

# Ototoksyczne działanie leków: aktualny stan wiedzy \*

## Drug-induced ototoxicity: current status \*

V. PALOMAR GARCIA, F. ABDULGHANI MARTINEZ, E. BODET AGUSTI, L. ANDREU MENCIA, V. PALOMAR ASENJO

Department of Oto-Rhino-Laryngology, Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, Spain

Dokonano przeglądu literatury dotyczącej ototoksyczności leków za okres ostatnich 10 lat w oparciu o bazę danych MEDLINE, stosując termin „ototoksyczność kliniczna”. W okresie od stycznia 1990 do września 2000 opublikowanych zostało 414 artykułów na ten temat. Aby podsumować informacje zawarte w analizowanych pracach, postawiono 9 pytań, na które odpowiedzi przygotowane zostały w oparciu o poglądy najszerzej prezentowane w literaturze. Pytania te brzmiały: Jakiej są najczęściej stosowane leki ototoksyczne? Jak jest miejsce działania tych leków? Jak jest znaczenie stosowanej dawki i częstotliwości podawania leków? Czy ototoksyczność zależy od wieku chorego? Czy wszyscy ludzie są jednakowo podatni na toksyczne działanie tych leków? Czy istnieją substancje chroniące przed toksycznym działaniem leków na słuch? Czy upośledzenie słuchu może być monitorowane? Czy uszkodzenie słuchu powinno być we wszystkich przypadkach przypisywane ototoksycznemu działaniu leków? Czy ototoksyczność u zwierząt jest taka sama, jak u ludzi?

*Otorinolaryngologia, 2002, 1(1), 27-30*

**Słowa kluczowe:** *ototoksyczność kliniczna, leki ototoksyczne*

We carried out a review of the literature published over the last 10 years on drug-induced ototoxicity by means of a Medline search using the terms “clinical ototoxicity” for the period January 1990 to September 2000 and found 414 published articles. In order to summarize the content of these articles, we asked ourselves a series of nine questions and answered them based on the most widely-held views and those we considered of greatest interest in the articles reviewed. The questions asked were: what are the most commonly used ototoxic drugs? what is the site of action of ototoxic drugs? what is the importance of the dose and dosing interval? does age influence ototoxicity? are all humans equally prone to the ototoxic effects of drugs? are there substances that are protective against ototoxicity? can hearing loss be monitored? should hearing loss be attributed to ototoxic drugs in all cases? and is ototoxicity in animals the same as in humans?

*Otorinolaryngologia, 2002, 1(1), 27-30*

**Key words:** *clinical ototoxicity, ototoxic drugs*

**Przedruk z:** *Acta Oto-Laryngologica 2001; 121: 569-572*

**Reprinted from:** *Acta Oto-Laryngologica 2001; 121: 569-572*

Ototoksyczność leków jest przedmiotem zainteresowania zarówno otolaryngologów, jak i lekarzy innych specjalności, jako że wiele schorzeń leczonych jest preparatami o możliwym działaniu toksycznym na narząd słuchu. Celem pracy był przegląd literatury dotyczącej zagadnień ototoksyczności leków ze szczególnym uwzględnieniem tych aspektów, które wzbudzają największe zainteresowanie.

## Metoda

Dokonano bibliograficznego przeglądu bazy danych MEDLINE w okresie od stycznia 1990 do września 2000, stosując słowa kluczowe „ototoksyczność kliniczna”. Znalezione 414 artykułów na ten temat. Obejmowały one 7 badań kliniczno-kontrolnych, 8 meta-ana-

liz, 80 prób randomizowanych oraz 100 prac poglądowych. Reszta artykułów nie należała do żadnej z wymienionych kategorii.

## Dyskusja

Aby ułatwić opracowanie tak rozległego materiału, postanowiono podsumować informacje w nim zawarte w oparciu o serię pytań. Na każde z nich dostarczono krótkiej ogólnej odpowiedzi zawierającej najpowszechniej spotykane poglądy; opinie te zostały uznane za najbardziej właściwe. Listę pytań i odpowiedzi przedstawiono poniżej:

### 1. *Jakiej są najczęściej stosowane leki ototoksyczne?*

Wiele substancji może wykazywać działanie ototoksyczne. W badaniach prowadzonych przez Seligmann

\* Opublikowano w *Acta Oto-Laryngologica 2001; 121: 569-572* i przedrukowano za pozwoleniem i dzięki uprzejmości Taylor & Francis

\* Reprinted from *Acta Oto-Laryngologica 2001; 121: 569-572* with kind permission of Taylor & Francis

[1] opisano aż 130 takich substancji. Najczęściej wymieniane w literaturze były: salicylany, chinina, aminoglikozydy (streptomycyna, dihydrostreptomycyna, kanamycyna, neomycyna, gentamycyna, tobramycyna, amikacyna, netilmycyna, sisomycyna), leki przeciwnowotworowe, takie jak cis-platyna, pętlowe diuretyki, takie jak furosemid i kwas etakrynowy.

