

ОТОТОКСИЧНІСТЬ ЛІКІВ

Федір Юрочко

Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «Охматдит»

Ототоксичність викликає інтерес та дискусії не тільки отоларингологів, але також і лікарів інших спеціальностей, оскільки багато захворювань треба лікувати препаратами, які можуть мати кохлеовестибулотоксичні побічні ефекти.

Першими ототоксичними ліками, описаними в літературі, були препарати ртуті, які використовували для лікування сифілісу. Після такого лікування у хворих виникали запаморочення та глухота. Численні трави та ліки народної медицини також мають ототоксичний вплив, зокрема хінне дерево, з якого колись виділили хінін. Ототоксичність привернула увагу клініцистів після відкриття Ваксманом (до речі, вихідцем з України) стрептоміцину в 1944 році. Цей антибіотик успішно лікував багато форм туберкульозу, але велика кількість пацієнтів після такого лікування мали незворотні кохлеарні та вестибулярні зміни. Подібні ж зміни пізніше спостерігали і в усіх аміноглікозидних антибіотиків, а також інших ліків (табл. 1).

Таблиця 1. Ототоксичні препарати

1. Антибіотики
а) аміноглікозиди — стрептоміцин, дигідрострептоміцин, гентаміцин, гараміцин, канаміцин, неоміцин, флориміцин, тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин
б) напівсинтетичні аміноглікозиди — дибекіцин;
в) поліпептидні антибіотики — ванкоміцин, поліміксин В, колістин, граміцидин, бацитрацин, мупіроцин;
г) макроліди — еритроміцин;
д) тетрацикліни — міноциклін
2. Цитостатики — цисплатин, нітроген-мустард, циклосерин, нітрогранулоген, метотрексат, блеоміцин, бромокриптин, карбоплатинум, вінкристин, вінбластин
3. Сечогінні — етакринова кислота, фуросемід, піретамід, бутенамід, бендрофлуметазид, хлорталідон
4. Протималярійні препарати — хінін, хлорохін, хінакрин
5. Нестероїдні протизапальні препарати — саліцилати, бутадіон, індометацин, диклофенак, ібупрофен, напроксен, піроксикам, суліндак
6. Антиаритмічні препарати — хінідин сульфат
7. Похідні нітрофурану — фуразолідон
8. Оральні контрацептиви
9. Протитуберкульозні ліки — похідні ПАСК, капреоміцин
10. Протектори слизової оболонки — мізопростол

Ототоксичність — небажаний, токсичний вплив ліків, що застосовуються загально або місцево, який призводить до пошкодження тканин внутрішнього вуха або інших ділянок слухового або вестибулярного аналізатора. Ототоксичні антибіотики призводять до ураження рибосом, зміни синтезу білка, пошкодження кисневого метаболізму внутрішнього вуха. Розрізняють вестибулотоксичність (вплив на вестибулярний апарат) та кохлеотоксичність (вплив на слимак).

Ураження ліками органа слуху та рівноваги найчастіше трапляється у хворих з порушенням видільної функції нирок. Слід звернути увагу на те, що ототоксичні антибіотики діють також нефротоксично, і саме таке поєднання значно підвищує ризик ушкодження внутрішнього вуха (табл. 2). Також при призначенні потенційно ототоксичних ліків слід враховувати фактори ризику прояву ототоксичності (табл. 3).

Таблиця 2.

Побічна дія деяких антибіотиків на внутрішнє вухо та нирки

Антибіотик	Побічна дія на		
	присінок	слимак	нирки
Стрептоміцин	+++	+	+
Дигідрострептоміцин	+	++++	+
Неоміцин	+	++++	+++
Канаміцин	+	+++	+++
Гентаміцин	++	+	+
Віоміцин	+++	++	++
Поліміксин	++	+	++

Таблиця 3.

