

## VZŤAH MEDZI VEKOM PACIENTA S AKÚTNOU PORUCHOU SLUCHU A EFEKTOM LIEČBY S VYUŽITÍM PODPORNÉHO EFEKTU HYPERBARICKEJ OXYGENOTERAPIE

### RELATIONSHIP BETWEEN THE AGE OF A PATIENT WITH ACUTE HEARING DISORDER AND THE TREATMENT EFFECT USING THE SUPPORTING EFFECT OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY

MELUŠ Vladimír<sup>1</sup>, KRAJČOVIČOVÁ Zdenka<sup>1</sup>, ZIGO Rastislav<sup>2</sup>, KAŠLÍKOVÁ Katarína<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakulta zdravotníctva, Trenčianska Univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín

<sup>2</sup> ORL oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín, Trenčín

#### ABSTRAKT

**Úvod:** Vzrastajúci vek jedincov zohráva v prípade terapie náhlych ochorení (infekcie, úrazy, ...) v mnohých prípadoch negatívny vplyv. Dôvodom sú postupné negatívne biometabolické zmeny a vzrastajúci počet komorbidít.

**Cieľ:** V prezentovanej štúdií sme overili vplyv veku na mieru terapeutického benefitu pri liečbe náhlej idiopatickej straty sluchu u pacientov s doplnkovou aplikáciou hyperbarickej oxygenoterapie (HBOT).

**Metódy:** Spracovali sme dáta štyroch skupín pacientov s náhlou idiopatickou stratou sluchu liečených v rámci primárnej terapie štandardnou farmakoterapiou (kontrolný súbor; n = 65), pacientov s farmakoterapiou a súčasťou HBOT pri pracovnom tlaku 2,0 ATA (n = 47), resp. 2,5 ATA (n = 20) a pacientov, u ktorých bola HBOT aplikovaná ako záchranná/sekundárna terapia pri pracovnom tlaku 2,0 ATA (n = 36). Audiometrické vyšetrenie bolo vykonané pred a po terapii na siedmich frekvenciách: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 a 8000 Hz. Vplyv veku bol overený s použitím neparametrického Spearmanovho korelačného koeficientu.

**Výsledky:** Dáta ukázali celkový stredne silný negatívny vplyv veku na celkový terapeutický benefit predovšetkým v prípade primárnej terapie s HBOT u frekvencií v rozsahu 1000–2000 Hz pri aplikovanom pracovnom tlaku 2,5 ATA (R = 0,49; p = 0,04) a u sekundárnej záchranej terapie v rovnakom frekvenčnom pásme (R = 0,52; p = 0,001). Samotná farmakoterapia terapia nevykazovala koreláciu veku (R = 0,05; p = 0,72) na celkový terapeutický benefit liečby.

**Záver:** Naše výsledky podporujú možnosť optimalizácie liečby pacienta s idiopatickou senzorneurálnou stratou sluchu individuálne, v závislosti od typu a frekvenčného rozsahu sluchového postihnutia (tvar audiogramu). Vplyv veku je dôležitý faktor predovšetkým v prípade doplnenia konzervatívnej/štandardne používanej farmakoterapie o HBOT. Uskutočnenie ďalších klinických štúdií v tejto oblasti je však nevyhnutné.

**Kľúčové slová:** Náhla idiopatická strata sluchu. Vek. Hyperbarická oxygenoterapia. Terapeutický benefit.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The increasing age of individuals plays a negative effect in many cases in the treatment of sudden diseases (infections, injuries, ...). The reason is gradual negative biometabolic changes and an increasing number of comorbidities.

**Aim:** In the presented study, we verified the effect of age on the degree of therapeutic benefit in the treatment of sudden idiopatic

hic hearing loss in patients with supplementary hyperbaric oxygen therapy (HBOT).

**Methods:** We processed data from four groups of patients with sudden idiopathic hearing loss treated with standard pharmacotherapy in primary therapy (control group; n = 65), patients with pharmacotherapy and concomitant HBOT at a working pressure of 2.0 ATA (n = 47), resp. 2.5 ATA (n = 20) and patients who received HBOT as rescue / secondary therapy at a working pressure of 2.0 ATA (n = 36). Audiometric examination was performed before and after therapy on seven frequencies: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 and 8000 Hz. The effect of age was verified using a nonparametric Spearman correlation coefficient.

