

ОТОТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

(м. Вінниця)

alla-ua17@rambler.ru

Втрата або погіршення слуху - досить поширене захворювання. Проблеми зі слухом можуть викликати більше як 130 медичних препаратів, їх називають ототоксичними [8]. Ототоксичність - це шкідлива дія лікарських засобів та інших хімічних речовин на орган слуху та/або вестибулярний апарат, яка супроводжується погіршенням або втратою слуху та порушеннями рівноваги.

Ототоксичний ефект ЛЗ полягає в руйнівній дії препаратів на чутливі клітини (нейрони) внутрішнього вуха і слуховий нерв. На безпеку препарату для слуху вказують симптоми нейросенсорної приглухуватості, що виникають при застосуванні засобів. До них відносяться постійний шум у вухах, зниження слуху, порушення роботи вестибулярного апарату. Поява ознак приглухуватості не завжди збігається за часом з лікуванням. Небезпечно відстрочення симптомів - явище, при якому перші симптоми нейросенсорної приглухуватості з'являються через певний час після курсу лікування. Найчастіше погіршення слуху поєднуються з порушеннями роботи вестибулярного апарату та проявляються такими симптомами: погіршенням слуху на обидва вуха; зникненням здатності чути звуки високої частоти, нерозбірливістю мовлення; появою дзвону, шуму у вухах; ністагмом; запамороченням при зміні пози, ходьбі; нестійкістю ходи; неможливістю сфокусувати погляд [2,4].

Серед лікарських засобів ототоксичністю володіють [1,8]:

- антибіотики аміноглікозидного ряду - стрептоміцин, гентаміцин, неоміцин, канаміцин, дигідрострептоміцин, тобраміцин, сізоцімін, амікацин, нетилміцин, рібостаміцин, дибекіцин;
- антибіотики з групи макролідів - еритроміцин (у великих дозах), азитроміцин, кларитроміцин;
- тетрацикліни - міноциклін;
- поліпептидні антибіотики, зокрема ванкоміцин, поліміксин В, колістин, граміцидин, бацитрацин, мупіроцин (Vactroban), капреоміцин;
- похідні нітрофурану - фуразолідон;
- протитуберкульозні ліки - похідні ПАСК;
- протималарійні препарати - хінін, хлорохінін;
- петльові діуретики - фуросемід, етакринова кислота, буметанід;
- нестероїдні протизапальні засоби - ацетилсаліцилова кислота, натрію саліцилат, напроксен, диклофенак, ібупрофен, індометацин, бутадіон (фенілбутазон);

- глюкокортикостероїди - гідрокортизон;
- цитостатики: блеоміцин А5, карбоплатин, цисплатин, нітроген-мустард, циклосерин, нітрогранулоген, метатрексат [9];

- антиаритмічні препарати - хінідину сульфат;
- оральні контрацептиви.

Ототоксичний вплив може спостерігатися також при прийомі інгібіторів АПФ (еналаприл, моноприл), анестетиків (лідокаїн), антидепресантів (амітриптилін, ксанакс, нортриптилін), блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін, нікардипін) та ін.

Перелік ототоксичних засобів постійно доповнюється. Так, в березневому випуску 2010 р. «Американського медичного журналу» (The American Journal of Medicine) опубліковано результат дослідження, яке тривало 20 років, і в якому взяло участь 26.000 осіб. Вчені з'ясували, що регулярний прийом аспірину чоловіками у віці 50-59 років на третину частіше призводить до втрати слуху. Що стосується осіб молодше 50 років, то часте вживання НПЗЛЗ (у тому числі аспірину) позбавляє здатності чути в цьому віці на 61% частіше. Регулярний прийом парацетамолу викликає порушення слуху частіше на 99% (у людей молодше 50 років), на 38% (50-59) і на 16% (старше 60), ніж при нерегулярному вживанні.

Окремо необхідно виділити бромати - одні з найбільш досліджуваних ототоксичних препаратів. Вони входять до складу засобів для перманентної заправки смуг, консервантів для хліба, а також запалів для вибухових пристроїв. У великих дозах бромати необоротно ушкоджують епітелій судинної смужки і волоскові клітини спірального органа. У великих дозах бромати можуть призвести до гострої ниркової недостатності, яка, ймовірно, посилює їх шкідливий вплив на слух.

