

WOJCIECH DZIEWISZEK¹, MAREK BOCHNIA², KRYSZYNA ORENDORZ-FRĄCZKOWSKA²

Ototoksyczność antybiotyków aminoglikozydowych

Aminoglycoside Antibiotics Ototoxicity

¹ Katedra i Zakład Farmakologii AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Otolaryngologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Przyczyny upośledzenia słuchu są bardzo różne, a jedną z najczęstszych, zwłaszcza u dzieci, jest podłoże jatrogenne, związane przeważnie ze stosowaniem tzw. leków ototoksycznych, mogących spowodować trwałe lub przejściowe upośledzenie lub utratę funkcji narządu słuchu i (lub) równowagi. Choć negatywny wpływ podawanych ogólnie lub miejscowo aminoglikozydów na ucho wewnętrzne jest niewątpliwy, to ocena skali występowania zjawiska jest bardzo niejednolita. Klinicznie uszkodzenie wyraża się najczęściej upośledzeniem słuchu w wysokich tonach. Rokowanie w niedosłuchach powstałych w następstwie stosowania tych antybiotyków jest złe, a zmiany zwyrodnieniowe komórek zmysłowych najczęściej nieodwracalne. Obecnie są znane cztery główne mechanizmy ototoksyczności aminoglikozydów, związane z wapniem i potasem, wolnymi rodnikami, dekarboksylazą ornityny i receptorami glutaminergicznymi. Wrażliwość na ich ototoksyczne działanie może być indywidualnie zróżnicowana, modyfikowana przez działanie czynników zewnętrznych, wśród których bardzo istotną rolę odgrywają interakcje. Wiek pacjenta ma tu zawsze duże znaczenie – małe dzieci i chorzy w wieku podeszłym stanowią dwie najliczniejsze grupy o podwyższonym ryzyku wystąpienia objawów ubocznych. Badania nad substancjami mogącymi zmniejszyć ryzyko wystąpienia uszkodzeń słuchu lub ograniczyć jego skutki są dziś coraz liczniejsze, choć nie dają satysfakcjonujących rezultatów. Profilaktyka ototoksyczności obowiązuje, zwłaszcza wśród osób z grup podwyższonego ryzyka, a monitorowanie słuchu podczas terapii aminoglikozydami powinno być stałą praktyką lekarską (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1047–1053*).

Słowa kluczowe: antybiotyki aminoglikozydowe, ototoksyczność, przyczyny, objawy, zapobieganie.

Abstract

There are numerous reasons for the development of hearing disorders. One of them is a drug-induced ototoxicity. Toxic medications can exert their durable or transitory effects on one of the portions of the inner ear causing loss of function of the organ of hearing and (or) equilibrium. The negative action of aminoglycosides on the inner ear is unquestionable but the scale of occurrence of this phenomenon is very diverse. Damage often relates to lowering of hearing in high tones. Prognosis is poor, and degenerative changes of sensorial cells are irreversible. Well-known are four main mechanisms of aminoglycosides ototoxicity, connected with calcium and potassium, free radicals, ornithine decarboxylase, and glutamate receptors. Sensibility to medications can be however very diverse and modified through the effect of many external factors. The age of the patient is of great importance – premature infants and persons in advanced age are the two numerous groups especially prone. Many studies have been carried out to find substances protecting the inner ear from toxic drugs. Results obtained did not give satisfying results. Thus, prophylaxis of ototoxicity is at present of great significance and monitoring of hearing during aminoglycosides therapy should be a solid medical practice (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1047–1053*).

Key words: aminoglycoside antibiotics, ototoxicity, grounds, symptoms, prevention.

Słuch działa ciągle, bez możliwości wyłączenia, jak np. w przypadku wzroku. Pełni oprócz roli komunikacyjnej również istotną rolę ostrzegawczą oraz cały czas świadomie i podświadomie analizuje dźwięki nas otaczające. Stąd ludzie żyjący

w „świecie ciszy” czują się niepewnie. Niedosłuch u dzieci powoduje dodatkowo zaburzenia rozwoju mowy, uczenia się oraz hamuje ogólny rozwój dziecka. Prawidłowy słuch jest niezbędny do tworzenia w ośrodkowym układzie nerwowym fizjo-

logicznych procesów integrowania, abstrahowania oraz wykształcenia mowy wewnętrznej, która jest podstawą procesów myślenia.

Przyczyny upośledzenia słyszenia są bardzo różne. Smeja podaje 57, ujętych w 10 kategorii, endo- i egzogennych czynników mogących powodować nagłą głuchotę, a inni autorzy podwajają nawet tę liczbę. Są to najczęściej urazy, zaburzenia hematologiczne, upośledzenie przepływu krwi w tętnicy słuchowej wewnętrznej, infekcje, zatrucia, głuchota psychogenna, schorzenia alergiczne, guzy nowotworowe oraz inne niepoddające się klasyfikacji przyczyny. Każda z nich może powodować zarówno niedosłuch trwały, jak i przejściowy [1, 2].

