

**OVERENIE ÚČINNOSTI TERAPIE NÁHLEJ STRATY SLUCHU V ZÁVISLOSTI OD ČASU
ZAHÁJENIA LIEČBY A APLIKOVANÉHO TERAPEUTICKÉHO TLAKU
POUŽITÉHO PRI HYPERBARICKEJ OXYGENOTERAPII
VERIFICATION OF THE EFFECTIVENESS OF SUDDEN HEARING LOSS THERAPY
IN RELATION TO THE TIME OF TREATMENT INITIATION AND THE APPLIED
THERAPEUTIC PRESSURE USED IN HYPERBARIC OXYGEN THERAPY**

ZIGO Rastislav¹, KRAJČOVIČOVÁ Zdenka², MELUŠ Vladimír²

¹ ORL oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín, Trenčín

² Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín

Abstrakt

Úvod: V našej štúdií sme sa zamerali na liečbu náhlejšej senzori-neurálnej straty sluchu (SSNHL), ktorá je najčastejšia akútna príhoda sluchového aparátu v oblasti vnútorného ucha.

Cieľ: Cieľom prospektívnej preliminárnej štúdie bolo overenie účinnosti terapie v závislosti od času, ktorý uplynul od vzniku poruchy sluchu do začiatku terapie ako aj v závislosti od aplikovaného terapeutického tlaku použitého pri hyperbarickej oxygenoterapii (HBOT).

Metódy a súbory: Do štúdie bolo zaradených 96 pacientov so SSNHL, ktorí okrem štandardnej farmakoterapie podstúpili HBOT pri tlaku 2,0 ATA (n = 57) a 2,5 ATA (n = 39). Audiometrické vyšetrenie bolo vykonané na nízkych frekvenciách (250–500 Hz), frekvencii hovorenej reči (1000–2000 Hz) a vysokých frekvenciách (2000–8000 Hz). Začiatok terapie bol posudzovaný v časových intervaloch do 2, 4, 6 dní a po 6 dňoch.

Výsledky: Z dôvodu nízkej početnosti jedincov v jednotlivých kategóriách neboli výsledky medzi jednotlivými kategóriami štatisticky významné ($p > 0,05$). Z medicínskeho hľadiska je však evidentný trend, na základe ktorého možno konštatovať, že vyšší liečebný efekt prináša kombinovaná terapia (farmakoterapia + HBOT) v nízkych frekvenčných pásmach pri tlaku 2,5 ATA, v ostatných frekvenčných pásmach dominuje benefit 2,0 ATA. Najvyšší benefit naznačuje terapia so začiatkom v intervale od 2 do 4 dní od diagnostikovania poruchy sluchu.

Záver: Na základe výsledkov preliminárnej štúdie môžeme z medicínskeho hľadiska konštatovať, že sa nám potvrdila teória o nutnosti individuálneho posudzovania liečby pacientov s SSNHL, tzv. „liečba šitá na mieru“. Prezentované dáta poukazujú na trend v účinnosti terapeutických modalít HBOT z hľadiska aplikovaného pracovného tlaku za predpokladu zachovania ostatných parametrov vrátane dĺžky trvania expozície a celkového počtu expozícií, ako aj z hľadiska času zahájenia liečby od vzniku poruchy sluchu. Ďalšie štúdie v tejto oblasti sú však nevyhnutné.

Kľúčové slová: Hyperbarická oxygenoterapia. Náhla senzori-neurálna strata sluchu. Tlak. Čas zahájenia liečby. Otorinolaryngológia

Abstract

Introduction: In our study, we focused on treatment of sudden sensorineural hearing loss (SSNHL), which is the most common acute episode of the auditory apparatus in the inner ear.

Objective: The aim of our prospective preliminary study was to verify the efficacy of therapy in relation to the time of treatment initiation from the onset of hearing impairment, as well as the applied therapeutic pressure used in hyperbaric oxygen therapy

(HBOT).

Methods and sample: The study included 96 patients SSNHL who had undergone addition to the standard pharmacotherapy HBOT at a pressure of 2.0 ATA (n = 57) and 2.5 ATA (n = 39). The audiometric examination was performed at low frequencies (250–500 Hz), spoken speech frequencies (1000–2000 Hz) and high frequencies (2000–8000 Hz). The initiation of therapy was assessed at intervals of up to 2, 4, 6 days and after 6 days.

