



ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

# Ототоксичность антибиотиков: как снизить риски

С.В. Лиленко

Адрес для переписки: Сергей Васильевич Лиленко, lilenko@mail.ru

*В реальной клинической практике нередко случаи развития ототоксикоза, связанного с применением аминогликозидных антибиотиков. Приведены данные собственных клинических наблюдений, свидетельствующие о том, что методика компьютерной электронистагмографии позволяет выявить объективные признаки вестибулярной дисфункции. Для профилактики и лечения кохлеовестибулярных нарушений на фоне приема аминогликозидов эффективно применение нейротропных комплексов (Мильгамма и Мильгамма композитум).*

**Ключевые слова:** ототоксичность, аминогликозидные антибиотики, компьютерная электроокулография, комплекс нейротропных витаминов

**П**од ототоксичностью понимают способность медикаментозных средств и химических веществ вызывать функциональные нарушения и клеточную дегенерацию структур внутреннего уха, особенно рецепторных элементов и нейронов слуховой и вестибулярной порций VIII черепного нерва [1]. Термин 'otic toxicity' был предложен спустя два года после начала применения в клинической практике стрептомицина – первого из группы антибиотических веществ, образуемых лучистым грибом *Streptomyces globisporus* [2]. При избирательном поражении органа слуха говорят о кохлеотоксичности, при жалобах пациента на расстройство равновесия – о вестибулотоксичности [3]. В таблице приведен далеко не полный перечень лекарственных

препаратов, одним из побочных эффектов которых является головокружение и/или неустойчивость. Представители указанных классов могут обладать потенциально вестибулотоксическим действием. Большинство из них способны (при длительном применении и в высоких дозах) нарушать функционирование, в первую очередь, центрального отдела вестибулярной системы [4, 5].

Неоспоримым можно считать развитие ототоксического эффекта по отношению к рецепторам улитки и/или вестибулярного аппарата только у медикаментов, токсическое действие которых подтверждено в ходе экспериментов на лабораторных животных либо результатами патогистологических исследований [6] – это антибиотики (группа стрептомицина,

аминогликозиды), «петлевые» диуретики, цитостатики, салицилаты, производные хирина.

Рассмотрим два способа введения антибиотиков – парентеральный и транстимпанальный.

При парентеральном способе введения антибиотики достигают рецепторных элементов внутреннего уха, свободно проникая через гематоэнцефалический барьер. Как показывают наблюдения из общехирургической практики, местное применение неомидина при лечении ожогов и промывании ран сопровождалось развитием сенсоневральной тугоухости, которая в ряде случаев продолжала усугубляться и после отмены препарата. Ототоксичность неомидина, в отличие от других препаратов, иногда проявляется даже при пероральном применении или введении в полость абсцессов [7].

Транстимпанальный путь предполагает попадание лекарственного препарата в барабанную полость. Это происходит через вторичную барабанную мембрану, прикрывающую окно улитки, или через преформированную вследствие какого-либо патологического процесса (холестеатома, травма) перилимфатическую фистулу.

Таков механизм ототоксического эффекта при назначении местных средств (ушных капель, кремов, мазей), содержащих аминогликозидные антибиотики. Это возможно при лечении перфоратив-



ных средних отитов – как острых, так и хронических [8]. Опасность проникновения ототоксического агента в отделы внутреннего уха возрастает при неоправданно широком назначении антибиотика пациентам, перенесшим радикальную операцию на среднем ухе по поводу отосклероза (фенестрация лабиринта) или хронического гнойного среднего отита, особенно осложненного ограниченными лабиринтитом (общеполостной операцией с пластикой фистулы лабиринта).

Независимо от способа проникновения лекарств во внутреннее ухо доказано наличие нескольких патологических механизмов ототоксикоза [4]. Главным при этом является дегенерация волосковых клеток в области крист ампул полукружных каналов, макул мешочков преддверия неслуховой части ушного лабиринта и кортиева органа. Важную роль в возникновении слуховых расстройств играет атрофия сосудистой полоски улитки. Доказано, что неомицин также снижает продукцию ацетилхолина во внутреннем ухе [7].