**Results:** The data showed an overall moderately negative effect of age on the overall therapeutic benefit, especially in the case of primary therapy with HBOT at frequencies in the range of 1000–2000 Hz at an applied working pressure of 2.5 ATA (R = 0.49; p = 0.04) and in secondary rescue therapy in the same frequency range (R = 0.52; p = 0.001). Pharmacotherapy alone did not show correlation of the age (R = 0.05; p = 0.72) with the overall therapeutic benefit of treatment.

**Conclusion:** Our results support the possibility of optimizing the treatment of patients with idiopathic sensorineural hearing loss individually, depending on the type and frequency range of hearing impairment (audiogram shape). The effect of age is an important factor, especially when supplementing conservative / standard pharmacotherapy with HBOT. However, further clinical studies in this area are necessary.

**Key words:** Sudden idiopathic hearing loss. Age. Hyperbaric oxygen therapy. Therapeutic benefit.

#### ÚVOD

Každé ochorenie sa v širších biometabolických súvislostiach prejavuje na celom organizme jedinca a vykazuje množstvo sekundárnych interakcií s inými dejmi a procesmi. V dôsledku toho môže byť vyššia pravdepodobnosť podpory vzniku ďalších komorbidít, pre ktoré je jedinec predisponovaný geneticky alebo epigeneticky. Významnú úlohu v prípade celkového prejavu ochorení jedinca a ich ďalšej dynamiky v čase zohráva vek. S pribúdajúcim vekom dochádza k postupnému spomaľovaniu

metabolických procesov, regenerácie tkanivových sústav, hromadeniu poškodení genetickej informácie, ktoré neboli zvládnuté reparačnými mechanizmami a pod. S pribúdajúcim vekom pacienta vzrastá aj počet manifestovaných chronických a civilizačných ochorení, pre ktoré je jedinec predisponovaný [1]. V takejto situácii je akýkoľvek vplyv náhleho a nečakaného faktora (napr. infekcia v čase epidémie, úraz, trauma) značne závislý od celkovej robustnosti konštitúcie jedinca k jeho aktuálnemu biologicému veku.

### Náhla idiopatická strata sluchu

Náhla idiopatická senzorineurálna strata sluchu sa v súčasnosti lieči predovšetkým konzervatívnym spôsobom v podobe kortikoidnej a hemoreologickej farmakoterapie [2]. Farmakoterapia môže byť doplnená o hyperbarickú oxygenoterapiu (HBOT), vďaka ktorej dochádza k lepšiemu prieniku molekúl  $O_2$  do poškodených tkanív a v dôsledku toho aj k lepšiemu terapeutickému efektu [3, 4]. Pri využití HBOT je však nutné zohľadniť aj jej potenciálne slabé stránky, ktorými sú negatívne interakcie kyslíkových radikálov a s tým súvisiaca vyššia záťaž detoxikačných systémov buniek i celého organizmu [5]. Naše predchádzajúce štúdie jednoznačne preukázali pozitívny vplyv HBOT v terapii náhleji idiopatickej straty sluchu. Venovali sme sa predovšetkým efektívnosti terapie z pohľadu auxiliárneho využitia HBOT v závislosti od času zahájenia liečby a aplikovaného terapeutického tlaku. Výsledky štúdií preukázali jednoznačný prínos HBOT pre potenciáciu efektivity konzervatívnej farmakoterapie u náhleji idiopatickej straty sluchu, pričom sa ukázalo, že dôležitú úlohu zohráva aj hodnota pracovného tlaku pri definovanej časovej dĺžke expozície probanta [6-8].

### CIEĽ

Naša štúdia sa zamerala na overenie miery vzťahu medzi efektívnosťou terapie a vekom jedinca/pacienta z pohľadu terapeutického prínosu v jednotlivých sledovaných frekvenčných pásmach v závislosti od využitia HBOT.

### SÚBOR A METÓDY

V našej prospektívnej preliminárnej štúdií sme vyhodnotili dáta 175 pacientov s náhlou idiopatickou senzorineurálnou stratou sluchu (diagnóza H91.2), ktorí boli prijatí k liečbe v časových intervaloch 2–21 dní od straty sluchu (primárna terapia), resp. boli liečení za účelom záchranej/sekundárnej

terapie náhleji straty sluchu nie staršej ako 3 mesiace.