Results: Due to the low numbers of individuals in each category, the results were not statistically significant between the categories ($p > 0.05$). From the medical point of view, however, there is an evident trend that it can be concluded that combined therapy (pharmacotherapy + HBOT) in the low frequency range at 2.5 ATA is beneficial for the higher therapeutic effect, while the other frequency ranges are dominated by 2.0 ATA. The highest benefit is indicated by therapy starting at 2 to 4 days after diagnosis of hearing impairment.

Conclusion: Based on the results of the pre-primary study, we can conclude from a medical point of view that we have confirmed the theory of the need for individual assessment of the treatment of patients with SSNHL, the so-called “personalised treatment”. The data presented point to a trend in the effectiveness of HBOT therapeutic modalities in terms of applied working pressure, assuming other parameters including exposure duration and total number of exposures, as well as in terms of treatment initiation since hearing impairment. However, further studies in this area are necessary.

Key words: Hyperbaric oxygen therapy. Sudden sensorineural hearing loss. Pressure. Time of treatment initiation. Otorhinolaryngology

ÚVOD

Podľa najnovších údajov Svetovej zdravotníckej organizácie asi 466 miliónov ľudí na celom svete trpí stratou sluchu a 34 miliónov z nich sú deti. Odhaduje sa, že do roku 2050 bude trpieť stratou sluchu viac ako 900 miliónov ľudí [1]. Náhla senzori-neurálna strata sluchu (z angl. Sudden Sensorineural Hearing Loss) je najčastejšia akútna príhoda sluchového aparátu v oblasti vnútorného ucha, ktorá býva obvykle definovaná ako strata sluchu o viac ako 30 dB na troch a viac frekvenciách, vznikajúca do 3 dní. Väčšinou ide o jednostranné postihnutie,

ktoré môže byť sprevádzané tinnitom, pocitom plnosti v uchu a vertigom. Celková incidencia SSNHL sa pohybuje od 5 do 20 na 100 000 jedincov ročne, a to mužov aj žien, zvyčajne vo veku od 30 do 60 rokov. Možnosti terapie závisia od daného etiologického faktora, ktorý môže byť vírusového, resp. cievneho charakteru, ale v 80 % prípadov je jej príčina neznáma [2, 3]. Vzhľadom k multifaktoriálnej etiopatológii SSNHL sa pri liečbe tohto ochorenia použilo viacero rôznych režimov [4] a bolo popísaných viac ako 60 liečebných protokolov. Podľa Cochrane Collaboration, sa za najúčinnšie považujú kortikosteroidy (KS), vazodilatátory a hyperbarická oxygenoterapia (HBOT), hoci autori konštatovali, že iba použitie HBOT získalo viacero pozitívnych, objektívnych a kritických reviews [5].

Úspešná liečba náhlejšej straty sluchu musí byť včasná a kombinovaná. Snaží sa ovplyvniť cievne zásobenie vnútorného ucha, a tým i prívod kyslíka k poškodeným bunkám. Pri zlepšení oxygenácie vo vnútornom uchu sa zvyšuje transmembránový potenciál a syntéza energetických fosfátov, aktivuje sa bunkový metabolizmus a dochádza k obnove iónovej rovnováhy i elektrofyziologických funkcií labyrintu. Difúzia kyslíka cez oválne okienko vyvoláva prostredníctvom reologického efektu v kochleárnej oblasti zníženie hematokritu a viskozitu krvi. HBOT zvyšuje parciálny tlak kyslíka v perilymfe až na 450 % voči pôvodnej hodnote. Včasne zahájená liečba HBOT u pacientov s náhlou stratou sluchu má väčší predpoklad na pozitívny efekt ako liečba po niekoľkých týždňoch či mesiacoch [6]. Vo všeobecnosti odporúča zahájenie liečby náhlejšej straty sluchu do 14 dní od vzniku poruchy sluchu, údaje uvedené v štúdiách však vykazujú značnú heterogenitu [7, 8]. V dostupných literárnych zdrojoch sme nenašli štúdiu, ktorá by sa venovala zisteniu efektivity liečby náhlejšej straty sluchu v závislosti od času od vzniku poruchy sluchu. Preto cieľom prezentovanej preliminárnej štúdie bola analýza vplyvu času zahájenia HBOT liečby datovaná od vzniku poruchy sluchu pri aplikácii dvoch rozdielnych terapeutických tlakoch.

