

# Ototoksyczność — niebezpieczeństwo farmakoterapii

Waldemar Narożny<sup>1</sup>,  
Janusz Siebert<sup>2</sup>,  
Jerzy Kuczkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa,  
Gardła i Krtani AM w Gdańsku

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
AM w Gdańsku

## STRESZCZENIE

Autorzy pracy przedstawiają jedno z niebezpieczeństw farmakoterapii — ototoksyczność. Jest to przejściowe lub trwałe uszkodzenie elementów nerwowych ucha wewnętrznego wywołane niepożądanym działaniem niektórych leków. Wśród leków uważanych za ototoksyczne znajdują się stosowane ogólnoustrojowo antybiotyki (aminoglikozydy, glikopeptydy, makrolidy), diuretyki pętlowe, cytostatyki, salicylany, leki przeciwmalaryczne oraz stosowane miejscowo leki antybakteryjne i ich nośniki.

W części wstępnej pracy przedstawiono uwagi ogólne dotyczące: objawów klinicznych uszkodzenia polekowego ucha wewnętrznego, patomechanizmu zniszczeń tego narządu, sposobów przeciwdziałania zagrożeniu utraty słuchu, metod monitorowania przebiegu terapii lekiem ototoksycznym oraz grup chorych szczególnie narażonych na ototoksyczne uszkodzenie słuchu.

W części szczegółowej pracy omówiono dane epidemiologiczno-kliniczne i patomechanizm działania ototoksycznego poszczególnych grup leków oraz przekazano praktyczne rady pozwalające zwiększyć bezpieczeństwo terapii lekiem ototoksycznym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 445–453

słowa kluczowe: farmakoterapia, ototoksyczność, aminoglikozydy, diuretyki pętlowe, cytostatyki, salicylany, leki przeciwmalaryczne

Współczesna farmakoterapia, oprócz badań nad mechanizmem działania leków, wskazaniami i przeciwwskazaniami do ich zastosowania, w coraz szerszym zakresie zajmuje się zgłębianiem ich ewentualnych niepożądanych, ubocznych lub toksycznych, efektów [1–6].

Jednym z możliwych działań niepożądanych leków jest przejściowe lub trwałe uszkodzenie elementów nerwowych ucha

wewnętrznego, zwane ototoksycznością. Klinicznie objawia się to zaburzeniami słuchu i równowagi oraz zawrotami głowy. Ototoksyczność leków stanowi poważny problem medyczny (wzrastająca liczba wskazań do stosowania tych leków), prawny (konsekwencje prawno-finansowe stosowania leku ototoksycznego związane z przejściowym lub trwałym uszkodzeniem słuchu wywołanym lekiem) i ekonomiczny (cena leku a jego bezpieczeństwo terapeutyczne).

## Adres do korespondencji:

dr hab. med. Waldemar Narożny,  
prof. nadzw.  
Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa,  
Gardła i Krtani AM w Gdańsku,  
ul. Dębinki 7, bud. 16, 80–211 Gdańsk  
tel.: (058) 349–22–98  
faks: (058) 346–11–97  
e-mail: naroznyw@wp.pl

**Główne miejsca ototoksycznego oddziaływania leków obejmują: ślimak, przedsionek oraz prążek naczyniowy**

**Efekty kliniczne leków ototoksycznych różnią się w zależności od miejsca ich działania, powodowanych objawów chorobowych i ich odwracalności**

### UWAGI OGÓLNE

Wystąpienie ototoksyczności wiąże się z zastosowaniem ogólnoustrojowym następujących grup leków: antybiotyków (aminoglikozydy, glikopeptydy, makrolidy), diuretyków pętlowych, cytostatyków, salicylanów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz leków przeciwmalarycznych. Ponadto uszkodzenie ucha wewnętrznego może wystąpić przy miejscowym stosowaniu leków, zwłaszcza gdy są używane w chorobach przewodu słuchowego zewnętrznego lub ucha środkowego, przy obecnej perforacji błony bębenkowej lub drożnym drenie wentylacyjnym. Ototoksyczne działanie gentamicyny zostało wykorzystane w leczeniu choroby Ménière'a przez jego dobiebenkowe podawanie [7]. Zestawienie leków ototoksycznych przedstawia tabela 1.