Ототоксичность аминогликозидов возрастает при длительном применении и повышении их концентрации в сыворотке крови. Поскольку эти антибиотики выводятся с мочой, из-за нарушения функции почек повышается уровень аминогликозида в сыворотке крови. С одной стороны, это приводит к риску появления вестибулотоксического (неомицин или канамицин) или кохлеотоксического (гентамицин либо амикацин) эффекта, с другой – возрастает вероятность нефротоксического эффекта аминогликозидов.

В последнее время врачи достаточно часто назначают гентамицин. В связи с этим имеет смысл остановиться детальнее на особенностях ототоксического эффекта гентамицина.

При применении этого препарата у пациентов с предшествующим нарушением слуха, например, наиболее вероятным становится не усугубление тугоухости, а развитие вестибулярных расстройств.

Подобные наблюдения были отмечены при обследовании 45 пациентов, получавших этот аминогликозидный антибиотик [9].

При лечении аминогликозидами в 77% случаев от общего числа наблюдений (104 пациента в возрасте от 1,5 до 75 лет со слуховыми расстройствами, связанными с применением антибиотиков) преобладает «отсроченная» тугоухость [7]. При этом шум в ушах и двустороннее снижение слуха развиваются спустя какое-то время после окончания антибиотикотерапии (дни, недели и даже месяцы).

По результатам аудиовестибулометрического обследования [10] показано, что даже через год после отмены гентамицина выявлены признаки стабильно сохраняющейся вестибулярной дисфункции. Все обследованные пациенты (n = 33) жаловались на нарушения равновесия: 32 человека испытывали осциллопию, 23 пациентов беспокоил шум в ушах. Эти проявления ототоксичности развились через 1–3 недели после начала антибиотикотерапии, независимо от дозировок гентамицина.

Применение в клинической практике гентамицина способно приводить к развитию необратимых проявлений вестибулотоксикоза. Так, в работе J.E. Saunders (2005) описаны четыре случая, в которых у пациентов на фоне внутривенной терапии гентамицином развились резко выраженные явления неустойчивости. При этом нарушений слуха и головокружений не было. Для гентамициновой вестибулотоксичности характерно двустороннее симметричное снижение функционирования вестибулярных аппаратов. Это было подтверждено при электронистагмографии у всех 4 пациентов, получавших внутривенные инъекции этого аминогликозидного антибиотика [11].

B.S. Genden и соавт. (1993) показали, что у 10 пациентов, прошедших четыре последовательных курса гентамицина по поводу хронической почечной недостаточности, осложненной повторными эпизодами перитонита, были отмечены явления

Таблица. Лекарственные препараты с вестибуло- и/или кохлеотоксическим побочным эффектом

Классы препаратов	Примеры
Антибиотики	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дигидрострептомицин</li> <li>■ Амикацин</li> <li>■ Гентамицин</li> <li>■ Неомицин</li> <li>■ Тобрамицин</li> </ul>
«Петлевые» диуретики	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Фуросемид</li> <li>■ Этакриновая кислота</li> <li>■ Буметанид</li> <li>■ Пиретанид</li> </ul>
НПВС	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Аспирин</li> <li>■ Индометацин</li> </ul>
Антиконвульсанты	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Карбамазепин</li> </ul>
Антидепрессанты	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Амитриптилин</li> </ul>
Антиаритмические средства	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Хинидин</li> </ul>
Цитостатики	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Карбоплатин</li> <li>■ Цисплатин</li> <li>■ Метотрексат</li> <li>■ Винбластин</li> </ul>
Миорелаксанты	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Циклобензаприн</li> </ul>
Транквилизаторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Мепробамат</li> <li>■ Хлордиазепоксид</li> </ul>

вестибулотоксичности. Во время третьего и четвертого курсов интраперитонеального введения этого аминогликозидного антибиотика пациенты испытывали нарушение динамического равновесия и осциллопию. Отсутствие подобных жалоб в ходе первого и второго курсов лечения с применением гентамицина свидетельствует о кумуляции препарата во внутреннем ухе и объясняет его отсроченный токсический эффект в отношении вестибулярных аппаратов [12].