Štúdia sa uskutočnila v časovom intervale od júla 2015 do marca 2020. Všetci pacienti dostali štandardný liečebný protokol ORL oddelenia Fakultnej nemocnice Trenčín. Farmakoterapia spočívala v systematickom podávaní steroidov podporovaných hemoreologicou 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, resp. 2,5 ATA v Centre pre hyperbarickú oxygenoterapiu TnUAD v Trenčíne. 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].

Pacienti boli následne rozdelení do skupín v závislosti od aplikovanej terapie. Prvú skupinu tvorili jedinca liečení v rámci primárnej terapie štandardnou farmakoterapiou (kontrolný súbor;  $n = 65$ ). Ďalšími sledovanými skupinami boli pacienti liečení s farmakoterapiou a súčasnou aplikáciou HBOT pri pracovnom tlaku 2,0 ATA ( $n = 47$ ), resp. 2,5 ATA ( $n = 20$ ) a napokon skupina pacientov, u ktorých bola HBOT aplikovaná ako záchranná/sekundárna terapia pri pracovnom tlaku 2,0 ATA ( $n = 36$ ).

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).

Štatistické spracovanie dát bolo realizované s pomocou neparametrického Spearmanovho korelačného koeficientu. Voľbu jeho využitia podmienila parciálna absencia normality distribúcie dát (Kolmogorov-Smirnov test) a za využitia výhody testu, ktorou je spracovanie sekundárnych porádových hodnôt, ktorými sa nahrádzajú primárne dáta, čím dochádza k minimalizácii vplyvu odchýlok od normality distribúcie primárnych hodnôt. Hodnoty  $R < \pm 0,20$  sme považovali za marginálne vzťahy, hodnoty  $\pm 0,20 \leq R < \pm 0,60$  nám indikovali stredne

silný vzťah a hodnoty  $R \leq 0,60$  sme interpretovali ako silnejšie vzťahy. Pre korelačné koeficienty bola stanovená aj  $p$ -hodnota testovacieho kritéria významnosti hodnoty  $R$  od nuly. V prípade ak bola  $p < 0,05$ , výslednú hodnotu  $R$  sme následne aj napriek jej číselnej hodnote nepovažovali za štatisticky významne rozdielnu od nuly.

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

V prípade primárneho využitia farmakoterapie bez aplikácie HBOT u pacientov s náhlou idiopatickou senzorieurálnou stratou sluchu možno vidieť, že medzi vekom a benefitom terapie, daným celkovým rozdielom všetkých frekvencií pred a po terapii, nie je žiaden vzťah ( $R=0,05$ ), pričom obdobné údaje vykazujú aj porovnania benefitu parciálnych troch frekvenčných pásiem (Tab. 1). Možno však konštatovať, že v uvedenom konzervatívnom terapeutickom móde je z hľadiska vplyvu kortikoidov vekové rozpätie pacientov nevýznamné.

**Tabuľka 1** Korelácia veku s parametrami terapeutického benefitu u jedincov liečených farmakoterapiou bez aplikácie HBOT

Sluchový zisk	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
250–8000 Hz (celý sledovaný rozsah)	65	0,05	0,72
250–500 Hz (nízke frekvencie)	65	-0,03	0,81
1000–2000 Hz (hovorená reč)	65	0,10	0,42
4000–8000 Hz (vysoké frekvencie)	63	-0,02	0,87

*Legenda:* *n* – počet jedincov, *R* – Spearmanov korelačný koeficient, *p* – hodnota významnosti rozdielu korelačného koeficientu od nuly

Výsledky pacientov s náhlou idiopatickou stratou sluchu, ktorí boli liečení aj s využitím HBOT sa od prvej (kontrolnej) skupiny pacientov začínajú za-

**Tabuľka 2** Korelácia veku s parametrami terapeutického benefitu u jedincov liečených farmakoterapiou a HBOT pri tlaku 2,0 ATA

Sluchový zisk	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
250–8000 Hz	47	0,14	0,34
250–500 Hz	47	-0,04	0,77
1000–2000 Hz	47	0,11	0,46
4000–8000 Hz	47	0,22	0,24

