Η συχνότητα της ΘΥΒΟ ήταν 5 φορές την εβδομάδα διάρκειας 95 λεπτών για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Τα πρώτα 5 λεπτά οι ασθενείς συμπιέζονταν στον αέρα, ακολουθούσε θεραπεία 85 λεπτών με εισπνοή 100% οξυγόνου στις 2,5 ATA και τέλος 5 λεπτά αποσυμπίεσης.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ως προς την επίδραση της ΘΥΒΟ στην επούλωση των ελκών. Συγκεκριμένα, στην πρώτη ανάλυση επήλθε επούλωση στο 52% των ασθενών που έλαβαν ΘΥΒΟ και στο 29% που έλαβαν placebo θεραπεία (p=0,030). Στη δεύτερη ανάλυση, παρατηρήθηκε αύξηση στο 61% για την ομάδα ΘΥΒΟ, ενώ από την άλλη πλευρά σημειώθηκε μείωση στο 27% στη δεύτερη ομάδα (p=0,009).

Σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη των Löndahl et al¹¹ το 2011, μελετήθηκε η σχέση της ΘΥΒΟ με την ποιότητα ζωής ασθενών με ΣΔ και χρόνια έλκη κάτω άκρων. Συνολικά συμμετείχαν 75 ασθενείς, όπου οι 38 τυχαιοποιήθηκαν σε ΘΥΒΟ και οι 37 σε εικονική θεραπεία (ομάδα ελέγχου). Η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με την κλίμακα SF-36. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντική βελτίωση της ψυχικής υγείας και της κοινωνικής λειτουργικότητας της ομάδας ΘΥΒΟ, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα ελέγχου.

Σε μελέτη των Ma et al¹² το 2013 διερευνήθηκε η επίδραση της ΘΥΒΟ και του οξειδωτικού stress σε χρόνια έλκη 36 ασθενών με ΣΔ. Το 86,1% του δείγματος είχε ΣΔ τύπου 2 και το 47,2% είχε έλκη κάτω άκρων σταδίου 3 κατά Wagner. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου (n=18) έλαβαν συντηρητική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης των νεκρωμάτων και του ελέγχου της γλυκόζης. Οι ασθενείς της ομάδας ΘΥΒΟ (n=18) έλαβαν συντηρητική θεραπεία σε συνδυασμό με ΘΥΒΟ δύο φορές την ημέρα για 90 λεπτά στις 2,5 ατμόσφαιρες, 5 ημέρες την εβδομάδα για 2 εβδομάδες.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν αύξηση της TcPO₂ στην ομάδα ΘΥΒΟ την 7η ημέρα (477,8±118,2 mmHg έναντι 37,06±5,23 mmHg, P<0,01) και τη 14η ημέρα (501,1±137,7 mmHg έναντι 35,61±4,85 mmHg, P<0,01) συγκριτικά με την αρχική μέτρηση. Επιπλέον, η μείωση της έκτασης του έλκους στην ομάδα ΘΥΒΟ ήταν σημαντικότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (42,4±20,0% έναντι 18,1±6,5%, P<0,05). Τέλος, για να προσδιοριστεί το οξειδωτικό stress, αξιολογήθηκαν η μηλονική διαλδεΰδη (malondialdehyde - MDA) και τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων [υπεροξειδάσης γλουταθειόνης (GPx), υπεροξειδίου δισμουτάσης (SOD) και καταλάσης (CAT)], τα οποία σημείωσαν αύξηση στην ομάδα ΘΥΒΟ αναφορικά με την ομάδα ελέγχου τη 14η ημέρα (P<0,05).

Οι O'Reilly et al¹³ πραγματοποίησαν προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, συγκρίνοντας τη συνήθη φροντίδα των ελκών με τη ΘΥΒΟ σε χρόνια μη θεραπεύσιμα έλκη κάτω άκρων σε ασθενείς με ΣΔ. Το δείγμα αποτέλεσαν 118 ασθενείς με μη αναστρέψιμα έλκη των κάτω άκρων κατά Wagner 2-4 ελεύθερα θεραπείας τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Η ομάδα ΘΥΒΟ έλαβε θεραπεία για χρονικό διάστημα 6 εβδομάδων, με 5 συνεδρίες την εβδομάδα διάρκειας 90 λεπτών στις 2,4 ATA.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα ΘΥΒΟ δεν πληρούσε πλέον τα κριτήρια για μεγάλο ακρωτηριασμό ή για ακρωτηριασμό κάτω από το γόνατο ή το μετατάρ-

σιο μετά από 12 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του βάθους, μήκους, πλάτους και έκτασης των ελκών, καθώς και μείωση στην ταξινόμηση των ελκών κατά Wagner και του χρόνου επούλωσης, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν τη συνήθη φροντίδα υγείας.