## 2. Jakie jest miejsce oddziaływania leków ototoksycznych?

Substancje ototoksyczne działają w szczególności na jedną z części ucha wewnętrznego. Działanie danego leku nie jest jednak ograniczone wyłącznie do tej części, raczej uważa się, że jest to jego pierwotne miejsce działania. Główne miejsca ototoksycznego oddziaływania obejmują: ślimak, przedsionek oraz prążek naczyniowy. Uszkadzająco na ślimak działają najczęściej [2]: dihydrostreptomycyna, kanamycyna, neomycyna, amikacyna, cis-platyna, netilmycyna i salicylany. Streptomycyna, gentamycyna i sisomycyna uszkadzają najczęściej przedsionek, zaś pętlowe diuretyki [3] i cis-platyna [4] działają na prążek naczyniowy.

Wszyscy autorzy podkreślają, że łączne działanie kilku leków ototoksycznych nasila ich toksyczny wpływ na narząd słuchu, niezależnie od ich kombinacji [5].

## 3. Jakie jest znaczenie stosowanej dawki i częstotliwości podawania leków?

Przy podawaniu leków o działaniu układowym, o tym, czy stężenie leku we krwi osiągnie poziom mniej lub bardziej toksyczny decyduje ich dawka. Na przykład salicylany podawane w dawkach, przy których osiągają stężenia w surowicy krwi rzędu 20-50 mg/dl, mogą powodować ubytek słuchu przekraczający 30 dB. Poniżej tego zakresu uszkodzenia słuchu nie występują. Stwierdzono przy tym liniową zależność między dawką a wielkością ubytku słuchu [6]. Przedłużone podawanie 200-300 mg chininy powoduje uszkodzenia słuchu u 20% pacjentów. Wielu autorów obserwowało, że jednorazowe podanie aminoglikozydów jest bardziej skuteczne w leczeniu niż dawki powtarzane. Niektórzy uważają również, że powoduje to zmniejszenie ototoksyczności leku [7], choć przeważa opinia, że ototoksyczność pozostaje niezmienną, niezależnie czy jest to pojedyncza czy wielokrotna dawka leku. Jednakże wykazano, że jednorazowe podanie leku powoduje mniejszy efekt nefrotoksyczny [8].

## 4. Czy ototoksyczność zależy od wieku chorego?

Wydaje się, że nie ma istotnych różnic w toksyczności aminoglikozydów w zależności od wieku pacjentów, z wyjątkiem wcześniaków, których ucho wewnętrzne jest szczególnie wrażliwe na uszkodzenia. Jednakże w przypadku cis-platyny wykazano istotnie większą wrażliwość na działanie ototoksyczne u dzieci [9].

## 5. Czy wszyscy ludzie są jednakowo wrażliwi na ototoksyczne działanie leków?

We wszystkich opublikowanych w tym zakresie pracach opisywano, że osoby, u których występuje mutacja A1555G w genie mitochondrialnym 12S rRNA wykazują większą podatność na działanie ototoksyczne gentamycyny [10].

## 6. Czy są substancje chroniące słuch przed toksycznym działaniem leków?

Wiele badań naukowych miało na celu poznanie mechanizmów ochronnych ucha wewnętrznego w stosunku do podawanych pozajelitowo leków ototoksycznych. Były to przeważnie badania doświadczalne na zwierzętach, jakkolwiek przeprowadzono również badania pacjentów poddawanych terapii tymi lekami. Działanie ochronne przypisywano licznym substancjom.

Protekcyjne działanie w stosunku do gentamycyny wykazano dla następujących czynników:

- związki chelatujące żelazo: obiecujące wyniki przyniosły badania na świnkach morskich [11],
- antyoksydanty: podobnie jak związki chelatujące żelazo, testowane były na świnkach morskich, wykazując działanie redukujące ototoksyczność [12],
- glutation: uważa się, że ototoksyczność zależy od czynników dietetycznych wpływających na poziom glutationu, co zostało potwierdzone w badaniach na świnkach morskich [13],
- *Pyrola rotundifolia* i *Astragalus membranaceus* Bge: są to chińskie zioła, które podawane świnkom morskim pozajelitowo chroniły ślimak przed toksycznym działaniem aminoglikozydów [14],
- salicylany: paradoksalnie wydaje się, że mogą one skutecznie chronić ucho, gdyż modyfikują poziom gentamycyny w osoczu, choć nie zmieniają skuteczności jej działania [15],
- Neurotropowy czynnik pochodzący z linii komórek glejowych (*Glial Cell line-derived Neurotrophic Factor* – GDNF): wykazano, że chroni on komórki rzęsaty ucha wewnętrznego u zwierząt; GDNF został zaproponowany jako czynnik mogący chronić narząd słuchu u człowieka [16]