MATERIÁL A METÓDY

V našej prospektívnej preliminárnej štúdií sme vyhodnotili dáta 96 pacientov (53 mužov, 43 žien, priemerný vek 45 ± 16 rokov) s SSNHL (diagnóza H91.2), ktorí boli prijatí k liečbe HBOT v časových intervaloch 2–21 dní od straty sluchu. Štúdia sa uskutočnila v časovom intervale od júla 2015 do

júna 2018. Pacienti boli následne rozdelení do skupín v závislosti od aplikovaného terapeutického tlaku (skupina H2.0 – tlak 2,0 ATA a skupina H2.5 – tlak 2,5 ATA) a v závislosti od času zahájenia terapie od vzniku poruchy sluchu (skupina do 2; do 4; do 6 dní a nad 6 dní).

Všetci pacienti boli hospitalizovaní a dostali štandardný liečebný protokol ORL oddelenia Fakultnej nemocnice Trenčín. Farmakoterapia spočívala v systematickom podávaní steroidov (KS) podporovaných hemorheologickou terapiou. Pacienti navyše podstúpili 90-minútovú kontinuálnu liečbu HBOT dýchaním 100% kyslíka raz denne počas 10 dní vo viacmiestnej hyperbarickej komore (HAUX-Starmed 2200/2,2S), pri pracovnom tlaku 2,0 ATA (skupina H2.0), resp. 2,5 ATA (skupina H2.5) v Centre pre hyperbarickú oxygenoterapiu TnUAD v Trenčíne. Naša štúdia bola vykonaná v súlade s odporúčaniami Európskej konsenzuálnej konferencie hyperbarickej medicíny 2016: liečba HBOT pre SSNHL sa odporúča 90 až 120 minút pri tlakoch medzi 2,0 a 2,5 ATA raz denne, až 20 expozícií s prehodnotením stavu pacienta po 10 expozíciách [9].

Všetkým jedincom bolo vykonané audiometrické vyšetrenie priemerného sluchového prahu pred a po uskutočnení série 10 expozícií HBOT na frekvenciách 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 a 8000 Hz. Následne boli dáta audiometrických vyšetrení rozdelené do troch skupín v závislosti od vyšetrovanej frekvencie nasledovne: a) nízke frekvencie (250–500 Hz), b) hovorená reč (1000–2000 Hz) a c) vysoké frekvencie (2000–8000 Hz).

Štatistická analýza dát bola vykonaná s pomocou softvéru InStat 3.1 (GraphPad Software, Inc., USA). Rozdiely medzi kategóriami sme overovali nasledovnými štatistickými testami: a) párový – Wilcoxonov test rozdielov sluchového zisku medzi tromi frekvenciami v rámci časovej kategórie začiatku terapie od nástupu príznakov; b) nepárový – Mann-Whitneyov test rozdielov miery sluchového zisku v danej frekvenčnej kategórii medzi skupinami s rôznym začiatkom terapie.

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Spolu bolo sledovaných 96 pacientov s náhlou senzineurálnou stratou sluchu (diagnóza H91.2), ktorí boli prijatí k liečbe HBOT v časových intervaloch 2–21 dní od straty sluchu. Pacienti boli následne rozdelení do skupín v závislosti od aplikovaného terapeutického tlaku (skupina H2.0 a H2.5)

a v závislosti od času zahájenia terapie od vzniku poruchy sluchu do 2, 4, 6 dní a po 6 dňoch (v časovom intervale 7–21 dní) od vzniku poruchy sluchu. Počet sledovaných jedincov v jednotlivých skupinách je uvedený v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Počet probantov v sledovaných skupinách

Skupina probantov	Aplikovaný pracovný tlak	
	2,0 ATA	2,5 ATA
do 2 dní	19	11
do 4 dní	14	10
do 6 dní	8	8
nad 6 dní	16	10
spolu	57	39