Από την άλλη πλευρά, το ίδιο χρονικό διάστημα δημοσιεύθηκε η μελέτη των Margolis et al¹⁴ η οποία αντικρούει τα ανωτέρω αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, στη μελέτη συμμετείχαν 6.259 ασθενείς με ΣΔ και χρόνια έλκη κάτω άκρων με σκοπό τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της ΘΥΒΟ με άλλες συμβατικές θεραπείες μέσα από δεδομένα που αντλήθηκαν από τη National Healing Corporation (NHC). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η ομάδα ΘΥΒΟ ήταν 1,5 με 3 φορές πιο πιθανό να υποβληθούν σε ακρωτηριασμό και 1,2 με 3 φορές λιγότερο πιθανό να επουλώσουν το έλκος τους από εκείνους που δεν την έλαβαν. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι ακρωτηριασμοί στους ασθενείς που έλαβαν ΘΥΒΟ συνέβησαν στις 106,1±113,2 ημέρες και στους υπόλοιπους στις 88,6±90,1 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας.

Σε ερευνητική μελέτη των Stoekenbroek et al¹⁵ εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της ΘΥΒΟ ως συμπληρωματική θεραπεία, στη θεραπεία των ισχαιμικών ελκών σε ασθενείς με ΣΔ. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν τυχαιοποιημένος κλινικός έλεγχος. Συμπεριελήφθησαν 30 νοσοκομεία και 10 κέντρα υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας με το δείγμα να ανέρχεται σε 275 ασθενείς με ΣΔ 1 ή 2 και έλκη σταδίου κατά Wagner 2-4, που επέμεναν για τουλάχιστον 4 εβδομάδες, και ταυτόχρονη ισχαιμία κάτω άκρου [συστολική αρτηριακή πίεση σφυρού <70 mmHg, συστολική αρτηριακή πίεση <50 mmHg ή τάση διαδερμικού οξυγόνου (TcPO₂) στο κάτω μέρος του ποδιού <40 mmHg]. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε συντηρητική θεραπεία (ομάδα ελέγχου) και σε συνδυασμό συντηρητικής θεραπείας με ΘΥΒΟ (ομάδα ΘΥΒΟ) για 40 συνεδρίες σε χρονικό διάστημα 12 μηνών.

Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του κινδύνου ακρωτηριασμού και μείωση του χρόνου που απαιτείτο έως την πλήρη επούλωση των ελκών μετά από 12 μήνες με ΘΥΒΟ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των μικρών ακρωτηριασμών, μείωση των υποτροπών των ελκών, βελτίωση του TcPO₂ στα επιθυμητά όρια και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Στη μελέτη των Fagher et al¹⁶ το 2015 ερευνήθηκαν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ΘΥΒΟ στην παράταση του διαστήματος QT στον καρδιακό ρυθμό 75 ασθενών με ΣΔ και έλκη κάτω άκρων. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα ΘΥΒΟ και την ομάδα που έλα-

βε εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου). Μόνο οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν >35 ολοκληρωμένες συνεδρίες ΘΥΒΟ συμπεριλήφθηκαν στην αξιολόγηση.

Από τους αρχικούς 75 ασθενείς (38 με ΘΥΒΟ/37 εικονικό φάρμακο), δύο εξαιρέθηκαν λόγω χρήσης βηματοδότη. Ο χρόνος QT ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα ΘΥΒΟ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στα 2 χρόνια παρακολούθησης (438 έναντι 453 ms, $p<0,05$). Συγκεκριμένα, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα ΘΥΒΟ είχαν χρόνο QT>450 ms (22 έναντι 53%, $p=0,020$). Επίσης ο χρόνος νοσηλείας και οι επιπλοκές λόγω λοιμώξεων μειώθηκαν στην ομάδα ΘΥΒΟ.

Η μελέτη των Fedorco et al¹⁷ το 2016 διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της ΘΥΒΟ στη μείωση του κινδύνου για σοβαρό ακρωτηριασμό και παράλληλα για τη βελτίωση της επούλωσης των ελκών σε ασθενείς με ΣΔ. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 103 ασθενείς με έλκη κάτω άκρων τα οποία είχαν για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Στη συνέχεια οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα ΘΥΒΟ ($n=49$) και η ομάδα που θα λάμβανε εικονική θεραπεία (ομάδα ελέγχου) ($n=54$). Η ομάδα ΘΥΒΟ ακολούθησε συνεδρίες 90 λεπτών σε πίεση 244kPa, 5 φορές την εβδομάδα για 6 εβδομάδες (σύνολο=30 συνεδρίες). Η ομάδα ελέγχου συμμετείχε σε θεραπεία με αέρα σε 125 kPa.