Podłoże jatrogenne jest jedną z najczęstszych przyczyn upośledzenia słuchu, zwłaszcza u dzieci. Wiąże się je przeważnie ze stosowaniem tzw. leków ototoksycznych, mogących spowodować trwałe lub przejściowe upośledzenie, czy też utratę funkcji narządu słuchu i równowagi (oddzielnie lub łącznie). Uszkodzenia związane z ogólnoustrojowym działaniem tych leków są najczęściej obustronne. Przy miejscowym stosowaniu, w postaci np. kropli do ucha, obserwuje się natomiast z reguły jednostronne upośledzenie funkcji ucha wewnętrznego [3].

Już na przełomie XIX i XX wieku Kirchner i Wittmack opisywali uszkodzenia ucha wewnętrznego u osób przyjmujących salicylany i chininę. Pierwsze obserwacje dotyczące niekorzystnego wpływu streptomycyny (odkryta w 1943 r.) na narząd Cortiego przedstawił Berg w 1949 r. Dotyczyły one zniszczenia struktur ślimaka u zwierząt doświadczalnych i zapoczątkowały badania morfologii nabłonka zmysłowego, po zadziałaniu leków. W latach 50. XX wieku Nakamura opisał z kolei wpływ dihydrostreptomycyny na potencjały słuchowe.

Obecnie do leków ototoksycznych zalicza się:

- 1) antybiotyki (np. aminoglikozydy, polipeptydy);
- 2) cytostatyki (np. cisplatynę i karboplatinę, nitrogranulogen, aktynomycynę, winkrystynę i winblastynę);
- 3) diuretyki pętlowe (np. furosemid, butenamid, kwas etakrynowy);
- 4) niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. salicylany, indometacynę);
- 5) hormonalne środki antykoncepcyjne (coraz powszechniej stosowane);
- 6) chininę (lek o znaczeniu historycznym);
- 7) inne.

Obrębowski stwierdził, że w latach 1985–1994, w porównaniu do lat 1975–1984, udział uszkodzeń po aminoglikozydach zwiększył się z 15 do 22%. W innych opracowaniach autorzy podają, że nawet 50% obustronnych niedosłuchów u dzieci ma źródło w ototoksyczności leków.

Mechanizm działania i zastosowania aminoglikozydów

Aminoglikozydy z powodu częstego stosowania i szczególnego powinowactwa do narządu słuchu i równowagi są obecnie lekami najczęściej wywołującymi uszkodzenia ucha wewnętrznego. Problem ten jest szczególnie widoczny w słabo rozwiniętych krajach Azji i Ameryki Południowej, gdzie cena leku ma często decydujące znaczenie. Pod koniec lat 80. ubiegłego wieku, w Chinach, blisko 70% przypadków nabytego upośledzenia słuchu u dzieci miało związek z przebyłą kuracją aminoglikozydami [4, 5]. Podobnie jak inne antybiotyki, aminoglikozydy mogą być podawane w rozmaity sposób – doustnie lub parenteralnie, nie tylko domięśniowo lub donaczyniowo, ale i do jam stawów, otrzewnej, opłucnej, wziewnie, do kanału rdzenia kręgowego i zatok przynosowych w formie przepłukiwań. Bywają też stosowane w formie maści i wprowadzane do jamy bębnekowej jako zasypki lub krople.

Aminoglikozydy hamują syntezę białek wskutek nieodwracalnego wiązania się z podjednostką 30S rybosomu, powodując powstanie tak zwanych „białek nonsensownych” o niewłaściwej sekwencji aminokwasowej oraz uszkadzają błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej. Charakteryzuje je obecność aminocukrów, połączonych wiązaniami glikozydowymi z aminocyklitolami [5]. Aminoglikozydy są antybiotykami bakteriobójczymi, w różnym stopniu aktywnymi wobec *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. tuberculosis* i niektórych innych prątków. W stosunku do bakterii Gram-dodatnich ich aktywność jest ograniczona, choć grupa działa w szerokim zakresie na pałeczki jelitowe. W ostrych, uogólnionych zakażeniach wywołanych przez pałeczki jelitowe i niektóre inne tlenowe pałeczki Gram-ujemne, aminoglikozydy są lekami „pierwszego rzutu”. Są stosowane w leczeniu np. zapaleń wsierdzia, infekcjach jamy brzusznej, skóry, dróg oddechowych i w gruźlicy (wyjątkowo). W leczeniu ciężkich zakażeń, bez ustalonego czynnika etiologicznego, podaje się je w terapii skojarzonej z lekami działającymi na bakterie Gram-dodatnie lub bez-tlenowce (np. penicyliny i cefalosporyny), a wtedy koszt leczenia jest zwykle niewielki.