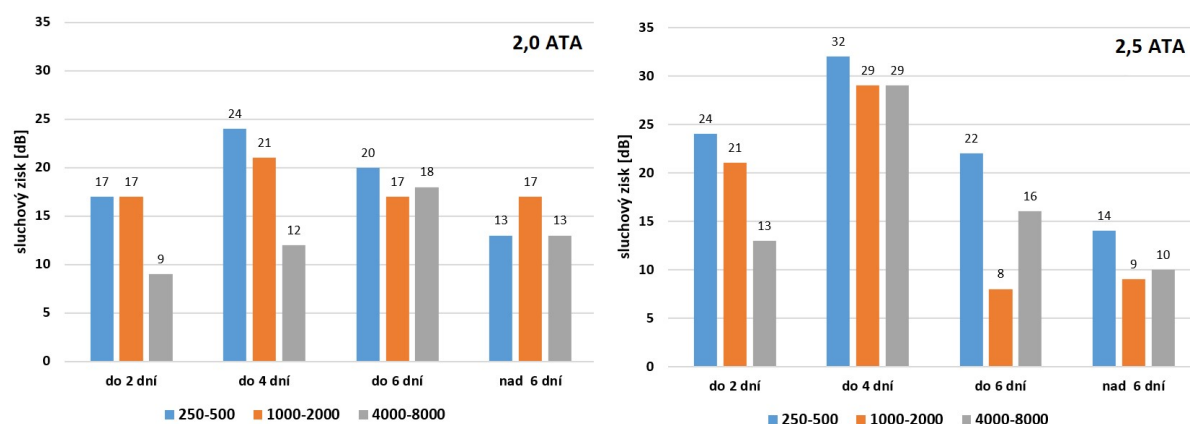
Výsledky sluchového zisku skupín pacientov s náhlou stratou sluchu v troch frekvenčných pásmach sú uvedené v grafe 1, ktorý graficky znázorňuje aritmetický priemer hodnôt sluchového zisku v jednotlivých kategóriách. Rozdiely medzi kategóriami sme overovali párovým Wilcoxonovým testom (rozdiely sluchového zisku medzi tromi frekvenciami v rámci časovej kategórie začiatku terapie od nástupu príznakov) a nepárovým Mann-Whitneyovým testom (rozdiely miery sluchového zisku v danej frekvenčnej kategórii medzi skupinami s rôznym časovým intervalom zahájenia HBOT).

Z výsledkov je zrejme, že existujúce rozdiely medzi porovnávanými skupinami vyhodnotili štatistické testy vo väčšine prípadov ako štatisticky nevýznamné. Dôvodom je malá sila testu, z dôvodu nižšieho počtu pacientov v jednotlivých porovnávaných skupinách. Existuje však odôvodnený predpoklad, že po zvýšení počtu jedincov budú rozdiely významné aj z pohľadu matematicko-štatistického.

Z medicínskeho hľadiska je však možné konštatovať, že existuje dynamika/trend v hodnotách sluchových ziskov v závislosti jednak od aplikovaného pracovného tlaku počas HBOT ako aj od času zahájenia liečby od vzniku poruchy sluchu.

Na základe získaných preliminárnych výsledkov a v nadväznosti na predchádzajúce naše štúdie [2, 10] je možné konštatovať, že iný liečebný HBOT prístup (modalitu) je možné zvoliť u pacientov s poruchou sluchu v nízkych frekvenciách (rozsah 250–500 Hz), kde preukazateľne vyšší liečebný efekt prináša kombinovaná liečba KS + HBOT pri aplikácii liečebného tlaku 2,5 ATA. Pri poruchách sluchu v stredných (rozsah 1000–2000 Hz) a vysokých frekvenciách (rozsah 4000–8000 Hz) je postačujúce využitie liečebného tlaku aplikovaného v hyperbarickej komore na úrovni 2,0 ATA, a to s približne rovnakým liečebným efektom ako pri tlaku 2,5 ATA. Naše výsledky podporujú možnosť optimalizácie liečby individuálne, v závislosti od typu a frekvenčného rozsahu sluchového postihnutia (tvar audiogramu) v prospech použitia 2,0 ATA, čo je dôležité z hľadiska minimalizácie zaťaženia pacienta aplikáciou hyperbarických podmienok, avšak pri dosiahnutí maximálneho terapeutického účinku.

Tento rozdielny/individualizovaný liečebný protokol HBOT v súvislosti s aplikáciou rozdielneho pracovného tlaku v našich súboroch pacientov už dlhodobo sledujeme a vyhodnocujeme na základe spracovania konkrétnych audiogramov. Samozrejme, na potvrdenie týchto medicínskych záverov bude možné nastavenie rozdielnych HBOT protokolov zovšeobecniť až po spracovaní väčšieho súboru pacientov, čo si kladieme ako základnú úlohu do budúcnosti.