Efekty kliniczne leków ototoksycznych różnią się w zależności od miejsca ich działania (komórki zmysłowe ślimaka i/lub przedsionka, prążek naczyniowy), powodowanych objawów chorobowych (szumy uszne, zawroty głowy, niedosłuch) i ich odwracalności (czasowy lub trwały ubytek słuchu). Wspólną cechą wszystkich grup leków jest wprost proporcjonalna zależność częstości występowania niepożądanego działania leku od wielkości dawki, czasu trwania terapii, stężenia leku

w surowicy oraz szybkości i drogi podania. Tabela 2 przedstawia efekty kliniczne oddziaływania poszczególnych grup leków ototoksycznych na ucho wewnętrzne.

Główne miejsca ototoksycznego oddziaływania leków obejmują: ślimak, przedsionek oraz prążek naczyniowy. Każdy z tych leków oddziałuje szczególnie silnie na jedną z tych części. Najczęściej uszkadzająco na **ślimak** działają: dihydrostreptomicyna, kanamicyna, neomicyna, amikacyna, cisplatyna, netilmicyna i salicylany. Objawem są zaburzenia słuchu. **Przedsionek** jest uszkadzany głównie przez streptomicynę, gentamicynę i sisomicynę. Objawem są zaburzenia równowagi. Miejscem ototoksycznego oddziaływania pętlowych diuretyków i cisplatyny jest **prążek naczyniowy** (ryc. 1).

Poszukując sposobów zmniejszenia zagrożeń związanych z ototoksycznością stosowanych leków, naukowcy dostrzegli, że:

1. łączne działanie dwóch lub większej liczby leków ototoksycznych nasila ich toksyczny wpływ na narząd słuchu, niezależnie od kombinacji tych leków;
2. brak różnic w ototoksyczności leków w zależności od wieku chorych, z wyjątkiem zwiększonej wrażliwości wcześniaków na aminoglikozydy, a dzieci na cisplatynę;

**Tabela 1**

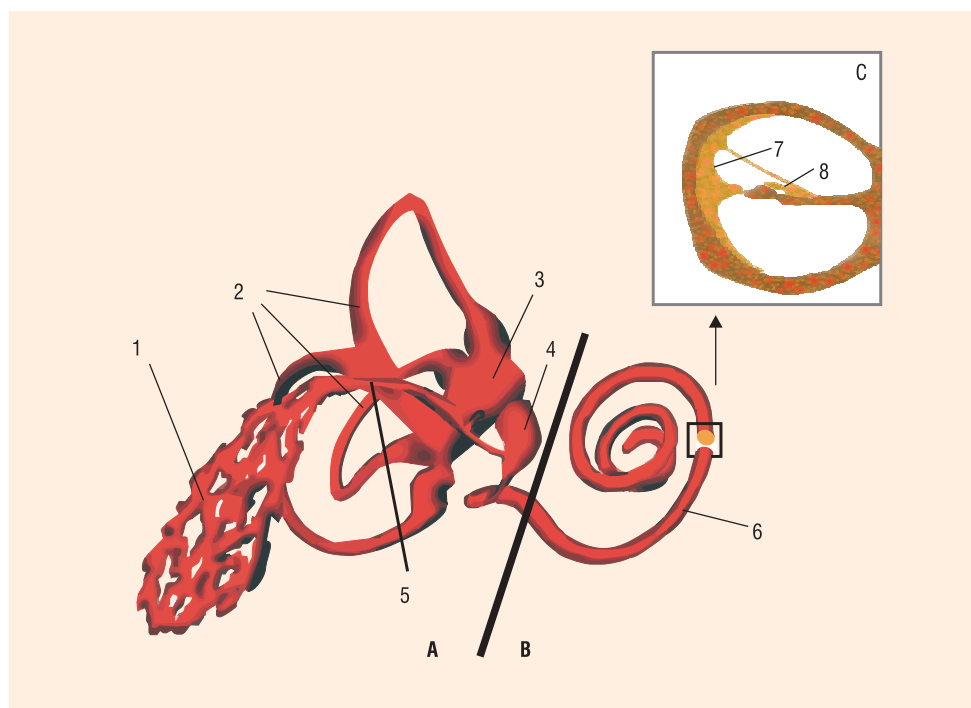
#### Leki ototoksyczne

| Grupa leków                                     | Nazwa leku  | Droga podania                           |
|---|---|---|
| Antybiotyki:                                    |   | Ogólnoustrojowo:                        |
| ■ aminoglikozydy                                | Gentamicyna, tobramicyna, netilmicyna, amikacyna, streptomicyna, neomicyna  | <i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>p.o.</i> |
| ■ glikopeptydy                                  | Wankomicyna   |   |
| ■ makrolidy                                     | Erytromicyna  |   |
| Diuretyki pętlowe                               | Furosemid, kwas etakrynowy, bumetanid   |   |
| Leki cytostatyczne                              | Cisplatyna, karboplatyna  |   |
| Salicylany i niesteroidowe lek i przeciwzapalne | Polopiryna, indometacyna, ibuprofen, Naproksen  |   |
| Leki przeciwmalaryczne                          | Chinina, chlorochina  |   |
| Leki antybakteryjne i ich nośniki               | Polimiksyna B, polimiksyna E, chloramfenikol, Neomicyna, Gentamicyna, chlorheksydyna, glikol propylenowy, alkohol etylowy (> 10%) | Miejscowo: krople do uszu               |