Ototoksyczność aminoglikozydów

Siła działań niepożądanych jest w tej grupie różna – od słabej do tak silnej, że uniemożliwia to ich stosowanie w klinice. Duża toksyczność akty-

norubiny i lowenduliny, przy podobnej aktywności przeciwbakteryjnej, nie pozwoliła np. na ich zastosowanie u ludzi [6, 7]. Choć ujemny wpływ podawanych ogólnie aminoglikozydów na ucho wewnętrzne jest niewątpliwy, to ocena skali występowania tego zjawiska jest bardzo niejednorodna. Najniższy odsetek zmian podczas krótkotrwałej terapii ogólnej zanotowano stosując netylmycynę – 2,4% [4]. W długotrwałym leczeniu gruźlicy aminoglikozydami aż 36%, a twardzieli – 22% pacjentów może mieć objawy uszkodzeń słuchu [8]. Nie wiadomo też, dlaczego pewne antybiotyki uszkadzają głównie ślimak, a inne narząd równowagi. Kitasato et al. analizując zmiany stwierdzone w komórkach zmysłowych narządów słuchu i równowagi podzielili je na 4 grupy [9]. Do poszczególnych grup zaliczyli:

- 1) ribostamycynę i daktimycynę o znikomej toksyczności na oba organy;
- 2) amikacynę i kanamycynę, które głównie uszkadzają słuch;
- 3) netylmycynę, wykazującą wyższą toksyczność na narząd przedsionkowy niż na ślimak;
- 4) tobramycynę, gentamycynę i sisomycynę, antybiotyki o podobnej sile uszkodzenia obu narządów zmysłów.

Badania elektronimikroskopowe wykazały, że aminoglikozydy, jak większość innych leków ototoksycznych, uszkadzają najsilniej komórki słuchowe zewnętrzne okolicy zakrętu przypodstawnego. W badaniach immunocytochemicznych gentamycyna najszybciej i w największym stężeniu była stwierdzana w ślimaku świnki morskiej w tej właśnie okolicy.

Klinicznie tak zlokalizowane uszkodzenie wyraża się upośledzeniem słuchu w tonach wysokich, powyżej 8 kHz. Niedosłuch jest wówczas wykrywalny jedynie audiometrycznie, przy braku skarg ze strony pacjenta (uszkodzenie nie obejmuje zakresu słyszenia i rozumienia mowy). Stopniowo zwyrodnienie może obejmować zakręty coraz wyższe, przesuwając się w kierunku osklepka. W następnej kolejności pojawiają się zmiany w komórkach słuchowych wewnętrznych [10].

Uszkodzenie w ślimaku wiąże się w pewnym stopniu z użytą dawką leku. Puel et al. badali zależność między dawką amikacyny a jej wpływem na czynność elektryczną ślimaka. Amikacyna w dawkach 100 i 200 mg/kg nie wywoływała zmian biopotencjałów. Lek w dawce 400 mg/kg powodował zmiany w wyłącznie niższych częstotliwościach, a dopiero podanie 1000 mg/kg pozwoliło uzyskać „klasyczne” spadki woltażu w zakresie częstotliwości wyższych. Podobne obserwacje poczynili Hiel et al. po podaniu gentamycyny. Po długotrwałej kuracji opisane zostało rów-

nież (Hinoyosa i Lerner), rozwijające się wraz z jej przedłużaniem, zwyrodnienie włókien nerwu słuchowego i zmniejszenie liczby komórek zwoju spiralnego, u pacjentów leczonych gentamycyną. Zaawansowanie tych zmian może w konsekwencji uniemożliwiać nawet zastosowanie wszczepu ślimakowego [11]. Objawy przedsionkowe są z kolei najczęściej związane z uszkodzeniami komórek zmysłowych w obrębie baniek kanałów półkolistych. Rokowanie w uszkodzeniach powstałych w następstwie stosowania aminoglikozydów jest złe, a zmiany zwyrodnieniowe komórek zmysłowych (zwłaszcza słuchowych) nieodwracalne. Odbiorcze upośledzenie słuchu, o lokalizacji przeważnie ślimakowej, może manifestować się nawet całkowitą głuchotą. Wypadnięcie czynności narządu przedsionkowego nie ulega też zwykle nigdy całkowitej kompensacji. Jedynie w około 10% przypadków obserwuje się tendencje do powrotu funkcji uszkodzonych narządów zmysłów słuchu lub (i) równowagi [12].

Znane są obecnie 4 główne mechanizmy ototoksyczności aminoglikozydów:

1. Wapń i potas – aminoglikozydy blokują kanały jonowe w komórkach słuchowych, co doprowadza do zaburzenia homeostazy jonów wapnia i w istotny sposób wpływa na sprawność analizatora dźwięków. Nieodwracalne połączenie aminoglikozydu z jednym z fosfolipidów błony komórkowej – difosforanem fosfatydyloinozytolu – powoduje zmianę jej przepuszczalności. W badaniach *in vitro* wykazano również, że gentamycyna powoduje nadmierny napływ jonów potasu do wnętrza komórki. Niektórzy autorzy sugerują, by w przypadkach ototoksyczności wapń był w trybie pilnym podawany dożylnie [13, 14].

