

Hiperbarična oksigenoterapija u upalnim reumatskim bolestima

Kristina Franjić¹, Sanja Jurić Banai¹, Sead Žiga¹, Dragan Vujović¹, Dejan Andrić¹, Marko Banić^{2,3}

¹Poliklinika za baromedicinu i medicinu rada OXY, Pula

²Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinička bolnica Dubrava

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) podrazumijeva primjenu 100%-tnoga kisika na tlakovima većima od jednoga bara. Upalne reumatske bolesti obuhvaćaju velik broj stanja koja zahvaćaju mišićno-koštani sustav, posebice zglobove, ali i tetive, ligamente, mišiće te kosti. Očituju se upalom, bolom i narušenom funkcijom mišićno-koštanoga sustava. Smatra se da HBOT u upalnim reumatskim bolestima može biti koristan zbog indukcije kontroliranog oksidativnoga stresa koji uzrokuje aktivaciju mnogih signalnih puteva koji dovode do potencijalnih kliničkih koristi poput smanjenja upalnog odgovora. Na animalnim modelima otkriveni su i stanični te molekularni mehanizmi kojima HBOT djeluje na inflamatorni i neuropatski bol. Iz područja upalnih reumatskih bolesti, najviše je objavljenih istraživanja na temu liječenja reumatoidnog artritisa HBOT-om. Rezultati sugeriraju da se HBOT može preporučiti reumatskim bolesnicima kao dodatna terapija u svrhu smanjenja simptoma ili čak postizanja remisije.

KLJUČNE RIJEČI antinocicepcija; fibromialgija; hiperbarična oksigenoterapija; osteoartritis; reumatoidni artritis; reumatologija

Upalne reumatske bolesti obuhvaćaju velik broj stanja koja zahvaćaju mišićno-koštani sustav, posebice zglobove, ali i tetive, ligamente, mišiće te kosti. Očituju se upalom, bolju i narušenom funkcijom mišićno-koštanoga sustava. Neke od najučestalijih bolesti te skupine jesu reumatoidni artritis, osteoartritis, giht, spondiloartropatije, fibromialgija, sustavna skleroza, polimiozitis i dermatomiozitis, primarni vaskulitisi, Sjörgenov sindrom, sustavni eritemski lupus i dr.¹

Hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) podrazumijeva primjenu 100%-tnoga kisika na tlakovima većima od jednoga bara.² Terapijski učinak hiperbaričnoga kisika temelji se na znatnome povećanju transportnih mogućnosti kisika u tjelesnim tekućinama na račun povećane koncentracije otopljenoga kisika, što dovodi do brze korekcije hipoksije.³ Tlak, trajanje i broj HBOT-terapija ovise o stanju koje se liječi te se određuju individualno. Osim protokola za dekompresijsku bolest i plinsku gangrenu koji primjenjuju tlakove od 3 bara te edema mozga za koji se primjenjuju tlakovi do 1,5 bara, većina ostalih stanja liječi se na tlakovima između 2 i 2,5 bara, obično jednom na dan u trajanju 60 do 90 minuta.³

Smatra se da HBOT u upalnim reumatskim bolestima može biti koristan zbog indukcije kontroliranog

oksidativnoga stresa koji uzrokuje aktivaciju mnogih signalnih puteva koji dovode do potencijalnih kliničkih koristi poput smanjenja upalnog odgovora.⁴ Također, akutnim i produljenim poticanjem otpuštanja dušikova oksida (NO) i endogenih o NO-u ovisnih opioida, HBOT može umanjiti akutni i kronični bol⁵⁻⁷, a u smanjivanju upale i mehaničke hipersenzitivnosti pokazao se jednako učinkovitim kao i acetilsalicilna kiselina na životinjskome modelu artritisa.⁸ Upaljeno tkivo ima više stanične aktivnosti u usporedbi s neupaljenim. Zato povišena koncentracija kisika koju tkivo dobiva tijekom HBOT-a može stanicama omogućiti veću proizvodnju adenozin-trifosfata (ATP). Također, povećan parcijalni tlak kisika uzrokuje vazokonstrikciju, smanjuje vaskularnu propusnost i samim time edem, a do hipoksije ne dolazi upravo zbog višestruko povećane koncentracije otopljenoga kisika u plazmi.⁹