Фактори ризику ушкодження ліками внутрішнього вуха

1. Ниркова недостатність
2. Вагітність
3. Використання ототоксичних ліків раніше
4. Використання одночасно двох ототоксичних препаратів при лікуванні одного захворювання
5. Вік (більший за 60 років або менший за 3 роки)
6. В новонароджених дітей і немовлят — недоношеність, низька маса тіла при народженні, високий рівень білірубину у крові, гіпонатріємія
7. Наявне ураження внутрішнього вуха, незалежно від причини (напр., травматичне, запальне чи генетично зумовлене)
8. Одночасне застосування нефротоксичних ліків

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ОТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ АНТИБІОТИКІВ

Клінічно гостра кохлеарна токсичність проявляється зниженням слуху на високих частотах (4000 — 8000 Гц і вище) з поступовим поширенням втрати слуху на нижчі частоти. Інтенсивність зниження слуху різна — від незначного недочування

до повної глухоти. Якщо препарат не відмінюють, то пацієнт може стати цілком глухим, а якщо препарат відмінюють на початку клінічних проявів токсичності, то може настати часткове відновлення слуху. Однак таке трапляється рідко і, як звичайно, приглухуватість стає постійною. Процес найчастіше двобічний і симетричний. Майже завжди зниження слуху супроводжується шумом у вухах і пацієнт може спочатку скаржитися на шум, а не на погіршення слуху.

Порушення рівноваги, запаморочення та нудота є клінічними проявами ушкодження органа рівноваги. Подібно до дії на орган слуху, їх вираженість може бути різною. Вестибулярна токсичність з'являється раптово і без передвісників. Розлади вестибулярної функції мають більшу схильність до зворотного розвитку, ніж ушкодження слуху, які часто є безповоротними. Процес поліпшення вестибулярної функції може тривати досить довго. Компенсація дефекту відбувається за рахунок візуальних, пропріоцептивних можливостей, а також компенсаційних змін у ЦНС. Порушення рівноваги в осіб молодого віку компенсуються досить швидко, а в осіб похилого та старечого віку повільно і не в повному обсязі.

Порушення вестибулярної функції задокументовані гірше, оскільки достовірне її вимірювання нині доступне менше, ніж вимірювання кохлеарної функції (аудиометрія). Тому справжня частота вестибулярної токсичності невідома. Проте деякі дослідження засвідчили, що динамічна постурографія може виявити зміни у великій частини пацієнтів, які приймають аміноглікозиди.

ОСОБЛИВОСТІ ОТОТОКСИЧНОСТІ ЗА ПРЕПАРАТАМИ

Аміноглікозиди

Кожен зі шляхів призначення аміноглікозидів (місцевий чи системний) може призвести до ототоксичності. Аміноглікозиди виводяться з організму шляхом гломерулярної фільтрації і мають високу спорідненість із кортикальною тканиною нирок, тому вони також є потенційно нефротоксичними.

Ототоксичність аміноглікозидів різна: стрептоміцин, гентаміцин та сизоміцин передусім вестибулотоксичні, а амікацин, канаміцин, неоміцин та нетилміцин — передусім кохлеотоксичні. Кагельметер у проспективному сліпому дослідженні з'ясував, що частота кохлеарної токсичності подібна для гентаміцину, тобраміцину та амікацину (6—13%), а нетилміцин має найнижчу кохлеарну токсичність серед аміноглікозидів (2,4%). Неоміцин та канаміцин дуже ототоксичні, тому їх застосування нині обмежене.

Дослідження засвідчують, що кохлеарна токсичність аміноглікозидів менша в новонароджених і дітей порівняно з дорослими. Оскільки важко отримати достовірні аудіометричні показники в дітей до 2 років, то вважають, що кохлеарна токсичність у немовлят становить приблизно 2% для всіх аміноглікозидів, за винятком нетилміцину, у якого цей показник дещо нижчий.

Виконано багато досліджень, метою яких було відкриття механізмів захисту внутрішнього вуха від аміноглікозидів. Хелатні сполуки заліза, антиоксиданти, глутатіон, нейротрофічний фактор гліальних клітин та фосфоміцин показали обнадійливі результати, проте необхідні подальші дослідження.