Κατά την ανάλυση βρέθηκε μη στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με τη μείωση του κινδύνου για σοβαρό ακρωτηριασμό, καθώς το 22,5% στην ομάδα ΘΥΒΟ και το 24,1% στην ομάδα ελέγχου πληρούσαν τα κριτήρια για σοβαρό ακρωτηριασμό στις 12 εβδομάδες ($p=0,846$). Το ποσοστό των προτεινόμενων ακρωτηριασμών για την ομάδα ΘΥΒΟ ήταν 51% και 48% για την ομάδα ελέγχου. Επιπρόσθετα, καμία σημαντική στατιστικά διαφορά δεν βρέθηκε σχετικά με την επούλωση των ελκών σε επίπεδο έκτασης και ταξινόμηση κατά Wagner.

Οι Chen et al¹⁸ το 2017, πραγματοποίησαν μελέτη σε 38 ασθενείς με ΣΔ που έφεραν έλκη με ανεπαρκή ένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα ($n=20$) έλαβε ΘΥΒΟ, ενώ η δεύτερη ομάδα τη συνήθη φροντίδα υγείας (ομάδα ελέγχου) ($n=18$). Η χρονική διάρκεια των συνεδριών ΘΥΒΟ ήταν 120 λεπτά στις 2,5 ATA, 5 φορές την εβδομάδα για 4 διαδοχικές εβδομάδες.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν πως το ποσοστό των πλήρως επουλωμένων ελκών ήταν 25% για την ομάδα ΘΥΒΟ και μόλις 5,5% στην ομάδα ελέγχου ($P=0,001$). Επίσης ο ρυθμός ακρωτηριασμού ήταν 5% για την πρώτη ομάδα και 11% για τη δεύτερη ($P=0,010$). Στατιστικά σημαντική βελτίωση βρέθηκε σχετικά με τους δείκτες φλεγμονής,

την αιματική ροή και την ποιότητα ζωής των ασθενών στην ομάδα ΘΥΒΟ ($P<0,05$).

Συζήτηση

Με την ολοκλήρωση της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης διαπιστώθηκε πως οι μελέτες εμφανίζουν ετερογένεια, τόσο στον ερευνητικό σχεδιασμό τους, όσο και στα εξαγόμενα αποτελέσματά τους. Παρόλο που η ΘΥΒΟ εφαρμόζεται για περισσότερα από 20 χρόνια στη θεραπεία των χρόνιων ελκών, η βιβλιογραφία μπορεί να χαρακτηριστεί αρκετά ελλιπής καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές σημαντικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της ΘΥΒΟ σε χρόνια έλκη.

Έχει φανεί ότι η ΘΥΒΟ έχει πολλές διαφορετικές επιδράσεις στα χρόνια έλκη, ωστόσο η συνεισφορά της βασίζεται στο πλαίσιο της συμπληρωματικής θεραπείας και όχι της αποκλειστικής θεραπείας των χρόνιων ελκών. Ως θεραπεία ίσως να επιδρά θετικά στην ισορροπία των μικροβίων, τη μόλυνση των μαλακών μορίων και την αγγειογένεση.¹⁸

Κοινό σημείο των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση αποτελεί η παραδοχή των πλεονεκτημάτων της χρήσης της ΘΥΒΟ ως συμπληρωματικής θεραπευτικής μεθόδου και η συμβολή της στην ταχύτερη επούλωση των ελκών και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών μεγιστοποιώντας το όφελος για τον ασθενή.^{6,12-13,15,18} Επιπρόσθετα η μετα-ανάλυση των Kranke et al¹⁹ που συμπεριέλαβε 7 τυχαιοποιημένες μελέτες, αξιολογούσε την αποτελεσματικότητα της ΘΥΒΟ σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία στα χρόνια έλκη. Μετά την ανάλυση των δεδομένων, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή της ΘΥΒΟ έναντι της συντηρητικής θεραπείας στην επούλωση των ελκών στους 6 μήνες (2 μελέτες) και στον 1 χρόνο (3 μελέτες). Όμως στις περισσότερες περιπτώσεις η ΘΥΒΟ εμφανίστηκε πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τη συντηρητική θεραπεία καθώς οι ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά επούλωσης των ελκών. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μελέτη των Fedorco et al¹⁷ που συμπεραίνει ότι η ΘΥΒΟ ως συμπληρωματική θεραπεία δεν υπερέρχει στον χρόνο επούλωσης, στη μεταβολή του μεγέθους του έλκους και στην ταξινόμηση κατά Wagner από τη συντηρητική θεραπεία.