**Tabela 2**

**Działanie leków ototoksycznych na ucho wewnętrzne**

| Grupa leków                                    | Działanie na ucho wewnętrzne   |
|--|--|
| Antybiotyki:                                   |  |
| ■ aminoglikozydy                               | Degeneracja komórek zmysłowych ślimaka lub przedsionka powodująca odpowiednio uszkodzenie słuchu i równowagi |
| ■ glikopeptydy, makrolidy                      | Odwracalne ubytki słuchu, pojedyncze przypadki uszkodzeń trwałych  |
| Diuretyki pętlowe                              | Czasowe przesunięcie progu słyszenia, nasilenie uszkodzeń słuchu powodowanych przez aminoglikozydy           |
| Leki cytostatyczne                             | Uszkodzenie komórek rzęsatych i trwałe przesunięcie progu słuchu   |
| Salicylany i niesteroidowe leki przeciwzapalne | Szumy uszne, czasowe przesunięcie progu słyszenia  |
| Leki przeciwmalaryczne                         | Uszkodzenie słuchu związane prawdopodobnie z działaniem na prążek naczyniowy                                 |



**Rycina 1.** Błędnik błoniasty; miejsca toksycznego oddziaływania leków

A. Zawartość przedsionka i kanałów półkolistych: 1 — worek śródcchlönki, 2 — przewody półkoliste, 3 — łagiewka, 4 — woreczek, 5 — przewód śródcchlönki, B. Zawartość ślimaka, 6 — przewód ślimakowy; C. Przewód ślimakowy (przekrój poprzeczny, powiększenie), 7 — prążek naczyniowy, 8 — narząd spiralny Cortiego

3. część osób z mutacją A1555G w genie mitochondrialnym 12S rRNA wykazuje zwiększoną wrażliwość na ototoksyczność gentamicyny [8].

W sferze zaawansowanych badań doświadczalnych są prace nad wykorzystaniem cytoprotekcyjnych działań niektórych substancji w stosunku do leków ototoksycznych.

Do chwili obecnej udało się doświadczalnie wykazać protekcyjne działanie takich substancji, jak: WR 272, dietyloditiokarbaminian (DDTC), preparaty wapnia, *Ginkgo biloba*, probenecid w przypadku stosowania cisplatyny. W stosunku do gentamicyny działanie protekcyjne wykazano dla: antyoksydantów, glutationu, związków chelatujących

**”**  
Uszkodzenie ślimaka objawia się odbiorczym upośledzeniem słuchu poprzedzonym w części przypadków szumem usznym

**Uszkodzenie przedsionka objawia się zaburzeniami równowagi, zaburzeniami stabilności pola widzenia oraz nieznacznymi objawami wegetatywnymi**

**Stosowanie leków ototoksycznych u kobiet w ciąży stanowi poważne zagrożenie dla narządu słuchu i równowagi nie tylko matki, ale również płodu ludzkiego**

żelazo, salicylanów oraz glejowego czynnika neurotropowego (GDNF, *glial cell line-derived neurotrophic factor*) [5, 6, 9].

Nieodłącznym elementem medycznym klinicznego zastosowania leku potencjalnie ototoksycznego jest jego późniejsze monitorowanie. Obejmuje ono ocenę sprawności ślimaka i przedsionka.

Uszkodzenie **ślimaka** objawia się odbiorczym upośledzeniem słuchu poprzedzonym w części przypadków szumem usznym. Uszkodzenie słuchu w początkowym okresie dotyczy wysokich częstotliwości, stąd ubytek słuchu wówczas jest niedostrzegalny dla chorego. Przy monitorowaniu narządu słuchu u chorego otrzymującego lek ototoksyczny wykorzystuje się audiometrię tonalną dla częstotliwości 250–8000 Hz (wykonywaną przed, w trakcie i po leczeniu) oraz audiometrię wysokich częstotliwości, dla częstotliwości powyżej 8 kHz (wykonywaną w początkowym okresie leczenia). U noworodków, niemowląt i małych dzieci monitorowanie słuchu prowadzi się z użyciem obiektywnych metod elektrofizjologicznych, takich jak audiometria impedancyjna, otoemisja akustyczna (DPOAE) i ABR [2, 4].