Nedavno *in vitro* istraživanje pokazalo je pojačanu apoptozu neutrofila i djelovanje makrofaga (koje je ključno za cijeljenje rana) praćeno povećanjem razine vodikova peroksida (H₂O₂) i povećanom ekspresijom interleukina-10 (IL-10) te se pretpostavlja da je to mehanizam kojim HBOT potpomaže rezoluciju upale.¹⁰ HBOT također suprimira produkciju proupalnih citokina induciranu stimulusima.¹¹



SLIKA 1 i 2. Višemjesna barokomora Poliklinike za baromedicinu Oxy, poslovna jedinica Crikvenica

REUMATOIDNI ARTRITIS I HBTO

Reumatoidni artritis (RA) je autoimunosna upalna bolest koja se očituje primarno u sinovijalnim tkivima, a posredovana je interakcijama između limfocita T, limfocita B i sinovijalnih fibroblasta koji dovode do disregulacije u upalnoj kaskadi. Očituje se oteklinom, bolju i ukočenošću sinovijalnih zglobova, sustavnim znakovima i zahvaćanjem ekstraartikularnih organa i tkiva.¹ Hipoksija ima važnu ulogu u njegovoj patogenezi.

Sinovijalna hipoksija definirana je kao nizak parcijalni tlak kisika (pO_2) i specifična je za RA-u. Hipoksija inducira angiogenezu, upalu, apoptozu, eroziju hrskavice, abnormalan energetskei metabolizam i oksidativna oštećenja. Sinovijalna hipoksija smatra se potencijalnim patogenim čimbenikom za RA-u, dovodi do progresivne infiltracije imunskih stanica uključujući limfocite B, limfocite T i monocite. Hipoksijom inducirani čimbenik (HIF) glavni je regulator staničnog odgovora na hipoksiju, koji koordinira transkripciju te vaskularnu, metaboličku i funkcionalnu prilagodbu na manjak kisika.¹²

Za sada nema mnogo objavljenih istraživanja u medicinskoj literaturi na temu utjecaja HBOT-a na RA-u. Kamada je 1985. godine utvrdio da se u bolesnika s RA-om podvrgnutim HBOT-u aktivnost superoksidove dismutaze (SOD) povećala, a vrijednosti lipoperoksidaze su se smanjile na temelju čega je zaključio da bi HBOT mogao biti učinkovit u bolesnika s RA-om.¹³ Već 1988. godine, Davis i suradnici objavili su istraživanje obavljeno na deset bolesnika, kojim nisu uspjeli prikazati statistički značajno poboljšanje, no njihovo istraživanje samo je po sebi imalo mnoge slabosti, počevši od malenoga broja ispitanika, suboptimalne frekvencije i trajanja HBOT-a i neadekvatna mjerenja aktivnosti bolesti.¹⁴

Dvije godine poslije objavljeno je istraživanje na 50 bolesnika s reumatoidnim artritisom, koje je pokazalo dobre neposredne i kasnije kliničke rezultate, s najboljim učinkom u bolesnika sa sustavnim manifestacijama. Autori su došli do zaključka da je pozitivan učinak HBOT-a na imunosti sustav povezan s pojačavanjem supresivne funkcije limfocita T, normalizacije stanične

imunosti i smanjenja serumske koncentracije imunih kompleksa.¹⁵

Varga i suradnici 2002. godine utvrdili su da primjena HBOT-a u bolesnika s RA-om i osteoartritisom (OA) prije zglobne radioterapije daje bolje rezultate radioterapije uza znatne pozitivne promjene kliničkih parametara te su ultrazvučno dokazali usporavanje progresije patološkoga procesa.¹⁶