Αδιαμφισβήτητη είναι επίσης, η θετική επίδραση της ΘΥΒΟ στην επούλωση ελκών οφειλόμενων στη χρήση της ακτινοβολίας καθώς και στη θεραπεία της οστεοραδιονέκρωσης, των επιπλοκών της ακτινοβολίας της πυέλου (κυστίτιδα και πρωκτίτιδα) και στην οστεοραδιονέκρωση των σιαγόνων. Για τον λόγο αυτόν συνιστάται η ολοκλήρωση 20 συνεδριών ΘΥΒΟ πριν τη χειρουργική επέμβαση στη στοματική κοιλότητα.²⁰⁻²¹

Επίσης, σε τυχαιοποιημένη μελέτη των Kessler et al,²² πραγματοποιήθηκε σύγκριση της ΘΥΒΟ με τη συντηρητική θεραπεία σε 28 νοσηλεύομενους ασθενείς με νευροπαθητικά έλκη (βαθμού 1 έως 3 κατά Wagner). Οι ασθενείς που ακολούθησαν δύο ημερήσιες συνεδρίες ΘΥΒΟ διάρκειας 90 λεπτών, πέντε φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες σημείωσαν μείωση της έκτασης των ελκών τους σε διπλάσιο ποσοστό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως η βελτίωση δεν παρέμεινε με το πέρας της ΘΥΒΟ με το μέγεθος των ελκών να επιστρέφει στην αρχική έκταση.

Ένας αριθμός μελετών που εντοπίστηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, διερευνούσαν την επίδραση της ΘΥΒΟ στον κίνδυνο ακρωτηριασμού σε ασθενείς με ΣΔ που φέρουν έλκη στα κάτω άκρα.⁷⁻¹² Οι Stoekenbroek et al¹⁵ συμπεραίνουν σημαντική αποφυγή μεγάλων και μικρών ακρωτηριασμών σε ασθενείς με ΣΔ και έλκη μετά από 12 μήνες με ΘΥΒΟ. Σε συμφωνία παρουσιάζονται και τα αποτελέσματα των μελετών των Duzgun et al⁶ και Chen et al,¹⁸ τα οποία αναφέρουν σημαντική μείωση του αριθμού των ακρωτηριασμών στους ασθενείς που έλαβαν ΘΥΒΟ σε αντίθεση με όσους που δεν έλαβαν.

Επίσης, στην πρώτη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, που αξιολογεί την επιρροή της ΘΥΒΟ στην πρόληψη των ακρωτηριασμών σε ασθενείς με ΣΔ, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΘΥΒΟ δεν πληρούσαν τα κριτήρια για μεγάλο ακρωτηριασμό σε 12 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.¹² Σε συμφωνία με τα ανωτέρω έρχεται και η μελέτη των Faglia et al²³ (1996), όπου το ποσοστό των ακρωτηριασμών στους ασθενείς που ακολούθησαν ΘΥΒΟ ήταν 8,6%, ενώ στους ασθενείς που δεν ακολούθησαν ΘΥΒΟ ήταν 33,3%.

Σε αντίθετα αποτελέσματα καταλήγει η μελέτη των Margolis et al,¹⁴ σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς που έλαβαν ΘΥΒΟ εμφανίζουν 1,5 έως 3 φορές περισσότερες πιθανότητες για ακρωτηριασμό συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν άλλη θεραπεία. Το εύρημα αυτό αποδίδεται στη χρονική στιγμή που πραγματοποιούνταν οι ακρωτηριασμοί, καθώς απείχαν πολύ από το πέρας των συνεδριών με ΘΥΒΟ. Επιπρόσθετα, η μεθοδολογία της μελέτης θέτει περιορισμούς και σημαντικές αμφισβητήσεις στα αποτελέσματά της. Συγκεκριμένα, ο αριθμός των συνεδριών ήταν μεγαλύτερος από το συνιστώμενο και το δείγμα της μελέτης προέρχεται από ένα κέντρο μόνο, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό να εντοπίσουν τυχόν βελτίωση της αποτελεσματικότητας της

ΘΥΒΟ σε συνδυασμό με τη χορήγηση μίας πρόσθετης ουσίας. Οι Nasole et al²⁴ (2014) αναφέρουν πως η χορήγηση α-λιποϊκού οξέος (LA) ή εναντιομέρες R-(+)- λιποϊκού οξέος (RLA) σε συνδυασμό με ΘΥΒΟ οδηγεί σε ταχύτερη επούλωση των χρόνιων ελκών. Τονίζουν ωστόσο, ότι η RLA φάνηκε πιο αποτελεσματική από το LA στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της ΘΥΒΟ θεραπείας.