Uszkodzenie **przedsionka** objawia się zaburzeniami równowagi nasilającymi się przy chodzeniu, zaburzeniami stabilności pola widzenia pojawiającymi się nawet przy niewielkich ruchach głowy oraz nieznacznymi objawami wegetatywnymi. Monitorowanie stanu narządu równowagi winno opierać się na ocenie narządu przedsionkowego za pomocą prób kalorycznych Hallpike'a (ew. z użyciem ENG). Ze względu na stan chorych nie zawsze wykonanie prób kalorycznych jest możliwe [2, 4, 10].

Niemożliwe ze względów praktycznych jest monitorowanie narządu słuchu i równowagi u każdego chorego otrzymującego lek ototoksyczny. Z tego wywodzi się istotne znaczenie ścisłych kontaktów lekarza z chorym bądź jego prawnym opiekunem dla:

- przekazania przez lekarza niezbędnych informacji o możliwym, ototoksycznym oddziaływaniu zastosowanego leku oraz
- wczesnego zgłaszania przez chorego wszelkich objawów mogących poprzedzać uszkodzenie ucha wewnętrznego (szумы uszne, zaburzenia równowagi, niedosłuch).

W 1993 roku Rybak sprecyzował grupy chorych bardziej narażonych na wystąpienie ototoksycznego uszkodzenia ucha wewnętrznego, co pozwoliło na szczególne skoncentrowanie wysiłków obserwacyjno-diagnostycznych na tych chorych [11]. Są to chorzy:

- z upośledzoną czynnością nerek;
- z podwyższonymi stężeniami leku w surowicy;
- z upośledzeniem słuchu lub narządu równowagi stwierdzanymi przed rozpoczęciem leczenia;
- otrzymujący równocześnie więcej niż jeden lek ototoksyczny;
- chorzy, którzy w przeszłości otrzymywali leki ototoksyczne;
- chorzy, u których planuje się podawanie leków ototoksycznych dłużej niż 14 dni;
- chorzy zgłaszający objawy uszkodzenia narządu słuchu lub równowagi w trakcie leczenia;
- chorzy poniżej 3 rż. i powyżej 65 rż.;
- kobiety w ciąży.

Stosowanie leków ototoksycznych u kobiet w ciąży stanowi poważne zagrożenie dla narządu słuchu i równowagi nie tylko matki, ale również płodu ludzkiego. Szczególnie groźne są takie leki, jak gentamicyna, wankomicyna czy antybiotyki linkozamidowe (Klamicin, Dalacin C). Wynika to z chronologii organogenezy w czasie ciąży. Na początku 4 tyg. ciąży tworzy się płytka słuchowa, w 11–12 tygodnia ciąży różnicuje się narząd spiralny Cortiego oraz część przedsionkowa ucha wewnętrznego. W 20 tygodniu ciąży ucho wewnętrzne płodu osiąga kształt i wielkość ucha wewnętrznego osoby dorosłej [2, 3].

Włączenie do terapii leku ototoksycznego kobiecie w ciąży możliwe jest wyłącznie

w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia, po uzyskaniu jej pisemnej zgody będącej wynikiem wcześniejszych rozmów z ginekologiem o wszelkich możliwych, nie tylko ototoksycznych, zagrożeniach płodu.

Ordynowanie leku ototoksycznego kobiecie będącej w okresie rozrodczym wiąże się z obowiązkiem uzyskania od niej oświadczenia, że nie jest ona w ciąży.

## CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA I PRAKTYCZNE RADY

### ■ Antybiotyki ototoksyczne

#### *Aminoglikozydy*

Są one w chwili obecnej najczęściej stosowaną na świecie grupą antybiotyków. Wynika to z ich niskich kosztów produkcji, prawie nieograniczonej dostępności w krajach rozwijających się oraz włączenia ich przez Światową Organizację Zdrowia do standardu terapii gruźlicy płuc odpornej na inne leki [6, 10, 12].