Для мінімізації ризику ототоксичності при необхідності призначення аміноглікозидів препаратом першого ряду має бути нетилміцин. Під час лікування треба моніторувати рівень препарату у крові. Не потрібно виконувати аудіологічні та вестибулологічні тести всім пацієнтам, які приймають аміноглікозиди, проте це треба робити пацієнтам, які є у групі ризику або в яких дисфункція внутрішнього вуха може створити суттєві професійні проблеми (наприклад, у пілота, музиканта, танцюриста). Рекомендують виконувати таким пацієнтам аудіограму до лікування, че-

рез 3 дні від початку лікування та потім щотижня. До вестибулярних тестів належать електроністагмографія та дослідження пацієнта в позі Ромберга. Пацієнта також опитують на предмет таких симптомів, як зниження слуху, шум у вухах, запаморочення та проблеми з фіксацією погляду.

Аміноглікозиди треба застосовувати

тільки у випадках, що загрожують життю хворого,
тільки на підставі з'ясованої чутливості до антибіотиків,
тільки в умовах стаціонару.

Ототоксична дія стрептоміцину стосується передусім органу рівноваги, набагато менше — органа слуху. Шкідливий вплив цього препарату на слух значно слабший, і клінічно можна спостерігати в тому самому вусі цілком нормального слуху при послабленні чи навіть цілковитому випадінні вестибулярної функції. Доза 1 г на добу у хворих без порушення ниркової функції і за умови систематичного контролю стану внутрішнього вуха вважається відносно безпечною навіть при тривалому застосуванні. Ризик ототоксичної дії істотно вищий при одноразовому введенні добової дози.

Канаміцин призводить передусім до ураження слимака, зміни органа рівноваги бувають рідко. При дозі 1 г на добу і тривалості застосування понад 6 днів приблизно у 30% хворих виникають зміни слуху.

Неоміцин більш кохлеотоксичний та мало вестибулотоксичний. Його ототоксична дія виявилася настільки суттєвою, що препарат тепер застосовують майже виключно місцево. При місцевому застосуванні допускається його концентрація не більше 5%, а тривалість використання не більше 1 тижня.

Гентаміцин частіше уражає вестибулярну функцію, рідше спостерігають зміни слуху. Побічні явища з'являються переважно на другий тиждень лікування і зростають повільно, викликаючи в 50% пацієнтів тривалі розлади функції органа рівноваги. Низька ціна, ефективність та зручність призначення зробили гентаміцин дуже популярним. Проте його не можна призначати у вигляді антибіотика першого ряду, особливо дітям. При місцевому застосуванні гентаміцину ототоксичний ефект виникає при його концентрації в мазі 10%; безпечним є використання 0,1% концентрації двічі на день.

Макроліди

Найбільш відомим з цього класу є еритроміцин, який був відкритий у 1952 році Макгвайром. Перше повідомлення про ототоксичність еритроміцину зробили Мінц та співавт. в 1972 році. Це були два випадки зворотної нейро-сенсорної приглухуватості після призначення внутрішньовенного еритроміцину. З того часу зафіксовано більше 50 повідомлень. Описані випадки пов'язані з застосуванням великих доз еритроміцину *per os* чи внутрішньовенно. Ускладнення виникало переважно в осіб, старших за 60 років, з печінковою чи нирковою недостатністю, що потребували гемодіалізу, або у хворих на легіонельоз, які отримували еритроміцин внутрішньовенно. Як звичайно, симптоми з'являються на 3 день лікування, суттєве поліпшення виникає на наступний день після відміни препарату, а повне відновлення настає через 1 місяць. Серед факторів ризику є порушення ниркових та/або печінкових функцій.

Зазитроміцин та кларитроміцин належать до нових макролідів. Вважають, що вони менш ототоксичні, ніж еритроміцин. Отримано експеримен-

тальні докази на тваринах, що ці антибіотики також призводять до подібних зворотних змін слуху. Хоча невідомо, чи це можна екстраполювати на людей, проте впровадження внутрішньовенної форми азитроміцину з підвищеною пенетрацією тканин та досягненням високих концентрацій у крові робить можливим появу випадків ототоксичності.