Graf 1 Porovnanie sluchových ziskov v závislosti od času a aplikovaného pracovného tlaku na troch sledovaných frekvenčných rozsahoch

V rámci hodnotenia efektívnosti liečby z pohľadu jej urgentnosti, sme sa zaoberali aj otázkou nutnosti včasnosti začatia liečby od vzniku poruchy sluchu. Audiologické zisky sme u jednotlivých pacientov kategoricky rozdelili v závislosti od zahájenia liečby náhlejšou poruchou sluchu v časovom intervale od jej vzniku ako nám udali samotní pacienti. Ako hodnotiace intervaly sme si zobrali začatie liečby do 2, 4, 6 dní a nad 6 dní. Na základe našich preliminárnych výsledkov môžeme z medicínskeho hľadiska konštatovať, že výsledný efekt liečby vo všetkých nami sledovaných frekvenciách (v rozsahu 250–8000 Hz) je najvyšší u skupiny pacientov, u ktorých bola zahájená liečba v intervale od 2 do 4 dní od vzniku poruchy sluchu. Usudzujeme, že to môže byť dané aj určitou dynamikou ochorenia ako takého z patofyziologického hľadiska. Domnievame sa, že aj potologické procesy vo vnútornom uchu majú určitú časovú dynamiku, a tak výsledný liečebný efekt nie je jednoznačne závislý od zahájenia liečby okamžite od vzniku poruchy sluchu. Toto zistenie môžeme považovať za pomerne priaznivý prognostický faktor aj pre samotného pacienta, ktorý tak dostáva šancu pri včasnej diagnostike poruchy sluchu (do 2–3 dní) na úpravu sluchovej funkcie. Toto konštatovanie samozrejme do budúcnosti preverí väčší súbor pacientov a ich spracovanie, ako aj potvrdenie nášho predpokladu pri nových zisteniach o pochopení patomechanizmu vzniku náhlejšou poruchou sluchu v rámci širokej odbornej verejnosti.

ZÁVER

Po spracovaní výsledkov a ich vyhodnotení môžeme z medicínskeho hľadiska konštatovať, že sa nám potvrdila teória o nutnosti individuálneho posudzovania liečby pacientov s náhlou poruchou sluchu, tzv. „liečba šitá na mieru“. Dáta prezentované v našej prospektívnej štúdii ukazujú, že existuje trend v účinnosti terapeutických modalít HBOT z hľadiska aplikovaného pracovného tlaku za predpokladu zachovania ostatných parametrov vrátane dĺžky trvania expozície a celkového počtu expozícií ako aj z hľadiska času zahájenia liečby od vzniku poruchy sluchu. Musíme však podotknúť, že v tomto prípade sa jedná o výsledky preliminárne, ktoré ešte neboli štatisticky potvrdené, avšak ukazujú trend vývoja prezentovaných dát. Uskutočnenie ďalších štúdií v tejto oblasti je však nevyhnutné.

Pod'akovanie

Príspevok vyšiel s podporou projektu „Dobudovanie technickej infraštruktúry pre rozvoj vedy a výskumu na

TnUAD prostredníctvom hyperbarickej oxygenoterapie“ ITMS 26210120019; Operačný prog. Výskum a vývoj.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] DEAFNESS AND HEARING LOSS. World Health Organization. 2018; Online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
- [2] KRAJČOVIČOVÁ Z., MELUŠ V., ZIGO R. et al. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy as a supplementary therapy of sudden sensorineural hearing loss in the Slovak Republic. *Undersea Hyperb Med.* 2018; 45: 363-370.
- [3] ZIGO R., KRAJČOVIČOVÁ Z., MELUŠ V. et al. Overenie vplyvu hyperbarickej oxygenoterapie v liečbe náhlejšou sezorineurálnej straty sluchu. *Otorinolaryngologie a foniatrie.* 2017; 66 (1): 28-34.
- [4] SUZUKI H., KOIZUMI H., OHKUBO J. et al. Hearing outcome does not depend on the interval of intratympanic steroid administration in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 3101-3107.
- [5] MURPHY-LAVOILE H., PIPER S., MOON R.E. et al. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sensorineural hearing loss. *Undersea Hyperb Med.* 2012; 39: 777-792.
- [6] HÁJEK M. et al. *Hyperbarická medicína.* Mladá Fronta, 2017, prvé vydanie, s. 456, ISBN 978-80-204-4235-2.
- [7] STACHLER R.J., CHANDRASEKAR S.S., ARCHER S.M. et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146: S1.
- [8] ERYIGIT B., ZIYLAN F., YAZ F. et al. The Effectiveness of Hyperbaric Oxygen in Patients With Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275 (12): 2893-2904.
- [9] MATHIEU D., MARRONI A., KOT J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017; 47: 24-32.
- [10] KRAJČOVIČOVÁ Z., MELUŠ V., ZIGO R. et al. Hyperbaric oxygen therapy in treatment of sudden sensorineural hearing loss: finding for the maximal therapeutic benefit of different applied pressures. *Undersea Hyperb Med.* 2019; 46 (5), 665-672.