*Legenda:* *n* – počet jedincov, *R* – Spearmanov korelačný koeficient, *p* – hodnota významnosti rozdielu korelačného koeficientu od nuly

ujímavo diferencovať (Tab. 2). V prípade pacientov exponovaných HBOT pracovnému tlaku 2,0 ATA, možno pozorovať slabú pozitívnu koreláciu medzi vekom a sluchovým ziskom v najvyššom frekvenčnom pásme 4000–8000 Hz ( $R=0,22$ ;  $p=0,24$ ). Zistená hodnota korelačného koeficientu je štatisticky nevýznamne rozdielná od nuly, avšak indikuje slabý pozitívny korelačný vzťah, ktorý interpretujeme v zmysle – čím je vek pacienta vyšší, tým má pacient po terapii pozorovanú vyššiu stratu sluchu/nížši sluchový zisk, tzn. nižši celkový benefit terapie.

V prípade skupiny pacientov exponovaných HBOT pracovnému tlaku 2,5 ATA môžeme pozorovať stredne silnú koreláciu ( $R=0,49$ ) medzi vekom a benefitom terapie vo frekvenčnom pásme hovorenej reči (1000–2000 Hz;  $p=0,04$ ). Práve táto oblasť sa prejavuje aj na celkových rozdieloch všetkých siedmich frekvencií pred a po terapii ( $R=0,36$ ;  $p=0,12$ ). V tomto prípade už môžeme konštatovať štatisticky významný znevýhodňujúci vplyv veku na benefit terapie. Na rozdiel od pracovného tlaku 2,0 ATA však neverifikujeme koreláciu medzi vekom a terapeutickým ziskom v najvyššom pásme 4000–8000 Hz ( $R=0,13$ ,  $p=0,59$ ; tab. 3)

V prípade sekundárnej/záchrannej terapie náhlej straty sluchu formou aplikácie HBOT pri pracovnom tlaku 2,0 ATA po zlyhaní konzervatívnej farmakoterapie môžeme konštatovať, že výsledky korelácií sú u probantov u jednotlivých frekvenčných pásiem odlišné (Tab. 4). Na celkových rozdieloch v audiometrických meraniach na všetkých siedmich frekvenciách pred a po terapii bola pozorovaná stredne silná korelácia ( $R=0,30$ ;  $p=0,07$ ). Významný vplyv na tom majú výsledky z frekvenčného pásma nízkych frekvencií 250–500 Hz ( $R=0,32$ ;  $p=0,06$ ) a predovšetkým z frekvenčného pásma hovorenej reči 1000–2000 Hz ( $R=0,52$ ;

**Tabuľka 3** Korelácia veku s parametrami terapeutického benefitu u jedincov liečených farmakoterapiou a HBOT pri tlaku 2,5 ATA

Sluchový zisk	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
250–8000 Hz	20	0,36	0,12
250–500 Hz	20	0,13	0,59
1000–2000 Hz	20	0,49	0,04
4000–8000 Hz	20	0,13	0,59

*Legenda:* *n* – počet jedincov, *R* – Spearmanov korelačný koeficient, *p* – hodnota významnosti rozdielu korelačného koeficientu od nuly

$p=0,001$ ). V oboch frekvenčných pásmach tak konštatujeme kladný korelačný koeficient medzi sledovanými premennými, ktorý vzhľadom na charakter dát znamená nepriamy stredne silný vzťah medzi vekom a zisteným terapeutickým benefitom (sluchovým ziskom), tzn. čím vyšší vek, tým nižší je terapeutický benefit. Je zaujímavé, že v najvyššej frekvenčnej kategórii 4000–8000 Hz táto negatívna korelácia prítomná nie je ( $R=0,07$ ;  $p=0,67$ ). Môžeme preto predpokladať, že v prípade záchranej sekundárnej terapie je terapeutický benefit v pásme 4000–8000 Hz vekom neovplyvnený, zatiaľ čo v oboch nižších pásmach je zvyšujúcim sa vekom ovplyvňovaný negatívne.