Slade i suradnici 2016. godine, objavili su prikaz triju slučajeva bolesnika s RA-om, koji su u njihovoj ustanovi liječeni HBOT-om zbog drugih dijagnoza i koji su uočili smanjenje bola povezanoga s RA-om, povećanu razinu svakodnevne aktivnosti i poboljšanje sna.¹⁷ Ti su slučajevi iste autore naveli da provedu pilot istraživanje s 10 ispitanika kojim su potvrdili svoje rezultate te pokazali da HBOT može biti dodatna metoda liječenja RA-e, ili čak alternativa lijekovima. U tom su istraživanju kao mjerila primarnog ishoda rabili više upitnika koji se osvrću na aktivnost bolesti, bol i kvalitetu sna, laboratorijske upalne parametre te magnetsko rezonantne i ultrazvučne preglede ruku i zglobova. Također se pokazalo da učinak HBOT-a na RA-u nije trajan te da je potrebno utvrditi optimalno razdoblje ponavljanja, tlak, frekvenciju i broj liječenja HBOT-om tih bolesnika.⁴

Moon i suradnici, 2017. godine, proveli su istraživanje na miševima, kojim su dokazali da HBOT sustavnu imunostu ravnotežu usmjeruje od T-pomagačkih limfocita (Th17) prema T-regulatornim limfocitima (Treg)¹⁸, čija se neravnoteža pokazala uzrokom RA-e.^{19,20} Također, miševi izloženi HBOT-u imali su manje oteklina i upalna oštećenja tkiva.¹⁸

Harnanik i suradnici, 2020. su godine objavili istraživanje provedeno na životinjskome modelu antigenom i kolagenom induciranoj artritisa (ACIA). Potvrdili su da miševi izloženi HBOT-u (10 terapija na 2,4 ATA, 90 min frakcionirano 30'/5') imaju statistički znatno nižu ekspresiju Th17 te porast u ekspresiji Treg-a. Miševi u terapijskoj skupini pokazali su i statistički znatno smanjenje razine hipoksijom induciranoj čimbenika 1 α (HIF-1 α), interleukina 17 (IL-17a) kao i reumatoidnoga čimbenika (RF) te promjera oteklina šape u usporedbi s kontrolnom skupinom.²¹

Iste godine skupina autora predvođena Harnanikom, objavila je i istraživanje u kojemu su osim kontrolne skupine miševa i skupine koja je primala HBOT 10 uzastopnih dana, dodali i skupinu koja je HBOT provodila pet uzastopnih dana s pet dana stanke i pokazali da je protokol bez stanke učinkovitiji. Zaključili su da je izloženost HBO-u uzrokovala porast pO₂ u tkivima, što je dovelo do ispravljanja tkivne hipoksije u skupinama koje su primile HBOT i zbog toga preporučuju HBOT kao dodatnu terapiju u reumatoidnom artritisu.¹²

OSTEOARTRITIS I HBOT

Osteoartritis (OA) je kronični poremećaj obilježen gubitkom hrskavice, remodelacijom kosti, deformitetima zglobova i sinovijalnom upalom. OA je najučestalija bolest koja zahvaća zglobove u ljudi.¹ Objavljenih istraživanja na temu učinkovitosti HBOT-a u liječenju osteoartritisa vrlo je malo.