2. Wolne rodniki – w badaniach na wyizolowanych komórkach słuchowych, po dodaniu do sztucznej perylimfy kanamycyny, obserwowano tworzenie się wolnych rodników. Powodowało to uszkodzenie lub zniszczenie komórek [15].

3. Dekarboksylaza ornityny – kluczowy enzym w syntezie poliamin, mających istotne znaczenie w procesach regeneracji i stabilizacji komórki. Przypuszcza się, iż wpływają one na mięśnie gładkie i na układy kurczliwe komórek rzęsatych. Kanamycyna i neomycyna znacząco zahamowały aktywność dekarboksylazy ornityny w organie Cortiego [16].

4. Receptory glutaminergiczne n-metylo-D-asparagianu (NMDA) – odkrycie w ostatnich latach właściwości pobudzających receptor NMDA przez aminoglikozydy pozwoliło sformułować teorię, że jest to jeden z mechanizmów odpowiedzialny za degenerację nerwu ślimakowego, a być może komórek rzęsatych (choć tu wyniki badań nie są tak jednoznaczne) [17].

Różnice w występowaniu zjawiska ototoksyczności i jej ewentualna odwracalność wynikają z wielorakich przyczyn. Najistotniejsze z nich to:

a) niejednakowy czas stosowania, wielkość używanych dawek leku w badanych populacjach i jego właściwości farmakokinetyczne,

b) indywidualna lub modyfikowana przez działanie czynników zewnętrznych, wrażliwość pacjenta,

c) interakcje.

Ad A. Przyjmuje się, że ototoksyczność aminoglikozydów jest proporcjonalna do wielkości dawki i czasu trwania kuracji. Część badaczy nie wiąże jednak siły uszkadzającej ucho wewnętrzne z dawką, obserwując działania niepożądane już przy małych stężeniach antybiotyków w surowicy krwi [18]. Odkrycie tzw. „efektu poantybiotykowego”, definiowanego jako zahamowanie wzrostu bakterii w ognisku zakażenia po nawet krótkotrwałej ekspozycji na antybiotyk i późniejszego zmniejszenia się jego stężenia, nawet poniżej minimalnego stężenia hamującego ich wzrost, zmieniło w ostatnich latach sposób stosowania aminoglikozydów. Meszaros analizując doniesienia dotyczące zalet i wad aminoglikozydów, podawanych w jednorazowej dawce dziennej, stwierdził, że jest ona, co najmniej tak samo skuteczna, a bardziej bezpieczna (mniejsze np. właściwości ototoksyczne) niż kilkakrotne podawanie w ciągu doby. Wygoda dawkowania i mniejsze koszty terapii to kolejne zalety tego typu postępowania [19].

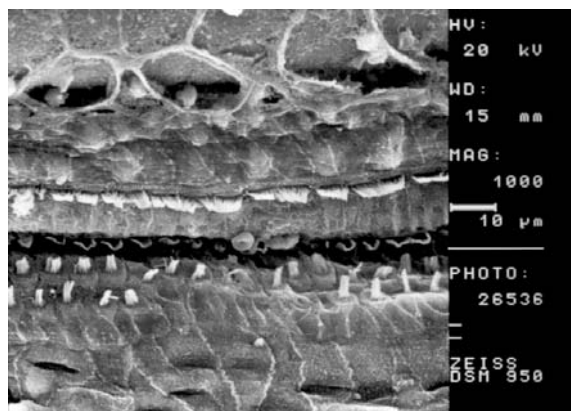
Zarówno skuteczność, jak i ototoksyczność są proporcjonalne do ilości antybiotyku przedostającego się do wnętrza komórki. Przenikanie jest procesem aktywnym, opartym na transporcie nośnikowym, ulegającym stosunkowo szybko wysyceniu. Wysokie stężenia osiągnięte w surowicy po podaniu leku w pojedynczej dawce dobowej, nie powodują większego przenikania do wnętrza komórek zmysłowych, a niższe średnie stężenia dobowe zmniejszają w nich ilość aminoglikozydu [5]. Niezależnie od wielkości dawki i czasu trwania kuracji antybiotykiem aminoglikozydowym, stan wysycenia w płynach ucha wewnętrznego zaobserwowano już po 6 godzinach. Długotrwałe ich podawanie (do 3 tygodni) nie powodowało natomiast dalszego zwiększania się poziomu leków [20]. Przy wielokrotnej kuracji zaobserwowano jednak zjawisko kumulacji antybiotyku w tkankach ucha wewnętrznego i jego bardzo wolną eliminację. Obecność aminoglikozydów w ślimaku u świnki morskiej może utrzymywać się nawet do 11 miesięcy. Huy et al. wykazali, że są one usuwane z perylimfy znacznie wolniej niż z surowicy krwi. Okres półtrwania jest też różny dla każdego antybiotyku. W połączeniu z badaniem np. w miesiąc po zakończeniu podawania daje to różne cza-

sy intoksykacji. Porównanie wyników poszczególnych badań eksperymentalnych napotyka więc na znaczne trudności [21].