Механізми ототоксичності різних груп препаратів дещо відрізняються. Дія деяких з них призводить до зворотних порушень, інших - до незворотних. У розвитку ототоксичні препарати пошкоджують в основному дві мішені: спіральний (кортієв) орган (особливо зовнішні волоскові клітини) та судинну смужку. Оскільки здатність до регенерації волоскових і підтримуючих клітин невелика, значне їх пошкодження зазвичай призводить до незворотної приглухуватості. Загибель волоскових клітин буває обумовлена запаленням і некрозом, проте в даний час вважається, що багато ототоксичних препарати викликають переважно апоптоз цих клітин [13].

Ототоксичні антибіотики призводять до ураження рибосом, зміни синтезу білка, порушення кисневого метаболізму внутрішнього вуха. Найперше пошкоджуються зовнішні слухові клітини першого завитка, при подальшій дії ушкодження поширюється на інші завитки. Дегенерація внутрішніх слухових клітин відбувається в протилежному напрямку, від верхівки до основи завитка. Згодом, після руйнування рецепторних клітин органа Корті, відбувається дистрофія нервових волокон і закінчень. Розлади рівноваги зумовлені впливом на рецепторні клітини гребенів півколових каналів. Вестибулотоксичність спершу може не проявитися, бо розлади рівноваги компенсує зоровий аналізатор. З огляду на це, для виявлення уражень органа рівноваги треба використовувати вестибулярні проби з вилученням зору.

Усі аміноглікозиди чинять негативний вплив на внутрішнє вухо, причому одні з них ушкоджують, в першу чергу, спіральний орган, інші - вестибулярні структури лабіринту; аміноглікозиди можуть викликати дегенеративні зміни ампулярних і отолітових рецепторів. Ототоксичний ефект аміноглікозидів супроводжується пошкодженням другого і третього рядів волоскових клітин, поширенням на інші завитки, що реагують на низькочастотне звукове подразнення, далі відбуваються зміни в нервових волокнах і спіральному ганглії. Рідше в патологічний процес втягуються внутрішні волоскові клітини [12]. Існує генетична схильність деяких людей до прояву ототоксичних властивостей аміноглікозидів. При цьому у таких хворих відзначається мутація мітохондріальної РНК під назвою 1555A> G.

Препарати платини накопичуються в різних структурах завитка, здебільшого в судинній смужці. Першими ушкоджуються підтримуючі клітини Дейтерса. Зі збільшенням дози і тривалістю дії препарату платини процес дегенерації поширюється від базального до апікального завитка, залучаючи до нього зовнішні, а потім і внутрішні волоскові клітини. Знижується ендокхлеарний потенціал. Також відбуваються: апоптоз, пікноз і ущільнення ядер, ДНК-фрагментація в органі Корті, спіральному ганглії і судинній смужці (дегенерація судинної смужки) [5, 10].

Ототоксична дія петльових діуретиків пов'язана з їх здатністю порушувати бар'єр між ендотеліальною та перилімфою у завитку за рахунок зміни щільності з'єднання маргінальних клітин, що обмежують ендолімфатичний простір. Утворений дисбаланс натрію, калію, хлору, зниження вмісту кальцію викликають пригнічення сприйняття звукового подразнення структурами завитка. У нейроепітеліальних клітинах внутрішнього вуха зменшується вміст амінокислот, знижується активність окислювально-відновних процесів, змінюється співвідношення катіонів Na^+ і K^+ в клітині, зменшується активність лужної фосфатази в стінках судин судинної смужки [3].

Саліцилати за рахунок порушення провідності мембран волоскових клітин впливають на біоелектричні процеси завитка.

Слід звернути увагу і на ототоксичність препаратів, які використовують місцево, зокрема, антибактеріальні та антисептичні вушні краплі: всі аміноглікозиди, хлорамфенікол, поліміксін В,

колістин, ванкоміцин, мупіроцин, бацитрацин, хлоргексидин, йодоповідон, йодин. Так, при досить частому місцевому застосуванні деяких антибіотиків у лікуванні запалень середнього вуха слід звернути увагу на можливість ураження звукосприйняття. Запалення середнього вуха підвищує проникливість вікон лабіринту для ліків. Отже, ототоксичні антибіотики при введінні до середнього вуха можуть викликати перцептивне ураження слуху. Деякі складові частини вушних крапель (пропіленгліколь, хлоргексидин) можуть також бути небезпечними для внутрішнього вуха. З іншого боку, запальний процес середнього вуха може сприяти проникненню антибіотиків до внутрішнього вуха. Подібною є дія токсинів (продуктів запалення чи розпаду бактерій), що утворюються при цьому, вони потенціюють ототоксичний ефект ліків [13].