Swoje znaczenie terapeutyczne aminoglikozydy zawdzięczają głównie aktywności w stosunku do tlenowych pałeczek Gram-ujemnych, w tym jelitowej i *Pseudomonas aeruginosa*. Ponieważ antybiotyki te nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego, są podawane parenteralnie. Nie przekraczają bariery krew–mózg. Wydalane są wyłącznie przez nerki. Charakteryzują się dużą toksycznością dla nerek (nefrotoksyczność), uszu (ototoksyczność) i tkanki nerwowej (neurotoksyczność), co znacznie ogranicza ich stosowanie. Uszkodzenie nerek jest odwracalne, w odróżnieniu od ototoksyczności, która jest zwykle nieodwracalna [13]. Stosowanie aminoglikozydów winno być ograniczone do ciężkich zakażeń w lecznictwie zamkniętym [4, 10, 12, 14].

Ototoksyczność wywołana aminoglikozydami dotyczy 2,4–13,9% chorych leczonych lekami z tej grupy. Tange w badaniach z 1998 roku wykazał niewielkie zmiany w percepcji wysokich dźwięków (10–20 kHz) aż u 62,3 % chorych poddanych terapii aminoglikozydami [15].

Stwierdzono występowanie wielu czynników endo- i egzogennych zwiększających ryzyko, a tym samym częstość ototoksycznego działania aminoglikozydów, między innymi wiek, niewydolność nerek i wątroby, uprzednie uszkodzenie słuchu, wielkość dawki i długi czas antybiotykoterapii [16].

Objawy ototoksyczne wywołane aminoglikozydami mogą wystąpić na początku leczenia lub wiele tygodni po jego zakończeniu i są wynikiem uszkodzenia ślimaka bądź narządu równowagi. Toksyczne uszkodzenie ślimaka objawia się głównie szumami usznymi i utratą słuchu, która jest zwykle obustronna i symetryczna. Upośledzenie słuchu początkowo dotyczy tonów wysokich (powyżej 8 kHz), obejmując w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu także niższe częstotliwości [17]. Objawy uszkodzenia **narządu równowagi** (nudności, wymioty, zawroty głowy, ataksja, oczopląs) utrzymują się przez pierwsze dwa tygodnie po zakończeniu leczenia i mogą być odwracalne [17, 18].

Mechanizm ototoksycznego działania aminoglikozydów jest jedynie częściowo wyjaśniony, choć stosunkowo dobrze poznany. Wydaje się, że jest to proces wieloetapowy. W pierwszym etapie lek zostaje aktywnie przetransportowany do wnętrza komórki, gdzie powoduje wiele nieodwracalnych uszkodzeń metabolizmu fosfolipidów i białek oraz zaburzeń w układzie transmembranowym i doprowadza do nieodwracalnego uszkodzenia komórek zmysłowych. Pod koniec lat 90. XX wieku powstała teoria wolnorodnikowego mechanizmu ototoksyczności antybiotyków aminoglikozydowych [19].

Komórki narządu Cortiego są uszkodzane głównie przez: neomicynę, kanamicynę, amikacynę. Kierunek uszkodzeń w narządzie Cortiego jest poznany dość dobrze. Uszkodzenie komórek zmysłowych ślimaka zaczyna się od komórek rzęsatych zewnętrznych zakrętu podstawnego, obejmując stopniowo coraz wyższe zakręty. Komórki rzęsa-



**Objawy ototoksyczne wywołane aminoglikozydami mogą wystąpić na początku leczenia lub wiele tygodni po jego zakończeniu i są wynikiem uszkodzenia ślimaka bądź narządu równowagi**



**Erytromycyna  
powodowała przejściowy  
niedosłuch,  
głównie w wysokich  
częstotliwościach,  
szumy uszne  
i sporadycznie zawroty  
głowy**



**Diuretyki pętłowe  
powodują najczęściej  
przejściowe pogorszenie  
słuchu**

te wewnętrzne i włókna nerwowe ulegają degeneracji znacznie później [18, 20].

Przedsionek uszkadzają takie aminoglikozydy, jak streptomycyna i gentamicyna. Niszczą one głównie komórki rzęsate grzebieni bańkowych, plamki łagiewki i plamki woreczka [18].

#### **Erytromycyna**

Informacje o działaniu ototoksycznym tego antybiotyku pochodzą z obserwacji klinicznych chorych leczonych dużymi dawkami erytromycyny z powodu zapalenia płuc wywołanego *Legionella pneumophila*. Erytromycyna powodowała przejściowy niedosłuch, głównie w wysokich częstotliwościach, szumy uszne i sporadycznie zawroty głowy. Szczególnie podatne na uszkodzenie słuchu były osoby starsze z niewydolnością nerek lub wątroby. Patomechanizm oddziaływania erytromycyny na ucho wewnętrzne jest nieznanym [2, 4].