Інші антибіотики

Антибіотики з групи поліміксину (поліміксин В, поліміксин Е) мають подібну до гентаміцину ототоксичність.

Капреоміцин призводить до зниження слуху та вестибулярної дисфункції в 10% пацієнтів, проте ці зміни після відміни препарату зворотні.

Міноциклін, представник класу тетрациклінів, часто використовують для лікування інфекцій, які передаються статевим шляхом. Добре відома його вестибулотоксичність, яка може проявитися навіть після одного-двох введень препарату. Проте після відміни ці симптоми поступово зникають.

Ванкоміцин. Незважаючи на те, що через наявність суфікса “-міцин” його помилково зараховують до аміноглікозидів, усе ж ванкоміцин загалом вважають ототоксичним. Описано багато випадків ототоксичності ванкоміцину в літературі, проте багато з цих повідомлень є помилковими, оскільки багато з пацієнтів отримували ототоксичні ліки одночасно або перед лікуванням ванкоміцином. Дослідження на тваринах не дають переконливих доказів про ототоксичні ефекти цього антибіотика. Є повідомлення, що в пацієнта, який отримав 6 доз ванкоміцину по 185 мг, слух не змінився. Тому для з'ясування ситуації необхідні подальші дослідження.

Ципрофлоксацин. Останнім часом з'явилися повідомлення про ототоксичність ципрофлоксацину. Він призводить до зниження слуху та шуму у вухах.

Ототоксичність при місцевому застосуванні

Місцеві вушні краплі широко використовують для лікування захворювань вух. При потраплянні в середнє вухо (через перфорацію барабанної перетинки чи тимпаностому трубку) вони можуть досягти внутрішнього вуха через кругле вікно.

Безпечність вушних крапель суперечлива, оскільки в досліджах на тваринах отримано однозначне зниження слуху та загибель волоскових клітин слимака внутрішнього вуха. Багато вчених засвідчили таку дію при застосуванні поліміксину В, хлорамфеніколу (левоміцетину), неоміцину, гентаміцину, тикарциліну. Ленарц не виявив жодної ототоксичності при місцевому застосуванні ципрофлоксацину в експериментальних моделях.

Спеціальна література не викликає сумнівів щодо потенційної ототоксичності місцевих ліків в експериментальних моделях. Проте багато авторів сумнівається, чи можна ці результати екстраполювати на людей. Основними аргументами є суттєві анатомічні відмінності (наприклад, товщина мембрани круглого вікна в людини в 6–10 разів більша від експериментальних тварин), а також той факт, що широке використання таких ліків у всьому світі супроводилося лише окремими повідомленнями про побічні ефекти. Ланді засвідчив, що частота ототоксичності антибіотикових вушних крапель становить 1 на 10000.

Для запобігання ототоксичним ефектам при призначенні місцевих антибіотикових вушних крапель слід моніторувати суб'єктивні прояви ототоксичності та призначати лікування короткими курсами.

При віддаленому від вуха місці застосування ототоксичного антибіотика не виключається негативний вплив на органи слуху і рівноваги. При місцевому застосуванні всмоктується від 0,5 до 5% аміноглікозидів, чим часто нехтують. Різко

збільшується всмоктування ліку при аплікаціях на уражені ділянки шкіри (опіки, трофічні виразки). Тут має значення тривалість лікування (більше 20—35 днів); площа рани чи ділянки аплікації значення майже не має. Описано випадок повної глухоти на обидва вуха внаслідок місцевого застосування неоміцину у хворого після ларингектомії, яка ускладнилась раневою синьогнійною інфекцією. Протягом 3 місяців рану обробляли розчином неоміцину сульфату, за весь цей час на аплікації використано 30 грамів антибіотика.

ІНШІ ОТОТОКСИЧИНІ ЛІКИ

Саліцилати

та інші нестероїдні протизапальні препарати

Саліцилати, такі як аспірин, належать до одних із найпопулярніших ліків у США — щороку застосовують 20 тисяч тонн цих ліків. Оскільки ці ліки є безрецептурними, то їх можуть вживати тривалий час і безконтрольно.