**Tabuľka 4** Korelácia veku s parametrami terapeutického benefitu u jedincov so sekundárnou terapiou HBOT pri tlaku 2,0 ATA

Sluchový zisk	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
250–8000 Hz	43	0,30	0,07
250–500 Hz	43	0,32	0,06
1000–2000 Hz	43	0,52	0,001
4000–8000 Hz	43	0,07	0,67

*Legenda:* *n* – počet jedincov, *R* – Spearmanov korelačný koeficient, *p* – hodnota významnosti rozdielu korelačného koeficientu od nuly

V kontexte výsledkov korelačnej analýzy chceme opäť zdôrazniť, že uvádzaná hodnota *p* nie je kritériom „statistickej významnosti“ korelačného koeficientu, ale kritériom statistickej významnosti rozdielu jeho číselnej hodnoty od čísla nula. Preto interpretujeme naše výsledky s posúdením vlastnej číselnej hodnoty korelačného koeficientu a s prihliadnutím na *p*-hodnotu testovacieho kritéria jej rozdielu od nulovej hodnoty.

Analýze vplyvu veku na účinnosť liečby náhleji idiopatickej straty sluchu v primárnej i sekundárnej terapii sa venovalo viacero autorov. Výsledky niektorých štúdií [10, 11] naznačujú, že prínos HBOT môže byť väčší u pacientov vo veku mladšom ako 60 rokov. Tong et al. [12] v prospektívnej štúdii zameranej na primárnu terapiu náhleji straty sluchu získali vyššiu mieru úspešnosti terapie u pacientov s miernou až stredne závažnou stratou sluchu vo veku dokonca  $\leq 50$  rokov. Na druhej strane, Rhee et al. [13] uskutočnili meta-analýzu štúdií evidovaných s PubMed, Embase a Cochrane databázach uverejnených do februára 2018. Spolu spracovali údaje z 19 štúdií, v ktorých bolo spolu 2401 pacientov s náhlou idiopatickou stratou sluchu (priemerný

vek 45,4 rokov) zoskupených podľa protokolu liečby ako HBOT + farmakoterapia (1055 z 2401 [43,9%]) alebo samotná farmakoterapia (1346 z 2401 [56,1%]). Z 19 cieľových štúdií 14 poskytlo mieru úplného zotavenia sluchu a akéhokolvek zotavenia sluchu a 11 poskytlo absolútny zisk sluchu. Výsledky meta-analýzy však nepreukázali súvislosť benefitu liečby v závislosti od veku pacientov.

Po spracovaní výsledkov a ich vyhodnotení môžeme z medicínskeho hľadiska konštatovať, že sa nám opätovne potvrdila teória o nutnosti individuálneho posudzovania liečby pacientov s náhlou poruchou sluchu, tzv. „liečba šitá na mieru“. Naše výsledky podporujú možnosť optimalizácie liečby individuálne, v závislosti od typu a frekvenčného rozsahu sluchového postihnutia (tvar audiogramu) v prospech použitia 2,0 ATA v primárnej liečbe, čo je dôležité z hľadiska minimalizácie zaťaženia pacienta aplikáciou hyperbarických podmienok, avšak pri dosiahnutí maximálneho terapeutického účinku. Výnimkou sú poruchy nízkych frekvencií (250–500 Hz), u ktorých preferujeme použitie pracovného tlaku 2,5 ATA [7]. Výsledný efekt liečby vo všetkých nami sledovaných frekvenciách i pracovných tlakoch bol z časového hľadiska zahájenia liečby optimalizovaný na interval od 2 do 4 dní od vzniku poruchy sluchu [8]. Získané poznatky môžeme na základe výsledkov aktuálnej prospektívnej preliminárnej štúdie rozšíriť o možnosť optimalizácie liečby v závislosti od veku pacienta v súlade so sumárnou interpretačnou tabuľkou, na ktorej špecifikácii budeme v ďalších štúdiách nadväzovať (tab. 5). Preto napr. ak bude pacient s poruchou sluchu v stredných frekvenciách a bude mať vyšší vek, bude predpoklad vyššej efektivity terapie u tlaku 2,0 ATA, pri ktorej nie je pozorovaná korelácia zníženia efektivity liečby s narastajúcim vekom a pracovný tlak je „šetrnejší“ k organizmu – čo je v súlade so zisteniami predchádzajúcich štúdií. Na druhej strane, ak bude starší pacient s poruchou sluchu vo vysokých frekvenciách, bude predpoklad vyššej efektivity terapie práve u 2,5 ATA, kde na rozdiel od tlaku 2,0 ATA, nie je pozorovaná korelácia zníženia efektivity liečby s narastajúcim vekom. Záverom však musíme konštatovať, že 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.