Σε συμφωνία με τη μελέτη αυτή είχαν ήδη οδηγηθεί οι Alleva et al²⁵ προτείνοντας ότι το LA μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με τη ΘΥΒΟ ώστε να βελτιωθούν οι θετικές επιδράσεις της ΘΥΒΟ. Κίνητρο των ερευνητών αποτέλεσε η ήδη υπάρχουσα γνώση σχετικά με την ανάπτυξη δραστικών μορφών οξυγόνου που προκαλούν κυτταρικές βλάβες σε καταστάσεις παρατεταμένης έκθεσης των ασθενών σε μεγάλες συγκεντρώσεις οξυγόνου. Δεδομένου αυτού η χορήγηση αντιοξειδωτικής ουσίας φαίνεται πως προφυλάσσει από τις δευτερογενείς επιπλοκές της ΘΥΒΟ.²⁶

Παρόμοια μελέτη πραγματοποίησαν οι Efrati et al⁷ το 2009, ερευνώντας τον πιθανό ρόλο της NAC στην αποτελεσματικότητα της ΘΥΒΟ στην οξυγόνωση των ιστών. Τα αποτελέσματά τους ήταν εξίσου ενθαρρυντικά, καθώς σημειώθηκε επιτάχυνση του ρυθμού επούλωσης των χρόνιων ελκών.

Παράλληλα, το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε στις επιδράσεις της ΘΥΒΟ σε άλλες παραμέτρους όπως μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Συγκεκριμένα, οι Fagher et al²⁶ βρήκαν μακροπρόθεσμη μείωση του κινδύνου παράτασης του QT σε ασθενείς με ΣΔ που έλαβαν ΘΥΒΟ γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που δεν υπεβλήθησαν σε ΘΥΒΟ. Η σημαντικότητα του ευρήματος αυτού συνδέεται με τη συσχέτιση της παράτασης του διαστήματος QT και την εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών που δύναται να οδηγήσουν στον θάνατο σε ασθενείς με ΣΔ.²⁷

Επιπρόσθετα, η επίδραση της ΘΥΒΟ στην επούλωση των χρόνιων ελκών συγκρίθηκε με άλλες συνιστώμενες θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των ελκών αυτών. Σε δύο διαδοχικές μελέτες των Wang et al⁸ και Wang et al,⁹ πραγματοποιήθηκε σύγκριση της ΘΥΒΟ με τη θεραπεία ESWT στην επούλωση χρόνιων ελκών σε ασθενείς με ΣΔ, συμπεραίνοντας την υπεροχή της ESWT στην επούλωση των ελκών συγκριτικά με τη ΘΥΒΟ.

Η επίδραση της ΘΥΒΟ στην ποιότητα ζωής και τον ψυχισμό των ασθενών με χρόνια έλκη φαίνεται να είναι θετική βελτιώνοντας τη γενική ψυχική υγεία των ασθενών. Σε μελέτη των Londahl et al¹¹ βρέθηκε σημαντική στατιστική διαφορά στις απαντήσεις των ασθενών πριν και μετά τη ΘΥΒΟ βάσει της κλίμακας SF-36. Συγκεκρι-

μένα, η γενική ψυχική υγεία των ασθενών είχε βελτιωθεί σημαντικά μετά από έναν χρόνο κάτι που δεν σημειώθηκε στους ασθενείς που δεν έλαβαν ΘΥΒΟ. Σε συμφωνία έρχονται τα αποτελέσματα των Abidia et al²⁷ όπου με τη χρήση του ίδιου εργαλείου κατέληξαν ότι η ομάδα που έλαβε ΘΥΒΟ εμφάνισε εξίσου βελτιωμένη γενική υγεία και ζωτικότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν τη συνήθη φροντίδα υγείας. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και για την κλίμακα της κατάθλιψης.