#### **Wankomicyna**

Jest to antybiotyk glikopeptydowy działający wyłącznie na bakterie Gram-dodatnie. Ważna rola tego antybiotyku wynika z jego skuteczności w zwalczaniu zakażeń powodowanych przez gronkowca metycylinoopornego (MRSA, *methicillin resistant Staphylococcus Aureus*). Wankomicynie często przypisuje się własności ototoksyczne, jednakże dowody naukowe na prawdziwość tej tezy są wątpliwe. Ponieważ wankomicyna jest stosowana w ciężkich schorzeniach w skojarzeniu z innymi lekami, to prawdopodobna jest teza, że źródłem ototoksyczności są leki towarzyszące wankomicynie [2, 10].

#### **Diuretyki pętłowe**

Powodują one najczęściej przejściowe pogorszenie słuchu, choć (na szczęście rzadko) zdarzają się również jego trwałe pogorszenia. Miejscem ototoksycznego oddziaływania diuretyków pętlowych jest prążek naczyniowy oraz komórki rzęsate zewnętrzne narządu Cortiego.

Podczas prowadzenia terapii z użyciem diuretyków pętlowych należy pamiętać, że:

1. ototoksyczność leków tej grupy jest zależna od szybkości ich podawania. W celu zmniejszenia działania ototoksycznego diuretyki pętłowe powinny być podawane w wolnych wlewach dożylnych;
2. szczególnie niekorzystne jest kojarzenie diuretyków pętlowych z innymi lekami ototoksycznymi (np. aminoglikozydami). Należy wówczas szczególnie bacznie przestrzegać wszelkich zaleceń producenta leków dotyczących ich dawki i czasu podawania bądź zastąpić diuretyk pętłowy preparatem z innej grupy leków moczopędnych.

#### **Leki cytostatyczne**

Lekiem cytostatycznym o najszerzej udokumentowanej ototoksyczności jest cisplatyna. Powoduje ona przejściowe (przy niewielkim ubytku) bądź trwałe (przy głębokim ubytku) pogorszenie słuchu. Objawy upośledzenia słuchu mogą wystąpić zarówno w trakcie leczenia, jak i wiele tygodni po jego zakończeniu. Częstość tych zmian różni się w różnych opracowaniach i wynosi od 9% do 91% chorych otrzymujących ten lek [16]. Brock i wsp. w badaniach klinicznych z 1991 roku wykazali upośledzenie słuchu aż u 50% dzieci leczonych cisplatyną i jej pochodnymi [21]. W materiale Schweitzera z 1993 roku badającego zjawisko ototoksyczności w grupie dzieci i młodzieży leczonej cisplatyną odsetek uszkodzeń słuchu wyniósł 84–100% [22]. Ryzyko wystąpienia odbiorczego uszkodzenia słuchu po cisplatynie jest większe niż po aminoglikozydach. Ponadto ubytkowi słuchu mogą towarzyszyć przejściowe szumy uszne, trwające od kilku godzin do tygodnia po zakończeniu leczenia. Występują one u 2–36% chorych. Stosunkowo mało jest dowodów na toksyczne oddziaływanie leku na narząd równowagi.



Patomechanizm oddziaływania cisplatyny na ucho wewnętrzne jest słabo poznany. Lek ten działa toksycznie głównie na tkankę prążka naczyniowego i komórki rzęsate zewnętrzne narządu Cortiego. Podkreśla się znaczenie stresu oksydacyjnego i powstawania wolnych rodników w procesie zniszczeń ucha wewnętrznego spowodowanych cisplatyną [16, 23].

W badaniach histopatologicznych kości skroniowych zwierząt laboratoryjnych narażonych na działanie cisplatyny wykazano uszkodzenia głównie w prążku naczyniowym i narządzie Cortiego. Podobne zmiany zauważono, badając kości skroniowe osób leczonych cisplatyną. Dodatkowo wykazano u nich utratę komórek zmysłowych w przedsiönku [20].

Badania nad zgłębieniem patomechanizmu ototoksycznego działania cisplatyny pozwoliły na określenie warunków niezbędnych do zminimalizowania jej niekorzystnego oddziaływania. Stąd płyną nasze kolejne uwagi praktyczne. Najbezpieczniejsze dla słuchu przy stosowaniu cisplatyny jest zmniejszanie wielkości pojedynczej dawki leku przez stosowanie kilku mniejszych dawek w wolnych wlewach dożylnych.

### ■ **Salicylany i niesteroidowe leki przeciwzapalne**

Kwas acetylosalicylowy jest jednym z najczęściej stosowanych środków leczniczych, a objawy ototoksyczności występują u 0,3–1,7% przyjmujących go chorych [16, 24].