Protekcyjne działanie w stosunku do cis-platyny wykazano dla następujących czynników:

- Probenecid: badania wykazały jego skuteczność w ochronie nerek, lecz brak właściwości protekcyjnych w stosunku do narządu słuchu [17];
- WR2721: w badaniu doświadczalnym, w którym podawano ten związek pacjentom otrzymującym cis-platynę, uzyskano bardzo interesujący wynik – następowało dalsze pogorszenie słuchu w zakresie wysokich częstotliwości, mimo iż w standardowym zakresie częstotliwości słuch nie ulegał zmianie [18];
- Dietyloditiokarbaminian (DDTC): związek badano

pod kątem ochronnego działania przed toksycznością cis-platyny, jednak nie uzyskano pozytywnych wyników [19];

- suplementacja wapniem: w Szpitalu Klinicznym w Barcelonie podawano eksperymentalnie preparaty wapnia pacjentom otrzymującym cis-platynę. Dożylne podawanie glukonianu wapnia nie zmniejszało ototoksycznego działania cis-platyny [20];
- ekstrakt z miłorzębu japońskiego [*Ginko biloba*]: w badaniach doświadczalnych na szczurach wykazano, że substancja ta efektywnie chroniła ucho wewnętrzne przed uszkodzeniami spowodowanymi cis-platyną, a jednocześnie nie zmniejszała działania chemoterapeutycznego tego związku [21].

### 7. Czy uszkodzenia słuchu mogą być monitorowane?

Badanie audiometrii tonalnej w standardowym zakresie częstotliwości jest najprostszym testem stosowanym w celu monitorowania stanu słuchu, jednakże nie jest to badanie wystarczająco czułe, tak więc działanie ototoksyczne może być wykryte dopiero wtedy, gdy uszkodzenie słuchu osiągnie już pewien stopień. W monitorowaniu uszkodzeń słuchu podczas leczenia lekami ototoksycznymi może być stosowane badanie odruchu strzemiączkowego, które, mimo nie największej czułości, jest badaniem obiektywnym [22]. Po porównaniu badań progu odruchu strzemiączkowego oraz audiometrii wysokich częstotliwości [22] ostatnie z badań uznano za znacznie bardziej czułe, jako że uszkodzenia słuchu zwykle rozpoczynają się w zakresie bardzo wysokich częstotliwości. U małych dzieci w monitorowaniu ototoksyczności aminoglikozydów z powodzeniem może być stosowane badanie emisji otoakustycznej wywołanej trzaskiem (TEOAE). W innych pracach wykazano, że również zastosowanie badania emisji produktów zniekształceń nieliniowych (DPOAE) pozwala na monitorowanie uszkodzeń słuchu podczas leczenia zarówno cis-platyną, jak i gentamycyną. W pracy dotyczącej DPOAE opublikowanej w 1997 r. porównano poziomy bodźców koniecznych dla otrzymania odpowiedzi DPOAE u osób leczonych aminoglikozydami z poziomami tych bodźców u osób zdrowych. Stwierdzono konieczność stosowania znacznie wyższych poziomów intensywności bodźca u pacjentów otrzymujących gentamycynę [23].

### 8. Czy uszkodzenie słuchu powinno być przypisywane działaniu ototoksycznemu leków we wszystkich przypadkach?

W niektórych chorobach, w których zlecane są leki ototoksyczne, odbiorcze uszkodzenie słuchu jest zawsze przypisywane zastosowanemu leczeniu. Jednakże stwierdzono, że uszkodzenia słuchu mogą pojawić się w tych schorzeniach niezależnie od podawanych leków. W reumatoidalnym zapaleniu stawów 35% pacjentów wykazuje ślimakowy ubytek słuchu niewielkiego stopnia przy

prawidłowym, choć o wydłużonym czasie utajnienia, odruchu strzemiączkowym, mimo iż nie miało wcześniej kontaktu z lekami ototoksycznymi [24]. Niektóre prace wskazują również, że osoby, u których powtarzały się epizody ostrego zapalenia ucha bądź chorujące na przewlekłe zapalenie ucha środkowego, często wykazują odbiorcze uszkodzenia słuchu, mimo iż nie były leczone lekami ototoksycznymi [25].

### 9. Czy ototoksyczność u zwierząt jest taka sama jak u ludzi?

Liczba prac opisujących badania ototoksyczności leków na zwierzętach znacznie przewyższa liczbę prac prowadzonych u ludzi. Badania prowadzono na psach, kotach, szynszylach oraz, najczęściej, na świnkach morskich, stosując wiele różnych substancji toksycznych. W części doświadczeń wykonywano pomiary audiometryczne, choć w większości oceniano jedynie zmiany histopatologiczne w uchu wewnętrznym zachodzące pod wpływem substancji ototoksycznych. Wszyscy autorzy omawianych prac przyznają jednak, że ich wyniki, chociaż interesujące, nie mogą być ekstrapolowane na ludzi.