Але на практиці часто не враховують те, що при місцевому застосуванні ототоксичних засобів в різних локалізаціях теж можливий прояв негативного впливу на органи слуху. При місцевому застосуванні всмоктується від 0,5 до 5 % аміноглікозидів, чим часто нехтують. Різно збільшується всмоктування препарату при аплікаціях на опікових ділянках шкіри та трофічних виразках. Додавання до їх розчинів пенетраційного розчинника димексиду, одночасне або попереднє застосування ліків, здатних деполімеризувати гіалуронову кислоту (лідази, пірогеналу) теж сприяє проникненню ототоксичних препаратів в кров'яне русло.

При використанні ототоксичних препаратів слід враховувати їх фармакокінетику. Встановлено, що концентрація антибіотиків у рідинах внутрішнього вуха зростає повільно, але досягає дуже високих концентрацій, які перевищують його рівні в крові, і утримуються впродовж тривалого часу [6]. Тим більше, що аміноглікозиди взагалі кумулюються в порожнині внутрішнього вуха, тут період їх напіврозпаду приблизно в 6-8 разів довший, ніж у крові. Це пояснює механізм подальшого погіршення слуху чи рівноваги навіть після відміни препарату.

Зареєстровані випадки природженої глухоти у дітей, матері яких, під час вагітності, отримували ототоксичні препарати. В таких ситуаціях має велике значення здатність деяких ототоксичних ліків проникати крізь плацентарний бар'єр і досягати в крові плода вищої концентрації, ніж у крові матері. Важливим патогенетичним фактором є особливості функціонування нирок під час вагітності (механічний та ендокринний впливи), а також захворювання нирок у вагітної. Отже, вагітність є одним з основних протипоказань до застосування ототоксичних ліків.

Характерно, що ураження ліками органа слуху та рівноваги найчастіше зустрічається у хворих з порушенням видільної функції нирок, так як елімінація ототоксичних препаратів відбувається в основному через нирки. Слід звернути увагу на те, що ототоксичні ліки діють також нефротоксично. Наприклад, бромати і аміноглікозиди, пошкоднують і завиток, і нирки. Можливе пояснення - подібність функцій епітелію судинної смужки та ниркових каналців щодо підтримки електрохімічних градієнтів. Однак епітелій ниркових каналців здатний регенерувати, тоді як ушкодження волоскових клітин і судинної смужки в органі слуху часто буває незворотнім.

ЛЕКЦІЇ

Кожен лікар повинен враховувати фактори ризику та групи ризику пацієнтів щодо ототоксичних засобів:

- вагітність;
 - вигодовування груддю;
 - вік (понад 60 років або менший за 3 роки);
 - у новонароджених дітей і немовлят - недоношеність, низька маса тіла при народженні, високий рівень білірубину в крові, гіпонатріємія;
 - передозування ототоксичних ЛЗ;
 - тривалий прийом ототоксичних ЛЗ;
 - наявне ураження внутрішнього вуха, незалежно від причини (наприклад, посттравматичне, постзапальне чи генетично зумовлене);
 - наявність перфорації барабанної перетинки, стан після операції середнього вуха з експозицією післяопераційної порожнини;
 - використання ототоксичних ліків в минулому або під час лікування цієї хвороби;
 - порушення видільної функції нирок;
 - порушення функції печінки;
 - цукровий діабет;
 - порушення слуху чи/ї рівноваги, встановлені перед початком або під час лікування;
 - випадки глухоти у родичів;
 - одночасне застосування ліків, що збільшують проникливість тканин (димексид, ліки гіалуронідазної дії);
 - одночасне використання кількох ототоксичних препаратів;
 - зловживання алкоголем, табакокурінням;
 - контакт з хімічними речовинами - сіркою, миш'яком, ртуттю і їх сполуками, свинцем, толуолом, бензолом, фосфором, аніліном, дігідроксілолом.
- Отже, при призначенні лікарського засобу лікар повинен оцінювати користь та небезпеку препарату, тому з огляду на це потрібно в фармакотерапії вагітних та дітей відмовитися від застосування ототоксичних засобів [11]. Застосовувати їх можна лише у випадках загрози для життя пацієнта, коли ці препарати неможливо замінити іншими. В такому випадку фармакотерапію необхідно проводити лише в стаціонарі, за умов [7]:
- моніторингу функції нирок і рівня препарату в сироватці крові;

– моніторингу слуху на високі частоти (8-20 кГц) і можливості застосування, при потребі, реєстрації викликаних слухових потенціалів.