Objawy ototoksyczności po stosowaniu salicylanów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych pojawiają się jedynie przy dużych dawkach tych leków (6–8 g dziennie dla pochodnych kwasu salicylowego), przyjmując postać przejściowego, obustronnego, symetrycznego niedosłuchu oraz intensywnego szumu usznego. Dolegliwości te ustępują po 1–2 dobach od odstawienia leku [15].

Zmiany ototoksyczne w uchu wewnętrznym są wywołane spowodowanym przez sa-

licylany i niesteroidowe leki przeciwzapalne zwolnieniem przepływu krwi przez ślimak oraz przejściowymi, odwracalnymi zaburzeniami procesów metabolicznych w tym narządzie, między innymi zahamowaniem syntezy prostaglandyn w komórkach zmysłowych. Czynnikiem mogącym modyfikować mechanizm upośledzenia słuchu u chorych przyjmujących salicylany są: wzrost stężenia noradrenaliny i leukotrienów w przychłonce, upośledzenie przezbłonowego transportu jonów  $K^+$ , zaburzenia metabolizmu fosforanów, hamowanie aktywności enzymów ślimaka takich jak cholinesterazy, transaminazy i dehydrogenazy [16, 17].

### ■ **Leki przeciwmalaryczne**

Chinina i chlorochina są stosowane w leczeniu malarii. Chinina wywołuje zwykle odwracalną utratę słuchu, której towarzyszą szumy uszne i zawroty głowy. Objawy te zdarzają się głównie u osób starszych przyjmujących duże dawki leku.

Uszkodzenie narządu słuchu i równowagi spowodowane chininą wiąże się z niedokrwiem ucha wewnętrznego. Lek, hamując syntezę prostaglandyn, prowadzi do skurczu naczyń krwionośnych ślimaka. Zwężenie naczyń krwionośnych w takich okolicach ślimaka, jak prążek naczyniowy, więzadło spiralne czy błona podstawna wywołuje mikrozatory i wtórne zmiany w tych tkankach. Wykazano również, że chinina blokuje kanały wapniowe i potasowe odpowiedzialne za generowanie potencjałów czynnościowych w komórkach zmysłowych narządu Cortiego [16, 25].

W badaniach histopatologicznych kości skroniowych zwierząt doświadczalnych otrzymujących duże dawki chininy wykazano szczególnie silne zmiany zwyrodnieniowe komórek rzęsatych narządu Cortiego oraz prążka naczyniowego w zakręcie podstawnym ślimaka i grzebieniach bąbkowych [16, 18].



**Objawy ototoksyczności po stosowaniu salicylanów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych pojawiają się jedynie przy dużych dawkach tych leków**

### ■ **Podawane miejscowo leki antybakteryjne i ich nośniki**

Miejscowe podawanie leków w postaci kropli do uszu związane jest z możliwością wystąpienia ototoksyczności w 1/3000 do 1/10 000 kuracji. Szczególnie ototoksyczne jest oddziaływanie podawanych miejscowo polimyksyn B i E. Są one częstym składnikiem kropli do uszu ze względu na skuteczność zwalczania zakażeń wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* i bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae* [4]. Utrudnieniem w ocenie rzeczywistego działania ototoksycznego stosowanych miejscowo leków i ich nośników jest fakt równoczesnego ototoksycznego oddziaływania na ucho wewnętrzne bakterii i ich toksyn znajdujących się w uchu środkowym. Aminoglikozydy, antybiotyki polipeptydowe i chloramfenikol uszkadzają ucho wewnętrzne, penetrując głównie przez okienko owalne lub okrągłe ślimaka [20].

Zagrożeniami dla ucha wewnętrznego są również używane w kroplach do uszu nośniki leków (glikol propylenowy, alkohol etylowy) czy środki o działaniu odkażającym (chlorheksydyna) [26].

Inną drogą miejscowego podawania leków ototoksycznych (zwłaszcza antybiotyków), poza kroplami do uszu, może być ich stosowanie na rozległe powierzchnie uszkodzonego naskórka i nabłonka (np. rany po oparzeniach), do jam surowiczych (opłucna, otrzewna), a także do stawów [17].