W organizmie pacjenta aminoglikozydy są jedynie w niewielkim stopniu metabolizowane i prawie w całości, w stanie niezmienionym, wydalone drogą filtracji kłębuszkowej do moczu. Równocześnie *in vitro* nie wpływają one na żywotność komórek narządu Cortiego. Dopiero dodanie ich metabolitów do hodowli komórkowej powoduje wystąpienie efektów cytotoksycznych [22].

Ad B. Z badań nad toksycznością gentamycyny dla małp (*Macaca fascicularis*) i świnek morskich wynika np., że naczelnne są bardziej wrażliwe na aminoglikozydy niż gryzonie [23]. Porównując toksyczność aminoglikozydów u albinotycznych i normalnie ubarwionych świnek morskich stwierdzono, że jest ona większa w przypadku bielactwa. Wiąże się to z brakiem melaniny u tych zwierząt [24]. U ludzi genetycznie uwarunkowana nadwrażliwość na aminoglikozydy była opisywana przy stosowaniu streptomycyny w leczeniu gruźlicy już w latach sześćdziesiątych XX wieku [25]. Nowsze badania wykazały, że większą podatność wykazują tu osobnicy z mutacją A 1555G w genie mitochondrialnym 12s RNA [26]. U noworodków (zwłaszcza wcześniaków) można stwierdzić większą podatność na ich działanie toksyczne. Wiek pacjenta ma zawsze duże znaczenie, małe dzieci i chorzy w starszym wieku stanowią dwie najliczniejsze grupy o podwyższonym ryzyku wystąpienia objawów ubocznych [27]. Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia ototoksyczności to też np. wcześniejsze uszkodzenie słuchu lub równowagi, powstałe w wyniku ekspozycji na hałas i wibracje, niewydolność nerek i wątroby, niedotlenienie itp.

Ad C. Równoczesne stosowanie innych preparatów, takich jak np. diuretyki pętlowe, zwiększa wyraźnie częstość obserwowanych zaburzeń słuchu. Ważna jest tu też kolejność podawania leków. Wcześniej podane aminoglikozydy zwiększają przepuszczalność błony komórki zmysłowej. Diuretyki pętlowe łatwiej, szybciej i w większym stężeniu przedostają się wówczas do jej wnętrza, co prowadzi do cięższych uszkodzeń. Wykazano również, że toksyczność aminoglikozydów mogą nasilać też inne antybiotyki, np. wankomycyna [28]. Duże stężenie żelaza w surowicy krwi jest czynnikiem usposabiającym do wystąpienia uszkodzeń słuchu u ludzi i zwierząt – w badaniach doświadczalnych na zwierzętach, stwierdzono ochronne działanie związków chelatujących jony tego pierwiastka [29]. Stopień uszkodzeń ślimaka przez aminoglikozydy jest związany ze stanem odżywienia organizmu, monitorowanym stężeniem glutationu. Dieta ubogobiałkowa powodowała zwiększenie ototoksyczności, przy porówna-



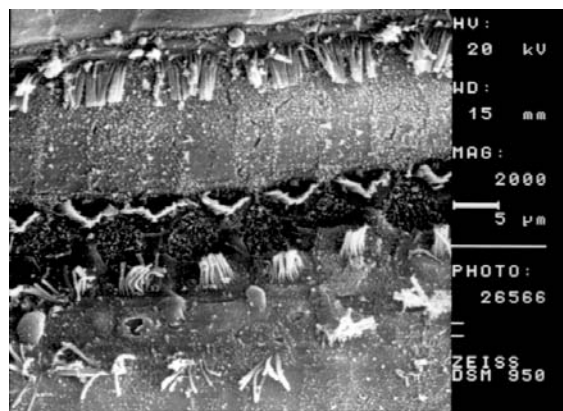
Ryc. 1. Nabłonek zmysłowy ucha wewnętrznego świnki morskiej po dwóch tygodniach domięśniowego podawania neomycyny. Zakręt III ślimaka, brak kilku komórek rzęsatych zewnętrznych