Βασικός περιορισμός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αποτελεί το γεγονός ότι η υπάρχουσα βιβλιογραφία εστιάζει κυρίως στη χορήγηση υπερβαρικού οξυγόνου για την αντιμετώπιση χρόνιων ελκών ισχαιμικής αιτιολογίας κατά κανόνα σε ασθενείς με ΣΔ. Παρά το γεγονός ότι τα φλεβικά έλκη των κάτω ακρών εμφανίζουν την υψηλότερη συχνότητα και παρουσιάζουν συχνά υποτροπές και ανεπαρκή επούλωση αποτελώντας την κύρια ένδειξη για ΘΥΒΟ, παρατηρείται ερευνητικό έλλειμμα στον τομέα αυτόν. Οι Kranke et al¹⁹ το 2012 στη μετα-ανάλυσή τους τονίζουν τη σημαντική επίδραση της ΘΥΒΟ στη μείωση του μεγέθους των ελκών σε 6 μόνο εβδομάδες.

Το ενδιαφέρον των ερευνητών στα έλκη ασθενών με ΣΔ αποδίδεται στην επίδραση πολλών παραγόντων τόσο στην εμφάνισή τους όσο και στην εξέλιξή της, με αποτέλεσμα να διερευνάται ενδελεχώς η επίδραση της ΘΥΒΟ καθώς φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην επίδραση των παραγόντων αυτών.³⁰ Έτσι, τα δεδομένα γύρω από τα οφέλη της ΘΥΒΟ για την αντιμετώπιση άλλων τύπων ελκών παραμένουν πενιχρά και ασαφή.^{9-10,21}

Μια άλλη αδυναμία της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η έλλειψη στοχευμένης διερεύνησης των επιπλοκών και των μειονεκτημάτων της εφαρμογής της ΘΥΒΟ, η οποία θα μπορούσε να ενισχύσει τη γνώση γύρω από την πρόληψη πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών κι επιπλοκών κατά τη χορήγηση του υπερβαρικού οξυγόνου.¹⁵

Συνολικά διαπιστώθηκε ότι η ΘΥΒΟ βοηθά στην καλύτερη και ταχύτερη επούλωση των τραυμάτων σε σύντομο χρόνο, μόνο όταν εφαρμόζεται ως συμπληρωματική θεραπεία. Παρόλ' αυτά, δεν φαίνεται να μπορεί να προλάβει τυχόν υποτροπές του χρόνιου έλκους. Σε γενικές γραμμές, ωστόσο, στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς με χρόνια έλκος παρουσιάζουν πλήρη επούλωση και σημαντικά μειωμένο κίνδυνο ακρωτηριασμού. Η ταχύτερη επούλωση σχετίζεται με τη σειρά της με μικρότερη έκθεση της πάσχουσας περιοχής σε παράγοντες που συντελούν στην ανάπτυξη λοιμώξεων που ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Μολαταύτα δεν έχει ερευνητικά μελετηθεί η σχέση ανάμεσα στη χορήγηση της ΘΥΒΟ και τους δείκτες θνησιμότητας των ασθενών με χρόνια έλκη.⁹⁻¹⁰

Οι απαιτούμενες δαπάνες για εξασφάλιση του εξοπλισμού για τη χορήγηση του υπερβαρικού οξυγόνου και την εξειδίκευση του προσωπικού στην υπερβαρική Ιατρική αποτελούν ίσως το βασικότερο αντικίνητρο για την ένταξη της μεθόδου στην καθημερινή ιατρική πρακτική.¹⁵ Παρόλο αυτά, έχει φανεί ότι η ΘΥΒΟ είναι πιο αποδοτική από πλευράς κόστους σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία. Οι μελέτες των Guo et al²⁸ και Chuck et al,²⁹ παρουσιάζουν τη ΘΥΒΟ ως μία οικονομική θεραπεία απόρροια της αποφυγής ενός μεγάλου ή μικρού ακρωτηριασμού και της βελτιωμένης ποιότητας ζωής λόγω της ταχύτερης επούλωσης των ελκών. Καταλήγουν έτσι στο συμπέρασμα ότι η ΘΥΒΟ σε συνδυασμό με τη συντηρητική θεραπεία είναι οικονομικά αποτελεσματικότερη από την συντηρητική ως μόνη θεραπεία, για την επούλωση των ελκών σε ασθενείς με ΣΔ.