### **PODSUMOWANIE**

Autorzy niniejszej pracy mają nadzieję, że wiadomości w niej zawarte pozwolą lekarzowi nie tylko rodzinemu na prowadzenie bezpieczniejszej niż dotychczas farmakoterpii lekami potencjalnie ototoksycznymi. Wiele zagadnień dotyczących patomechanizmu działania tych leków, ich farmakodynamiki, mimo stałego postępu wiedzy w tym zakresie, pozostaje nierozwiązanych. Na tym tle szczególnego znaczenia nabierają wszelkie prewencyjne działania medyczne, w tym ograniczenie stosowania tych leków wyłącznie do sytuacji ratujących życie, oraz do chorób nie należących do grup podwyższonego ryzyka wystąpienia uszkodzenia ucha wewnętrznego.

### **PIŚMIENNICTWO**

- Garcia V.P., Martinez A., Agusti E.B. i wsp. Ototoksyczne działanie leków: aktualny stan wiedzy. *Otolaryngologia* 2002; 1 (1): 27–30.
- Goździk-Żolnierkiewicz T. Ototoksyczność leków. W: Janczewski G. (red.). *Otolaryngologia praktyczna. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. T. 1. Gdańsk, Via Medica 2005: 175–180.
- Janczewski G. Uszkodzenia jatrogenne narządu przedsionkowego. W: Janczewski G., Latkowski B. (red.). *Otoneurologia*. T. 2. Warszawa, Bel Corp 1998: 423–427.
- Pospiech L., Bochnia M., Dziewiszek W. Uszkodzenia słuchu przez leki. W: Śliwińska-Kowalska M. (red.). *Audiologia kliniczna*. Łódź, Mediton 2005: 281–288.
- Rybak L.P., Kelly T. Ototoksyczność: mechanizmy bioprotekcyjne. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 1 (1): 13–18.
- Talaska A., Schacht J. Współczesne spojrzenie na uszkodzenia słuchu spowodowane lekami. *Otolaryngologia* 2006; 5 (1): 7–12.
- Narożny W. Leczenie zachowawcze choroby Ménière'a. *Otolaryngologia* 2007; 6 (3): 115–123.
- Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 28 (884): 99–109.
- Schacht J. Antioxidant therapy attenuates aminoglycoside — induced hearing loss. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 884: 125–130.
- Szwedowicz P. Ototoksyczność leków. *Słyszę* 2000; 11 (37): 6–8.
- Rybak L.P. (red.). *Ototoksykacja*. *ORL Clin. North Am.* 1993; 26: 705–918.
- Buszman E., Wrześniok D., Matusiński B. Ototoksyczność substancji leczniczych. Część I. Antybiotyki aminoglikozydowe. *Wiad. Lek.* 2003; 56 (5–6): 254–259.
- Forge A., Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol. Neurootol.* 2000; 5 (1): 3–22.
- Nakashima T., Teranishi M., Hibi T. i wsp. Vestibular and cochlear toxicity of aminoglycosides —



- a review. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120 (8): 904–1011.
15. Tange R.A. Ototoxicity. *Adverse drug react. Toxicol. Rev.* 1998; 17: 75–89.
  16. Wrześniok D., Buszman E., Matusiński B. Ototoksyczność substancji leczniczych. Część II. Diuretyki pętlowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwnowotworowe i przeciwmalaryczne. *Wiad. Lek.* 2003; 56 (7–8): 369–374.
  17. Seligmann H., Podoshin L., Ben-David J. i wsp. Drug — induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf.* 1996; 14 (3): 198–212.
  18. Chiodo A.A., Alberti P.W. Experimental, clinical and preventive aspects of ototoxicity. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1994; 251: 375–392.
  19. Sha S.H., Schacht J. Stimulation of free radical formation by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res.* 1999; 128: 112–118.
  20. Schuknecht H.F. (red.). *Pathology of the ear.* Lea & Febiger, Philadelphia 1993.
  21. Brock P.R., Bellman S.C., Yeomans E.C. i wsp. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med. Pediatr. Oncol.* 1991; 19: 295–300.
  22. Schweitzer V.G. Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1993; 26: 759–789.
  23. Clerici W.J., Hensley K., DiMartino D.L. i wsp. Direct detection of ototoxicant — induced reactive oxygen species generation in cochlear explants. *Hear Res.* 1996; 98: 116–124.
  24. Walker E.M., Fazekas-May M.A., Bowen W.R. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Clin. Lab. Med.* 1990; 10: 323–354.
  25. Smith D.I., Lawrence M., Hawkins J.E. Effect of noise and quinine on the vessels of stria vascularis: an image analysis in study. *Am. J. Otolaryngol.* 1985; 6: 280–289.
  26. Janczewski G. (red.). *Zawroty głowy.* Solvay Pharma, Warszawa 1995.
  27. Walker E.M., Fazekas-May M.A., Bowen W.R. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Clin. Lab. Med.* 1990; 10: 323–354.