**Tabuľka 5** Sumárna interpretačná tabuľka výsledkov vplyvu veku s parametrami terapeutického benefitu u jedincov s náhlou idiopatickou senzorieurálnou stratou sluchu

Primárna terapia	Nízke frekvencie	Hovorená reč	Vysoké frekvencie
FT	žiadny vplyv	žiadny vplyv	žiadny vplyv
FT + HBOT (2,0 ATA)	žiadny vplyv	žiadny vplyv	<b>malý vplyv</b>
FT + HBOT (2,5 ATA)	žiadny vplyv	<b>stredný vplyv</b>	žiadny vplyv
Sekundárna/záchranná terapia			
HBOT (2,0 ATA)	<b>malý vplyv</b>	<b>stredný vplyv</b>	žiadny vplyv

Legenda: FT – farmakoterapia, HBOT – hyperbarická oxygenoterapia

## ZÁVER

Z našich výsledkov vyplýva, že vzrastajúci vek môže mať negatívny vplyv na výslednú veľkosť terapeutického benefitu v prípade využitia HBOT ako doplnkovej podpornej modalita ku štandardnej farmakoterapii v liečbe náhlej idiopatickej straty sluchu. Tento vplyv sa nepreukázal v prípade štandardnej farmakoterapie bez využitia HBOT a naopak, v prípade sekundárnej/záchrannej terapie je negatívny vplyv veku ešte výraznejší, ako v prípade primárnej terapie náhlej straty sluchu s využitím HBOT. Uskutočnenie ďalších klinických štúdií v tejto oblasti je však nevyhnutné.

## Podakovanie

Tento príspevok vyšiel s podporou projektu „Dobudovanie technickej infraštruktúry pre rozvoj vedy a výskumu na Trenčianskej univerzite Alexandra Dubčeka prostredníctvom hyperbarickej oxygenoterapie“ ITMS kód 26210120019 Operačného programu Výskum a vývoj.

## ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] VASUDEVAN D.M., SREEKUMARI S. *Textbook of Biochemistry for Medical Students*. 5<sup>th</sup> Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P), Ltd., 2007. 535 s., ISBN 81-8448-124-1.
- [2] DOLEŽAL P., SIČÁK M. *Otorinolaryngológia a chirurgia hlavy a krku*. 1. vyd., Bratislava: Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, 2018. 480 s. ISBN 978-80-89631-72-8.
- [3] HÁJEK M. et al. *Hyperbarická medicína*. Mladá fronta a.s., Praha, 2017, 453 s., ISBN 978-80-204-4235-2.
- [4] HÁJEK M., KLUGAR M., KUZMA J. et al. Clinical effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in the selected indications in orthopedics and traumatology. *Zdravotnícke listy*. 2020; 8 (1): 6-12.
- [5] KRAJČOVIČOVÁ Z., MELUŠ V., HOLLÁ M. *Hyperbarická oxygenoterapia z aspektu oxidačných a antioxidačných systémov*. Brno: Masarykova univerzita Brno, 2017. 108 s. ISBN 978-80-210-8864-1.
- [6] 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 (3): 363-370.
- [7] 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.
- [8] ZIGO R., KRAJČOVIČOVÁ Z., MELUŠ V. Overenie účinnosti terapie náhlej straty sluchu v závislosti od času zahájenia liečby a aplikovateľného terapeutického tlaku použitého pri hyperbarickej oxygenoterapii. *Zdravotnícke listy*. 2019; 7 (4): 26-29.
- [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] TOPUZ E., YIGIT O., CINAR U. et al. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004; 261 (7): 393-396.
- [11] LIU S.C., KANG B.H., LEE J.C. et al. Comparison of therapeutic results in sudden sensorineural hearing loss with/without additional hyperbaric oxygen therapy: a retrospective review of 465 audiological controlled cases. *Clin Otolaryngol*. 2011; 36 (2): 121-128.
- [12] TONG B., NIU K., KU W. et al. Comparison of Therapeutic Results with/without Additional Hyperbaric Oxygen Therapy in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Randomized Prospective Study. *Audiol Neurootol*. 2020: 1-6.

[13] RHEE T.M., HWANG D., LEE J.S. et al. Addition of Hyperbaric Oxygen Therapy vs Medical Therapy Alone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and

Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 144 (12): 1153-1161.