HBOT suprimira ekspresiju NO-sintaze i apoptozu kondrocita u defektima hrskavice zečeva.²² Primjenu HBOT-a u osteoartritisu do sada se istraživalo u *in vitro* istraživanjima. HBOT sprječava NO-om induciranu apoptozu u ozljedama zglobne hrskavice pojačavajući ekspresiju HSP70. Ti proteini suprimiraju ekspresiju NO-sintaze i NO-om induciranu aktivaciju kaspaze-3 u kondrocitima.²³ HBOT u kombinaciji s LIPUS-om (engl. *low-intensity pulsed ultrasound*) može usporiti napredovanje degeneracije u osteoartritisu inhibirajući ekspresiju NO-sintaze i produkciju NO-a.²⁴

Yilmaz i suradnici, 2020. godine, objavili su istraživanje o učinkovitosti sustavne primjene ozona i HBOT-a na životinjskom modelu inducirano osteoartritisu. Patohistološkom analizom tkiva pokazali su da je sustavna aplikacija medicinskog ozona učinkovitija od HBOT-a, koji nije pokazao statistički znatnu razliku u usporedbi s kontrolnom skupinom.²⁵

OSTALE REUMATOLOŠKE BOLESTI I HBOT

Krasnov i suradnici, 1991. godine, objavili su istraživanje u kojemu su obradili 142 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom tijekom 10 godina i u kojemu je pozitivan odgovor pokazalo 94,4% ispitanika u obliku respiracije, općega statusa te elektromiografskih, laboratorijskih, biokemijskih i imunoloških nalaza.²⁶

Fibromialgija (FM) je sindrom nepoznate etiologije obilježena muskuloskeletnim bolom, umorom i pore-

mećajem sna te je često povezana s neuropsihijatrijskim i kognitivnim simptomima. Yildiz i suradnici, objavili su randomizirano istraživanje na 50 bolesnika s FM-om i dokazali statistički znatno smanjenje broja osjetljivih točaka i VAS-a (vizualna analogna ljestvica) bodova te znatno povišenje praga bola u skupini koja je liječena hiperbaričnom oksigenoterapijom.²⁷ Također, dokazano je da HBOT inducira neuroplastičnost i znatno poboljšava moždanu aktivnost u regijama povezanim s bolju u bolesnika koji boluju od FM-a te im poboljšava kvalitetu života.²⁸

Godine 2019. Atzeni i suradnici, objavili su prospektivno opservacijsko kliničko istraživanje na 28 bolesnika i pokazali statistički znatno poboljšanje na vizualnoj analognoj ljestvici (VAS) bola, smanjenje umora i anksioznih simptoma.²⁹

Za liječenje osteonekroze, posebice avaskularne osteonekroze glave femura, postoji nekoliko provedenih istraživanja koja su pokazala nedvojbeno učinkovitost HBOT-a u ranim fazama bolesti te je ona uvrštena u većinu međunarodnih terapijskih smjernica. Točan stanični i molekularni mehanizam djelovanja još uvijek nije poznat, no pokazalo se da HBOT ima izravan supresivni učinak na diferencijaciju osteoklasta i njihovu aktivnost u normoksičnim i hipoksičnim uvjetima.⁷

U Poliklinici Oxy liječeno je desetak bolesnika s reumatoidnim artritisom, koji su na HBOT dolazili zbog drugih dijagnoza, u kojih je uočeno kliničko i subjektivno poboljšanje simptoma RA, smanjenje upale i bolova.

ZAKLJUČAK

Kliničkih randomiziranih istraživanja na temu upalnih reumatskih bolesti i hiperbarične oksigenoterapije provedeno je i objavljeno vrlo malo, no dostupna istraživanja većinom imaju pozitivne rezultate, posebice za reumatoidni artritis o kojemu se najviše istraživalo. Animalna istraživanja na modelima inflamatornog bola i inducirano osteoartritisu, također daju obećavajuće rezultate, a posebno je važno što rasvjetljuju stanične i molekularne mehanizme djelovanja HBOT-a u tim stanjima. Pregledom trenutno dostupne literature i na temelju pozitivnog iskustva iz kliničke prakse, može se zaključiti da HBOT ima potencijala kao adjuvantna terapija u mnogim reumatskim bolestima. U znanstveno-istraživačkom smislu, za analizu mehanizama djelovanja i opsega definitivnog učinka HBOT-a u upalnim reumatskim bolestima potrebna su daljnja randomizirana klinička ispitivanja na većem broju bolesnika.