### Wnioski

Na podstawie przeglądu literatury otrzymano następujące odpowiedzi na 9 zadanych pytań:

1. Liczba leków wykazujących mniejszego lub większego stopnia właściwości ototoksyczne jest bardzo duża.
2. Nie wszystkie substancje ototoksyczne mają to samo miejsce działania uszkadzającego w obrębie ucha wewnętrznego.
3. Istotna jest dawka leku oraz częstotliwość jego podawania, ponieważ warunkują one, czy lek osiągnie poziom toksyczny w surowicy.
4. Wcześniaki oraz małe dzieci są bardziej wrażliwe na ototoksyczne działanie leków.
5. Nie wszyscy ludzie są równie wrażliwi na ototoksyczne działanie leków.
6. Istnieją substancje, które chronią ucho przed toksycznym działaniem leków, lecz ich właściwości zostały zbadane jedynie w doświadczeniach wykonywanych na zwierzętach.
7. Audiometria wysokich częstotliwości i emisje otoakustyczne (TEOAE i DPOAE) są bardzo czułymi badaniami we wczesnym wykrywaniu ototoksyczności leków.
8. Odbiorcze uszkodzenie słuchu może występować w przebiegu niektórych chorób; w tych przypadkach osłabienie słuchu nie może być wiązane jedynie z przyjmowaniem leków stosowanych w terapii tych chorób.
9. Wyniki badań doświadczalnych wykonywanych na zwierzętach nie powinny być nigdy ekstrapolowane na ludzi.

**Piśmiennictwo**

1. Seligmann H, Podoshin L, Ben David J, Fradis Goldser M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf* 1996; 14: 198-212.
2. Tsuji K i wsp. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Aminoglycoside ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 181: 20-5.
3. Rybak LP. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin N Am* 1993; 26: 829-44.
4. Vantrappen G i wsp. The ototoxicity of cisplatin: a clinical study. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1990; 44: 415-21.
5. Gendeh BS i wsp. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the risk of ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 551-8.
6. Brien JA. Ototoxicity associated with salicylates. A brief review. *Drug Saf* 1993; 9: 143-8.
7. Rodman DP i wsp. Extended dosage intervals for aminoglycosides. *Am J Hosp Farm* 1994; 51: 2016-21.
8. Barklay ML i wsp. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 89-98.
9. Weatherly RA i wsp. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991; 101: 917-24.
10. Morales Angulo C i wsp. Non-syndromic familial hearing impairment transmitted by mitochondrial inheritance. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 93-9.
11. Song BB i wsp. Protection from gentamicin ototoxicity by iron chelators in guinea pig in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 228: 369- 77.
12. Schacht J. Antioxidant therapy attenuates aminoglycoside-induced hearing loss. *Ann NY Acad Sci* 1999; 884: 125-30.
13. Lautermann J i wsp. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hear Res* 1995; 86: 15-24.
14. Xuan W, Dong M. Effects of compound injection of *Pyrola rotundifolia* L and *Astragalus membranaceus* Bge on experimental guinea pigs gentamicin ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 374-80.
15. Sha SH, Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab Invest* 1999; 79: 807-13.
16. Suzuki M i wsp. Effect of transgenic GDNF expression on gentamicin-induced cochlear and vestibular toxicity. *Gene Ther* 2000; 7: 1046-54.
17. Jacobs C i wsp. The use of probenecid as a chemoprotector against cisplatin nephrotoxicity. *Cancer* 1991; 67: 1518-24.
18. Rubin JS i wsp. Audiological findings in a phase I protocol investigating the effect of WR 2721, high-dose cisplatin and radiation therapy in patients with locally advanced cervical carcinoma. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 744- 7.
19. Gandara DR i wsp. Randomized placebo-controlled multicenter evaluation of diethyldithiocarbamate for chemoprotection against cisplatin-induced toxicities. *J Clin Oncol* 1995; 13: 490-6.
20. Grau JJ i wsp. Calcium supplementation and ototoxicity in patients receiving cisplatin. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 233-5.
21. Fukaya H, Kanno H. Experimental studies of the protective effect of ginkgo biloba extract (GBE) on cisplatin-induced toxicity in rats. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1999; 102: 907-17.
22. Park KR. The utility of acoustic reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear* 1996; 17: 107-15.
23. 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.
24. Kastanioudakis I i wsp. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 713-8.
25. MacAndie CM, O'Reilly BF. Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. *Clin Otolaryngol* 1999; 24: 220-2.