Fig. 1. Sensorial epithelium of the inner ear in guinea pig after two weeks *i.m.* therapy of neomycin. III turning of the cochlea, lack of a few hair cells

niu grup zwierząt, które karmiono paszą bogato białkową lub paszą standardową z dodatkiem glutationu. Podanie kwasu etakrynowego i kanamycyny u głodzonych szynszyli powodowało wyraźnie głębsze uszkodzenie słuchu niż obserwowane u zwierząt żywionych normalnie. W badaniach *in vitro* na izolowanych komórkach narządu Cortiego wykazano, że glutation osłabia toksyczny wpływ gentamycyny i jej metabolitów. Cykle biochemiczne związane z jego przemianą należą do tak zwanych układów antyoksydacyjnych (jego podanie chroni przed ototoksycznością). Poziom glutationu maleje wraz z wiekiem, ale i pod wpływem niektórych leków [30, 31]. Rola wolnych rodników w patogenezie ototoksyczności aminoglikozydów wydaje się też dobrze udokumentowana. Działaniem ochronnym charakteryzują się tak zwane zmiatacze wolnych rodników – witaminy A, E i C. Podanie fosfomycyny zapobiega zarówno nefrotoksyczności, jak i zaburzeniom słuchu po aminoglikozydach. Mechanizm polega na przeciwdziałaniu kumulacji antybiotyku w lizosomach [15].

Zmniejszenie nasilenia objawów ubocznych można uzyskać podając również witaminę K, zespół witamin B, nikotynamid, cholinę, ATP, kwas glukuronowy, cytochrom C, siarczan chondroityny oraz kortykosteroidy. Są to wyniki obserwacji prowadzonych głównie na zwierzętach, a ostatnio na izolowanych komórkach słuchowych [32, 33]. Pochodne aminokwasów, jak np. asparaginian, są też czynnikami, które mogą ograniczać uszkodzenia nabłonka zmysłowego ucha [34].

Leki stosowane miejscowo, do ucha środkowego, powodują efekty ototoksyczne w 1 na



Ryc. 2. Nabłonek zmysłowy ucha wewnętrznego świnki morskiej po czterech tygodniach domięśniowego podawania amikacyny. Zakręt II ślimaka, liczne ubytki i zmiany konfiguracji rzęsek

Fig. 2. Sensorial epithelium of the inner ear in guinea pig after four weeks *i.m.* therapy of amikacin. II turning of the cochlea, numerous lacks and ciliary derangements

10 000 kuracji. Podane tą drogą aminoglikozydy mogą również przenikać przez błonę okienka okrągłego. U człowieka jest ona znacznie grubsza niż u zwierząt doświadczalnych (w porównaniu do np. świnki morskiej sześciokrotnie) i ma zwartą strukturę włókien kolagenowych. W przypadku zmian zapalnych jest nawet szczelniejsza, pogrubiała i pokryta włóknikiem. Ze względu na bliskość narządu Cortiego może dochodzić tu do toż stronnego uszkodzenia narządu słuchu. Objawy niepożądane pojawiają się najczęściej u pacjentów z ubytkami błony bębenkowej, powstałymi w następstwie urazów oraz ostrych i przewlekłych stanów zapalnych. W tych przypadkach oraz podczas operacji kofochirurgicznych leki ototoksyczne nie powinny być stosowane z zasady [35, 36].

Zasady bezpiecznej terapii aminoglikozydami

Nie opracowano jeszcze testu umożliwiającego indywidualne wyselekcjonowanie pacjentów nadwrażliwych na ototoksyczne działanie aminoglikozydów. W ciągu ponad 50-letniego stosowania w praktyce wypracowano jednak kilka metod postępowania, które zmniejszają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Profilaktyka ototoksyczności obecnie obowiązuje podczas terapii aminoglikozydami, zwłaszcza wśród osób z grup podwyższonego ryzyka (kobiety ciężarne, dzieci, chorzy po 65. roku życia) i polega na przestrzeganiu następujących zasad:

1. Możliwość wystąpienia objawów ototoksyczności powinna być zawsze uwzględniana.

2. Konieczna jest wcześniejsza znajomość dodatkowych czynników usposabiających u pacjenta, np. niewydolność nerek lub wątroby, istnienie wcześniejszych uszkodzeń narządu słuchu i równowagi (niezależnie od ich podłoża) oraz równoczesnego stosowania innych leków o potencjalnej ototoksyczności.

3. Indywidualny dobór schematu leczenia, odnośnie do dawek i przedziałów czasu między nimi zmniejsza każdorazowo ryzyko wystąpienia powikłań.

4. Niezbędna jest pilna obserwacja pacjenta podczas kuracji, ze zwracaniem szczególnej uwagi na wystąpienie objawów prodromalnych, mogących świadczyć o pojawiającej się ototoksyczności (szumy uszne, upośledzenie słuchu, zawroty głowy i zaburzenia równowagi).

W ostatnich latach rozwinięto metodę poprawy bezpieczeństwa terapii, opartą na monitorowaniu stężeń leków we krwi. Oznacza się w niej stężenia leku szczytowe lub minimalne i odnosi je do ustalonych norm. Metoda ta pozwala na wyodrębnienie pacjentów z nieprawidłowymi stężeniami i modyfikację sposobu dawkowania aminoglikozydu. Niestety, ze względu na znaczny koszt aparatury i oznaczeń jest obecnie stosowana jedynie w nielicznych ośrodkach klinicznych [37].