Συμπεράσματα

Αρκετές μελέτες καταδεικνύουν την επίδραση της ΘΥΒΟ σε έλκη χρόνιου χαρακτήρα και διαφορετικής αιτιολογίας και ειδικότερα σε ισχαιμικά έλκη που οφείλονται σε αναποτελεσματική διαχείριση του ΣΔ. Σήμερα, ωστόσο, παρά τα αναγνωρισμένα οφέλη της, η ΘΥΒΟ αποτελεί ακόμη μια θεραπευτική μέθοδο που δεν εφαρμόζεται ευρέως, ούτε παρέχεται σε κάθε δομή υγείας. Η περιορισμένη εφαρμογή της αποδίδεται στον μικρό βαθμό εξειδίκευσης του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στην εφαρμογή της εν λόγω θεραπείας, αλλά και στην έλλειψη ειδικού υλικοτεχνικού εξοπλισμού. Σημαντικό περιορισμό αποτελεί επίσης το γεγονός ότι η ΘΥΒΟ δεν αποτελεί ένδειξη για τη θεραπεία χρόνιων τραυμάτων και ελκών με αποτέλεσμα πολλοί επαγγελματίες υγείας να μην τη γνωρίζουν ή να την αγνοούν.

Συμπερασματικά, φαίνεται πως είναι απαραίτητη η δι-εξαγωγή περισσότερων σημαντικών τυχαιοποιημένων μελετών ώστε να διερευνηθούν ζητήματα που άπτονται στην επούλωση των χρόνιων ελκών με τη ΘΥΒΟ. Η διενέργεια εστιασμένων μελετών σε θέματα όπως η επίδραση της ΘΥΒΟ σε άλλα είδη χρόνιων ελκών, οι επιπλοκές της ΘΥΒΟ στην επούλωση των τραυμάτων, παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της ΘΥΒΟ στην επούλωση των ελκών και η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της ΘΥΒΟ με την προσθήκη διαφόρων παραμέτρων, αποτελεί επιτακτική ανάγκη. Οι παραπάνω μελέτες θα πρόσφεραν σημαντικές πληροφορίες προσφέροντας στην ιατρική και την κοινωνία μια αξιόπιστη και τεκμηριωμένη θεραπεία στην επούλωση των χρόνιων τραυμάτων και ελκών, που ταλανίζουν μεγάλο αριθμό ασθενών παγκοσμίως.

ABSTRACT

The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy in Treatment of Chronic UlcersMaria-Eleni Tsoukala,¹ Georgios Vasilopoulos,² Martha Kelesi,³ Maria Charcharidou⁴¹RN, MSc(c), Orthopedic Department, 401 General Army Hospital of Athens,²Assistant Professor, Department of Nursing, University of West Attica,³Associate Professor, Department of Nursing, University of West Attica,⁴RN, MSc, PhD, Head Nurse of 1st Nursing Sector, General Hospital of Athens "George Gennimatas", Athens, Greece

Introduction: The administration of hyperbaric oxygen has been found to contribute to improve management and healing of chronic ulcers that affect a large proportion of patients and put in danger their lives and functionality. **Aim:** The purpose of the present systematic review was to explore the effect of hyperbaric oxygen therapy in chronic ulcers' healing. Specifically, the effect of hyperbaric oxygen therapy was investigated in relation to complications and outcomes in different types of chronic ulcers. **Material and Method:** Literature published between 2006 and June 2017 was researched using Pubmed. The research occurred through all levels of evidence. Inclusion criteria were the English language and original research studies. The key words "hyperbaric oxygen therapy", "chronic ulcers" and "ulcers" researched as part of the title, abstract or entire article. Totally 216 studies were retrieved from which only 13 included in the present systematic review. **Results:** The majority of studies includes patients with diabetes mellitus and ulcers in legs. The main outcome was that hyperbaric oxygen therapy contributes to reduce the rate of hospitalization, improve patients' quality of life and their rehabilitation, and fasten ulcers' healing. It is important to mention that benefits of hyperbaric oxygen therapy emerge as a part of a combined therapy. Also, hyperbaric oxygen therapy leads to faster ulcers' healing and reduction of amputations when it is administered with other medicines. **Conclusion:** The hyperbaric oxygen therapy is significantly effective in legs' ulcers management among patients with diabetes mellitus as it also reduces the cost of healthcare services. Nevertheless, it is imperative to investigate in future the effect of hyperbaric oxygen therapy on other types of ulcers, as it is observed a gap of knowledge.

Key-words: Hyperbaric oxygen therapy, ulcers, chronic ulcers.