Hyperbaric oxygen therapy in inflammatory rheumatic diseases

Kristina Franjić¹, Sanja Jurić Banai¹, Sead Žiga¹, Dragan Vujović¹, Dejan Andrić¹, Marko Banić^{2,3}

¹Polyclinic for hyperbaric and occupational medicine Oxy, Pula, Croatia

²Division for IBD and Clinical Nutrition, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

³University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

SUMMARY Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) involves the application of 100% oxygen at pressures greater than one bar. Inflammatory rheumatic diseases include a large number of conditions that affect the musculoskeletal system, especially joints, but also tendons, ligaments, muscles and bones. They are manifested by inflammation, pain and impaired function of the musculoskeletal system. It is thought that HBOT in inflammatory rheumatic diseases may be beneficial due to the induction of controlled oxidative stress that causes the activation of many signalling pathways leading to potential clinical benefits such as a reduction in the inflammatory response. Cellular and molecular mechanisms by which HBOT acts on inflammatory and neuropathic pain have been studied in animal models. In the field of inflammatory rheumatic diseases, most research has been published on the treatment of rheumatoid arthritis with HBOT. The results suggest that HBOT may be recommended to these patients as adjunctive therapy for reducing symptoms or even achieving remission.

KEY WORDS antinociception; fibromyalgia; hyperbaric oxygen therapy; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; rheumatology