Ці препарати викликають електропатофізіологічні зміни внутрішнього вуха, морфологічних змін при цьому не виявлено. Останні дослідження свідчать, що вони знижують у перилімфі рівень простагландинів-вазодилітаторів та підвищують рівень лейкотрієнів-вазоконстрикторів, що призводить до зменшення кохлеарного кровоплину і гіпоксії внутрішнього вуха.

Основним ототоксичним ефектом є шум у вухах, який супроводиться легкою або середнього ступеня вираженості двобічною симетричною сенсоневральною приглухуватістю. Відновлення настає, як звичайно, через 24—72 год. після відміни препарату, проте у виняткових випадках ураження може мати тривалий характер.

Контрацептивні гормональні засоби можуть стати причиною шуму у вухах, запаморочення, зниження слуху, розладів рівноваги. Такі прояви виявлено в деяких гестагенних ліків типу *Femigen, Gestranol*. Донині не з'ясовано патогенез такого впливу. Об'єктивні дослідження слуху та рівноваги свідчать про невеликі відхилення від норми, хоча суб'єктивні прояви часто виражені сильно. Тривалі дисфункції внутрішнього вуха в даному випадку дуже рідкісні, як звичайно, прояви минають після відміни цього способу контрацепції.

Петлеві діуретики

Найвідомішими з них є етакринова кислота, фуросемід та буметазид. На жаль, клінічні та експериментальні дослідження вказують, що ці ліки є ототоксичними. Найчастіше вони призводять до тимчасової нейросенсорної приглухуватості, яка асоціюється з шумом у вухах та іноді з запамороченням, починається через кілька хвилин після введення препарату і спонтанно минає протягом 24 годин. Проте в деяких пацієнтів виникає постійна приглухуватість, передусім при наявності ниркової недостатності та при використанні високих доз. Вважають, що частота ототоксичності петлевих діуретиків становить 6—7%. Більш токсичною вважають етакринову кислоту. Не рекомендують одночасне призначення петлевих діуретиків з іншими ототоксичними препаратами, зокрема аміноглікозидами.

Хінідин

Хоча застосування хінідину як протималарійного препарату зменшується, оскільки нині є нові напівсинтетичні його похідні, усе ж зростає його використання для лікування нічних судом ніг. Ототоксичні ефекти хінідину включають запаморочення, шум у вухах та тимчасову нейросенсорну приглухуватість. Остання з'являється через декілька годин після початку введення високих доз препарату, як звичайно, вона зворотна. Повна глухота, спричинена хінідином, з'являється при добовій дозі цього ліку понад 4 г.

Противухлинні препарати

Цисплатин — протираковий препарат, який був схвалений *FDA* в 1978 році як найпотужніший платиновмісний хіміотерапевтичний препарат. Його побічні ефекти включають ототоксичні, які є дозозалежними і в деяких випадках кумулятивними. Ураження двобічне, симетричне та незворотне, насамперед уражається слух на високих частотах. Лаурел засвідчив на аудіометрії зниження слуху на 15 дБ на принаймні одній частоті у 81% пацієнтів, яких лікували високими дозами цисплатину.

Було виконано багато досліджень з метою визначення захисту внутрішнього вуха від токсичної дії цисплатину. Багато препаратів виявилися неспроможними захистити від ототоксичності, зокрема пробенецид, діетилдитіокарбамат (*DDTC*), препарати кальцію. Сучасне дослідження *in vivo* *L-N*-ацетилцистеїну засвідчило його протективні властивості.

У багатьох випадках цитостатики є препаратами останньої надії для хворого. Тут відбувається боротьба за життя, і в цьому випадку йдеться про якість подальшого життя хворого. Тому хворий і його родичі повинні бути попереджені про можливі побічні ефекти при лікуванні цими препаратами.

ВИСНОВКИ

Багато ліків мають ототоксичні побічні ефекти. При призначенні таких медикаментів лікар повинен інформувати пацієнта про потенційну побічну дію, і по можливості замінити їх препаратами, які не є ототоксичними. Однозначно: ототоксичності легше запобігти, ніж потім з нею боротися.