Якщо ж ці вимоги виконати неможливо, від застосування потенційно ототоксичних препаратів потрібно відмовитися.

Для оцінки та рівня якості життя пацієнта слід використовувати критерії оцінки функціональних порушень при ототоксичному ураженні внутрішнього вуха за Міжнародною класифікацією функцій організму, активності і участі (МКФ) розробленої ВООЗ:

- 1 - дзвін або шум у вухах;
- 2-запаморочення;
- 3 - відчуття падіння;
- 4 - нудота, пов'язана із запамороченням;
- 5 - нахил;
- 6 - знаходження в положенні лежачи;
- 7 - використання точних рухів кисті;
- 8 - пересування в межах житла;
- 9 - ходьба на короткі відстані;
- 10 - ходьба на далекі відстані;
- 11 - використання пасажирського транспорту.

Оцінка проводиться за 5-бальною системою: 5 - абсолютні порушення, 4 - важкі порушення, 3 - помірні, 2 - легкі, 1 – незначні або відсутні.

Слід пам'ятати, що лікування токсичного сенсоневрального ураження слуху починають, передусім, з негайної відміни ототоксичного препарату та внутрішньовенного крапельного введення ізотонічного розчину натрію хлориду, а краще - детоксикаційних розчинів, та м'язового введення єдиного антидоту ототоксичних препаратів - унітіолу (по 5-10 мл 5 % розчину 3-4 рази на день) [7].

Пацієнт повинен бути проінформованим про можливість ототоксичного впливу препарату, про альтернативні методи лікування та має дати письмову згоду на його застосування.

Література

1. Баласанянц Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения : учебное пособие / Г. С. Баласанянц, Д. С. Суханов, Д. Л. Айзиков. — Санкт-Петербург, 2011. — 88 с.
2. Бронштейн А. Головокружение: руководство / А. Бронштейн, Т. Лемперт. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 216 с.
3. Брюханов В.М. Об ототоксичности петлевых диуретиков / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев // Нефрология. - 2011. - № 2. - С. 13-19.
4. Диагностика и лечение острых отогенных расстройств равновесия / [С.В. Лиленко, Ю.К. Янов, О.С.Андреева и др.]. - СПб. : МАПО, 2009. - 50 с.
5. Иванов С.А. Цисплатиновая ототоксичность / С.А. Иванов, С.Г. Журавский, М.М. Гагагудза // Вестник оториноларингологии. - 2012. - № 4. - С. 82-87.
6. Кицера А.О. Ототоксическое действие антибиотиков / А.О. Кицера, А.А. Кицера // Жіночий лікар. - 2008. - № 5. - С. 40.
7. Лиленко С.В. Ототоксичность антибиотиков: как снизить риски / С.В. Лиленко // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. - 2013. - № 1 (10). - С. 15-18.
8. Павлюшина Е. М. Современные методы диагностики и лечения ятрогенной ототоксичности / Е. М. Павлюшина, С. В. Морозова // Вестник Оторинол. - 2007. - № 5. - С. 55-61.
9. Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies Tohoku / [L.P. Rybak, D. Mukherjea, S. Jajoo, V. Ramkumar] // J. Exp. Med. - 2009. - Vol. 219, № 3 (177). - С. 186.

10. Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up / [T. Al-Khatib, N. Cohen, A.S. Carret, S. Daniel] // Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol. - 2010. - Vol. 74, № 8 (913). - P. 919.
11. Gentamicin - induced hair cell death is not dependent on the apoptosis receptor fas / D. Bodmer, D. Brors, K. Pak [et al.] // Laryngoscope. - 2003. - Vol. 113. - P. 452-456.
12. Saunders J.E. Vestibulotoxicity: a risk of home aminoglycoside therapy / J.E. Saunders // J. Okla. State Med. Assoc. - 2005. - Vol. 98, № 12. - P. 596-600.
13. Zarandy M.M. Diseases of the Inner Ear / M.M. Zarandy, J. Rutka // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 2010. - P. 85-89.

УДК 615.099:616.28

ОТОТОКСИЧНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Жамба А. О.