LITERATURA

- Clunie G, Wilkinson N, Nikiphorou E, et al (eds). The clinical features and management of rheumatic diseases. In: Oxford Handbook of Rheumatology. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2018;281–316.
- Jain KK. Povijest hiperbarične medicine. In: Jain KK. Udžbenik hiperbarične medicine. 4th ed. Pula: Poliklinika za baromedicinu i medicinu rada OXY 2010;4–8.
- Andrić D, Huljev D, Jurić Banai S, et al. Smjernice Hrvatskoga društva za hiperbaričnu medicinu HLZ-a za primjenu hiperbarične oksigenoterapije u kliničkoj praksi. Medix. 2020;144/145(26):141–51.
- Sit MT, Schmidt TW, Edmonds LD, et al. The Effects of Hyperbaric Oxygen on Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. J Clin Rheumatol. 2020 Sep 16. Epub ahead of print.
- Zelinski LM, Ohgami Y, Chung E, et al. A prolonged nitric oxide-dependent, opioid-mediated antinociceptive effect of hyperbaric oxygen in mice. J Pain. 2009 Feb;10(2):167–72.
- Heeman JH, Zhang Y, Shirachi DY, et al. Involvement of spinal cord opioid mechanisms in the acute antinociceptive effect of hyperbaric oxygen in mice. Brain Res. 2013 Dec;1540:42–7.
- Barilaro G, Francesco Masala I, Parracchini R, et al. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Orthopedics and Rheumatological Diseases. Isr Med Assoc J. 2017 Jul;19(7):429–34.
- Wilson HD, Toepfer VE, Senapati AK, et al. Hyperbaric oxygen treatment is comparable to acetylsalicylic acid treatment in an animal model of arthritis. J Pain. 2007 Dec;8(12):924–30.
- Wilson H, Wilson J, Fuchs P. Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. Brain Research. 2006 Aug;1098(1):126–8.
- Almzaiel AJ, Billington R, Smerdon G, et al. Hyperbaric oxygen enhances neutrophil apoptosis and their clearance by monocyte-derived macrophages. Biochem Cell Biol. 2015 Aug;93(4):405–16.
- Brenner I, Shephard RJ, Shek PN. Immune function in hyperbaric environments, diving, and decompression. Undersea Hyperb Med. 1999 Spring;26(1):27–39.
- Harnanik T, Prihartono S, Juliandhy T. Hyperbaric oxygen in animal model of rheumatoid arthritis: Analysis Of HIF-1 α , ACPA and IL-17a. Infect Dis Rep. 2020 Jul;12(Suppl 1):8766.
- Kamada T. [Superoxide dismutase and hyperbaric oxygen therapy of the patient with rheumatoid arthritis]. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1985 Jan;59(1):17–26.
- Davis TR, Griffiths ID, Stevens J. Hyperbaric oxygen treatment for rheumatoid arthritis; failure to show worthwhile benefit. Br J Rheumatol. 1988 Feb;27(1):72.
- Lukich VL, Poliakova LV, Sotnikova TI, et al. [Hyperbaric oxygenation in the comprehensive therapy of patients with rheumatoid arthritis (clinico-immunologic study)]. Fiziol Zh. 1991 Sep–Oct;37(5):55–60.
- Varga Olu, Ignat'ev VK, Vezikova NN, et al. [Radiation-modifying effect of oxygen barotherapy in complex treatment of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis]. Ter Arkh. 2002;74(12):83–6.
- Slade JB, Potts MV, Flower AM, et al. Pain improvement in rheumatoid arthritis with hyperbaric oxygen: report of three cases. Undersea Hyperb Med. 2016 Jul–Aug;43(4):467–72.
- Moon BI, Kim HR, Choi EJ, Kie JH, Seoh JY. Attenuation of collagen-induced arthritis by hyperbaric oxygen therapy through altering immune balance in favor of regulatory T cells. Undersea Hyperb Med. 2017 Jul–Aug;44(4):321–30.
- Gaafar T, Farid R, Raafat H, et al. The TH17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis and relation to disease activity. J Clin Cell Immunol. 2015 Dec;6(381):2.
- Fasching P, Stradner M, Graninger W, et al. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders. Molecules. 2017 Jan 14;22(1):134.
- Harnanik T, Soeroso J, Suryokusumo MG, et al. Effects of Hyperbaric Oxygen on T helper 17/regulatory T Polarization in Antigen and Collagen-induced Arthritis: Hypoxia-inducible Factor-1 α as a Target. Oman Med J. 2020 Jan 23;35(1):e90.
- Yuan LJ, Ueng SW, Lin SS, et al. Attenuation of apoptosis and enhancement of proteoglycan synthesis in rabbit cartilage defects by hyperbaric oxygen treatment are related to the suppression of nitric oxide production. J Orthop Res. 2004 Sep;22(5):1126–34.
- Ueng SW, Yuan LJ, Lin SS, et al. Hyperbaric oxygen treatment prevents nitric oxide-induced apoptosis in articular cartilage injury via enhancement of the expression of heat shock protein 70. J Orthop Res. 2013 Mar;31(3):376–84.
- Yuan LJ, Niu CC, Lin SS, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound and hyperbaric oxygen on human osteoarthritic chondrocytes. J Orthop Surg Res. 2014 Feb;9:5.
- Yılmaz O, Bilge A, Erken HY, Kuru T. The effects of systemic ozone application and hyperbaric oxygen therapy on knee osteoarthritis: an experimental study in rats. Int Orthop. 2021 Feb;45(2):489–96.
- Krasnov AF, Tsyganov RG, Tsyganov LR. [Experience with the treatment of patients with ankylosing spondyloarthritis]. Klin Med (Mosk). 1991 Jun;69(6):75–7.
- Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, et al. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. J Int Med Res. 2004 May–Jun;32(3):263–7.
- Efrati S, Golan H, Bechor Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome—prospective clinical trial. PLoS One. 2015 May;10(5):e0127012.
- Atzeni F, Casale R, Alciati A, et al. Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. Clin Exp Rheumatol. 2019 Jan–Feb;37 Suppl 116(1):63–9.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Kristina Franjić, dr. med.

Poliklinika za baromedicinu Oxy, poslovna jedinica Crikvenica

Gajevo šetalište 21a, 51260 Crikvenica

E-mail: dr.franjic@oxy.hr

Telefon: +385 99 240 7481