U osób dorosłych badanie audiometryczne tonalne, powinno być rutynowym postępowaniem w przebiegu każdej kuracji antybiotykiem aminoglikozydowym. U niemowląt i małych dzieci rekomenduje się natomiast wykorzystywanie obiektywnych, niewymagających współpracy pacjenta, metod badania narządu słuchu. Są to rejestracja słuchowych odpowiedzi z pnia mózgu (ang. brainstem

evoked response audiometry – BERA) i wywołane otoemisje akustyczne (najcz. TEOAO – ang. transiently evoked otoacoustic emissions i DPOAE – ang. distortion product otoacoustic emissions) [27, 38]. BERA nie jest niestety metodą zbyt czułą. Podczas czterotygodniowego podawania świnkom morskim gentamycyny podwyższenie progu w słuchowych potencjałach wywołanych zaobserwowano dopiero w trzecim tygodniu kuracji. W równoległe prowadzonych badaniach otoemisji akustycznych ich fluktuacje pojawiały się znacznie wcześniej. Po podaniu pojedynczej dawki leku (150 mg/kg) u świnki morskiej obserwowano obniżenie amplitudy odpowiedzi (DPOEAE) już po 2 godzinach i powrót do wartości wyjściowych po 48 [39]. Otoemisje akustyczne mogą być uznane za czuły wskaźnik zmian zwyrodnieniowych ucha wewnętrznego (komórek słuchowych zewnętrznych), rozwijających się podczas kuracji aminoglikozydami. Brak możliwości ich użycia nie zwalnia równocześnie lekarza praktyka od odpowiedzialności i pilnej obserwacji leczonego pacjenta [40].

Należy podkreślić, że ototoksyczność jest poważnym problemem medyczno-prawnym. Obecnie wszyscy producenci leków są zobowiązani do informowania pacjentów o ewentualnych szkodliwościach każdego nowego, pojawiającego się na rynku farmaceutycznym preparatu. Odpowiedzialność prawna za szkody wywołane jego działaniem spada równocześnie nie tylko na producenta, lecz i na ordynującego lekarza. Pojawienie się na rynku cefalosporyn III i IV generacji, o podobnym spektrum działania przeciwbakteryjnego, powinno zdecydowanie ograniczyć częstość stosowania antybiotyków aminoglikozydowych.

Piśmiennictwo

- [1] **Harrison RV, Stanton SG, Nagasawa A, Ibrahim D, Mount RJ:** The effects of long-term cochlear hearing loss on the functional organization of central auditory pathways. *J Otolaryngol* 1993, 22, 4–11.
- [2] **Mihelic RM, Giebel W:** A new immunohistochemical method for the detection of gentamicin in inner ear fluid compartments. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996, 253, 411–416.
- [3] **Govaerts PJ, Claes J, van-de-Heyning PH, Jorens PG, Marquet J, de Broe ME:** Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990, 52, 227–251.
- [4] **Kahlemeter G, Dahlinger J:** Aminoglycoside toxicity and review of medical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother* 1984, Suppl. 13, 9–22.
- [5] **Edson RS, Terel ChL:** The aminoglycosides. *Mayo Clinic Proc* 1999, 74, 519–528.
- [6] **Korzybski T, Kowszyk-Gidifer Z, Kuryłowicz W:** Antybiotyki pochodzenie, rodzaje, właściwości. PZWL, Warszawa 1977, tom I.
- [7] **Lambert HP, o'Grady FW:** Antybiotyki i chemioterapia. Wydawnictwa Medyczne, Warszawa 1994.
- [8] **Henley CM, Rybak LP:** Developmental ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993, 26, 857–871.
- [9] **Kitasato I, Yokota M, Inouye S, Igarashi M:** Comparative ototoxicity of ribostatin, daktimycin, dibekacin, kanamycin, tobramycin, gentamycin, sisomycin, and netilmycin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy* 1990, 36, 155–168.
- [10] **Hayashida T, Nomura Y, Iwamori M, Nagai Y, Kurata T:** Distribution of gentamicin by immunofluorescence in the guinea pig inner ear. *Arch Otorhinolaryngol* 1985, 242, 257–264.
- [11] **Lerner SA, Schmitt BA, Seligsohn R, Matz GJ:** Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. *Am J Med* 1986, 80, 98–104.
- [12] **Chiodo AA:** Experimental, clinical and preventive aspects of ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994, 251, 375–392.