Резюме. Стаття присвячена проблемі ототоксичності лікарських засобів (ЛЗ). Ототоксичний ефект ЛЗ полягає в руйнівній дії препаратів на чутливі клітини (нейрони) внутрішнього вуха і слуховий нерв. Вказані прояви та симптоматика ототоксичної дії препарату. Переховані групи препаратів та окремі ЛЗ, зокрема антибіотики з групи аміноглікозидів та макролідів, петльові діуретики, НПЗЛЗ, цитостатики, протитуберкульозні ЛЗ, які діють ототоксично. Описані різні механізми розвитку ототоксичності та ураження певних структур вуха в залежності від конкретних груп препаратів. Вказані групи ризику пацієнтів та фактори ризику, які сприяють проявам ототоксичності. Застосування ототоксичних препаратів потребує суворого медичного контролю, моніторингу, профілактики та обліку.

Ключеві слова: ототоксичність, лікарські засоби, зниження слуху.

УДК 615.099:616.28

ОТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Жамба А. О.

Резюме. Статья посвящена проблеме ототоксичности лекарственных средств (ЛС). Ототоксический эффект ЛС состоит в разрушительном действии препаратов на чувствительные клетки (нейроны) внутреннего уха и слуховой нерв. Указанные проявления и симптоматика ототоксического действия препарата. Перечислены группы препаратов и отдельные ЛС, в частности антибиотики из группы аминогликозидов и макролидов, петлевые диуретики, НПВП, цитостатики, противотуберкулезные ЛС, действующих ототоксично. Описаны различные механизмы развития ототоксичности и поражения определенных структур уха в зависимости от конкретных групп препаратов. Указанные группы риска пациентов и факторы риска, которые способствуют проявлениям ототоксичности. Применение ототоксических препаратов требует строгого медицинского контроля, мониторинга, профилактики и учета.

Ключевые слова: ототоксичность, лекарственные средства, снижение слуха.

UDC 615.099:616.28

Drug-Induced Ototoxicity

Zhamba A. O.

Abstract. The article is devoted to the problem of ototoxic drugs. Hearing problems can cause more than 130 medications, they are called ototoxic.

Ototoxicity - a harmful effect of drugs and other chemicals on the organ of hearing and / or vestibular system, which is accompanied by worsening or loss of hearing and balance disorders.

Ototoxic effects of drugs are the destructive effect on sensitive cells (neurons) of the inner ear and auditory nerve. Signs and symptoms from ototoxic drug action are indicated. Groups of drugs and certain drugs, including antibiotics and macrolides aminoglycoside, loop diuretics, NSAIDs, cytostatics, anti-TB drugs that are ototoxic are listed.

Various mechanisms of ototoxicity and destruction of certain structures of ears depending on certain groups of drugs are described. Risk patients and risk factors that contribute to manifestations of ototoxicity are indicated.

When used ototoxic drugs should take into account their pharmacokinetics. It was established that the concentration of antibiotics in fluids of the inner ear grows slowly but reaches very high concentrations that exceed its level in the blood, and kept for a long time.

Characteristically, the lesions of organ of hearing and balance by drugs are most common in patients with impaired renal excretory function, as the elimination of ototoxic drugs occurs mainly through the kidneys. It should be noted that ototoxic drugs are also nephrotoxic. A possible explanation is similarity of functions of vascular epithelium strips and renal tubules that support electrochemical gradients. However, renal tubular epithelium is able to regenerate, while damage of hair cells and vascular strips in organ of hearing is often irreversible.

Cases of congenital deafness in children whose mothers used ototoxic drugs during pregnancy were registered. Ability of certain ototoxic drugs to penetrate the placenta and reach in the fetus blood higher concentration than in maternal blood is very important in such situations. An important pathogenetic factor is the features of the kidneys function during pregnancy (endocrine and mechanical influences) and kidney diseases in pregnant women. Consequently, pregnancy is a major contraindication to the use of ototoxic drugs.

Thus, doctor should assess benefits and risks of drugs, and at pharmacotherapy of pregnant women and children should renounce the use of ototoxic drugs. Its usage can be able only in cases of threats to the life of the patient, when these drugs cannot be replaced by others. In this case, pharmacotherapy should be performed only in a hospital, under

ЛЕКЦІЇ

conditions: monitoring of renal function and serum blood drug level; monitoring of hearing on high frequencies (8-20 kHz) and the possibility of using, if necessary, registration of induced auditory potentials.

To assess the quality of life of the patient should use criteria for assessing of functional impairment at ototoxic lesions of the inner ear due to International Classification of organism functions developed by WHO.

The use of ototoxic drugs requires a strict medical supervision, monitoring, prevention and accounting.

The patient should be informed of the possibility of ototoxic drug influence, about alternative methods of treatment and must give written consent to its application.

Keywords: ototoxicity, hearing loss.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т.О.

Стаття надійшла 03.06.2015 р.