✉ **Corresponding Author:** Maria-Eleni Tsoukala, 50 Veikou street, GR-111 46 Galatsi, Athens, Faculty of Nursing, Technological Institute of Athens, Greece, Tel: (+30) 6949 119 535, e-mail: marilena_tsou@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

- Χρυσομάλλης Φ. *Κλινική Δερματολογία και Αφροδισιολογία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 2005
- Wold G. *Βασική γηριατρική νοσηλευτική*. Εκδ. Παρισιάνου, Αθήνα, 2011
- Χαρχαρίδου Μ. *Παθοφυσιολογία-Επιδημιολογία Κατακλίσεων*. Στο: 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επούλωσης τραυμάτων και ελκών. 2005:34-37
- Φάλκος ΔΓ. Οδηγός δερματικών παθήσεων για την πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. *Φαρμακευτικός Κόσμος*, Αθήνα, 2012
- Turkington C, Dover J. *The Encyclopedia of Skin and Skin Disorders*. Facts On File Editions, New York, 2007
- Duzgun A, Satir H, Ozozan O, Saylam B, Kulah B, Coskun F. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg* 2008, 47:515-519
- Efrati S, Gall N, Bergan J, Fishlev G. Hyperbaric oxygen, oxidative stress, NO bioavailability and ulcer oxygenation in diabetic patients. *Undersea Hyperb Med* 2009, 36:1-12
- Wang C, Wu R, Yang Y. Treatment of diabetic foot ulcers: a comparative study of extracorporeal shockwave therapy and hyperbaric oxygen therapy. *Diabetes Res ClinPract* 2011, 92:187-193
- Wang C, Ko J, Kuo Y, Yang Y. Extracorporeal shockwave treatment for chronic diabetic foot ulcers. *J Surg Res* 2009, 152: 96-103
- Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010, 33:998-1003
- Löndahl M, Landin-Olsson M, Katzman P. Hyperbaric oxygen therapy improves health-related quality of life in patients with diabetes and chronic foot ulcer. *Diabet Med* 2011, 28:186-190
- Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage* 2013, 59:18-24

13. O'Reilly D, Linden R, Fedorko L, Tarride J. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial comparing standard wound care with adjunctive hyperbaric oxygen therapy (HBOT) to standard wound care only for the treatment of chronic, non-healing ulcers of the lower limb in patients wi. *Trials* 2011, 7:69
14. Margolis D, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Glick H, Thom S et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care* 2013, 36:1961–1966
15. Stoekenbroek RM, STB, KMJ, VHRA, LD, Reekers J, Ubbink D. Is additional hyperbaricoxygen therapy cost-effective for treating ischemic diabetic ulcers? Study protocol for the Dutch DAMOCLES multicenter randomized clinical trial? *J Diabetes* 2015, 7:125–132
16. Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Hyperbaric oxygen therapy reduces the risk of QTc interval prolongation in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers. *J Diabetes Complications* 2015, 29:1198–1202
17. Fedorco L, Bowen J, Jones W, Oreopoulos G, Goeree R, Hopkins R 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, 39:392–399
18. Chen C, We R, Hsu M, Hsieh C, Chou M. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Wound Ostomy Continence Nurs.* 2017
19. Kranke P, BMMSJMSA, Debus S. *Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012, 4
20. Annane DDJAPVMGPGP, Cherret S. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004, 22:4893–4900
21. Andrade S, Santos I. Hyperbaric oxygen therapy for wound care. *Revista Gaúcha de Enfermagem* 2016, 37:e59257
22. Kessler LBPOFGCPRSDPM, Schneider F. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of non ischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care* 2003, 26:2378–2382
23. Faglia E, FAACPQAOGMMCP, Morabito A. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer: a randomized study. *Diabetes Care* 1996, 19:1338–1343
24. Nasole ENCYZGA, Rubini A. Effects of alpha lipoic acid and its R+ enantiomer supplemented to hyperbaric oxygen therapy on interleukin-6, TNF- α and EGF production in chronic leg wound healing. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014, 29:297–302
25. Alleva RNEDDFBPNJ, Tomasseti M. α -Lipoic acid supplementation inhibits oxidative damage, accelerating chronic wound healing in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 333:404–410
26. Fagher K, Londahl M. The impact of metabolic control and QTc prolongation on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and foot ulcers. *Dabetolog* 2013, 56:1140–1147
27. Abidia ALGKGJBWARPME, McCollum P. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003, 25:513–518
28. Guo SCMGK, Schmitz H. Cost-effectiveness of adjunctive hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic ulcers. *Int J Technol Assess Health Care* 19:731–737
29. Chuck AHDJP, Perry D. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Int J Technol Assess Health Care* 2008, 24:178–183