- [13] **Schacht J**: Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993, 26, 845–856.
- [14] **Zenner HP, Arnold W, Gitter AH**: Outer hair cells as fast and slow cochlear amplifiers with a bidirectional transduction cycle. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988, 105, 457–462.
- [15] **Takayama M, Yamane H, Konishi K, Iguchi H, Shibata S, Sunami K, Nakai Y, Nakagawa T**: Induction of free radicals in the cochlea by an aminoglycoside antibiotic. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997, Suppl. 528, 19–24.
- [16] **Lyos AT, Winter WE, Henley CM**: Kanamycin inhibits cochlear-renal ODC in neonatal rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, 107, 501–510.
- [17] **Bieñkowski P, Ścińska A, Kostowski W, Koroś E, Kijkwa A**: Mechanizm ototoksycznego działania antybiotyków aminoglikozydowych – rola receptorów glutaminergicznych NDMA. *Pol Merk Lek* 2000, 9, 713–715.
- [18] **Anniko M**: Principles in cochlear toxicity. *Arch Toxicol* 1985, Suppl. 8, 221–239.
- [19] **Meszaros J**: Antybiotyki aminoglikozydowe: ile dawek na dobę. *Terapia i Leki* 1997, 6, 145–148.
- [20] **Dulon D, Aran JM, Zajic G, Schacht J**: Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. *Antimicrob Agents Chemother* 1986, 30, 96–100.
- [21] **McDowell B**: The ototoxicity of repetitive chronic aminoglycoside administration. An experimental study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1986, 101, 242–246.
- [22] **Crann SA, Schacht J**: Activation of aminoglycoside antibiotics to cytotoxins. *Audiol Neurotol* 1996, 1, 80–85.
- [23] **Yokota M, Takeda U, Sakamoto K, Seto N, Igarashi M**: The comparative ototoxicities of panimycin and gentamicin in *Cynomolgus* monkeys (*Macaca fascicularis*). *Chemotherapy* 1984, 30, 248–254.
- [24] **Yoshihara T, Mita N, Satoh M, Kaname H, Morita M, Ishi T, Igarashi M**: Effect of gentamycin on the melanosomes in the stria vascularis of the pigmented guinea pig: an ultrastructural study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997, Suppl. 528, 25–29.
- [25] **Tang HY, Hutcheson E, Neill S, Drummond-Borg M, Speer M, Alford RL**: Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: how many are at risk? *Genetics in Medicine* 2002, 4, 336–345.
- [26] **Scrimshaw B J, Faed JM, Tate WP, Yun K**: Rapid identification of an A 1555G mutation in human mitochondrial DNA implicated in aminoglycoside induced ototoxicity. *J Hum Genet* 1999, 44, 388–390.
- [27] **Kraus DM, Pai MP, Rodvold KA**: Efficacy and tolerability of extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2002, 4, 469–484.
- [28] **Bates DE, Beaumont SJ, Baylis BW**: Ototoxicity induced by gentamicin and furosemide. *Ann Pharmacother* 2002, 36, 446–451.
- [29] **Conlon BJ, Smith DW**: Supplemental iron exacerbates aminoglycoside ototoxicity *in vivo*. *Hear Res* 1998, 115, 1–5.
- [30] **Lautermann J, Mc Laren J, Schacht J**: Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hear Res* 1995, 86, 15–24.
- [31] **Hoffman DW, Whitworth CA, Jones K L, Rybak LP**: Nutritional status, glutathione levels, and ototoxicity of loop diuretics and aminoglycoside antibiotics. *Hear Res* 1987, 31, 217–222.
- [32] **Fetoni AR, Sergi B, Scarano E, Paludetti G, Ferraresi A, Troiani D**: Protective effects of alpha-tocopherol against gentamicin-induced oto-vestibulo toxicity: an experimental study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2003, 123, 192–197.
- [33] **Rybak LP**: Ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1996, 4, 302–307.
- [34] **Fee WE**: Aminoglycoside ototoxicity in the human. *Laryngoscope* 1980, Suppl. 24, 1–19.
- [35] **Kuhweide R**: Experimental evidence of ototoxicity of ear drops. A review of the literature. *Acta Otolaryngol (Belg)* 1995, 49, 293–298.
- [36] **Tange RA**: Eardrops and aminoglycoside ototoxicity revisited. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2001, 20, 164–168.
- [37] **Esterhai JL, Bednar J, Kimmelman CP**: Gentamicin-induced ototoxicity complicating treatment of chronic osteomyelitis. *Clin Orthop* 1986, 209, 185–188.
- [38] **Mulheran M, Degg C**: Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol* 1997, 31, 5–9.
- [39] **Avan P, Erre JP, da-Costa DL, Aran JM, Popelar J**: The efferent-mediated suppression of otoacoustic emissions in awake guinea pigs and its reversible blockage by gentamicin. *Exp Brain Res* 1996, 109, 9–16.
- [40] **Hotz MA, Harris FP, Probst R**: Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 1994, 104, 1130–1134.

Adres do korespondencji:

Wojciech Dziewiszek
Katedra i Zakład Farmakologii AM
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 2
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.12.2003 r.

Po recenzji: 20.01.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 11.02.2004 r.

Received: 12.12.2003

Revised: 20.01.2004

Accepted: 11.02.2004