Результатом токсического влияния на сенсорно-эпителиальные элементы неслуховой части ушного лабиринта (или обоих лабиринтов) являются жалобы на нарушение статического и динамического равновесия. Поскольку при парентеральном применении аминогликозидных антибиотиков наступает симметричное угнетение функции обоих вестибулярных аппаратов, вращательное головокружение и сопровождающий его монолатеральный горизонтальный спонтанный нистагм считаются редким проявлением ототоксикоза [13].



Напротив, характерными следует считать жалобы пациента на ощущение неуверенности в положении стоя и шаткости при ходьбе. Тем, кто перенес интоксикацию аминокликозидами, трудно сохранять равновесие и выполнять координированные движения после длительного состояния покоя, например, при вставании с постели. У таких пациентов нарушения пространственной ориентации усиливаются при ограничении зрительной поддержки, в частности при плохом зрении или в условиях пониженной освещенности [14].

Еще один характерный признак нарушения вестибулярной функции при ототоксикозе – осциллопсия. Это неприятное ощущение пациенты определяют как чувство маятникообразного раскачивания окружающей обстановки (обычно в вертикальной плоскости), похожее на то, что испытывает здоровый индивидуум при езде по неровной (бугристой) местности. Однако при ототоксикозе это беспокоит пациентов во время обычной ходьбы по ровной поверхности, особенно при разглядывании перемещающихся многочисленных объектов (например, в зале ожидания терминала аэропорта). Возникновение осциллопии можно объяснить несоответствием ответов от пораженных рецепторов неслуховой части ушного лабиринта и изменяющейся позиции глаз и, следовательно, невозможностью стабилизировать изображение на сетчатке

при движениях головой во время ходьбы [3, 15].

Перечислим аминокликозидные антибиотики, входящие в состав средств, успешно применяемых при лечении пациентов с наружными отитами. Неомицин содержится в ушных каплях Полидекса, Анауран, Дексона и мазях/кремах Банеоцин, Синалар Н, Пимафукорт. Гентамицин входит в состав глазных и ушных капель Гаразон и кремов/мазей Тридерм, Белогент. Тобрамицин содержится в каплях Софрадекс. Учитывая возможное ототоксическое влияние аминокликозидных антибиотиков, напомним, что такие лекарственные формы (ушные капли, мази, кремы) не должны применяться при перфорациях барабанной перепонки, а также для лечения пациентов, перенесших радикальную операцию на среднем ухе.

Приведем пример интоксикации вестибулярных рецепторов левого уха после двухнедельного использования ушных капель, содержащих тобрамицин (препарат Софрадекс) и гентамицин (препарат Гаразон). Пациентку обследовали через 3,5 месяца от начала почти постоянных ощущений неустойчивости при ходьбе и головокружений. Эти нарушения равновесия стали беспокоить пациентку после применения указанных капель по поводу возобновления выделений из левого уха. Очередное обострение хронического воспалительного процесса в среднем ухе

и последующая некорректная местная терапия, предпринятая пациенткой без согласования с врачом, не привели к заметному снижению слуха. Результат теста на наличие горизонтального спонтанного нистагма приведен на рисунке 1.

При компьютерной электронистагмографии выявлен регулярный спонтанный нистагм «угнетения» функционирования вестибулярного аппарата соответствующего ушного лабиринта. Это связано, по-видимому, с вестибулотоксическим эффектом аминокликозидных антибиотиков, содержащихся в ушных каплях.

Несомненно, более опасным может стать токсическое влияние аминокликозидов при их парентеральном введении. Перечислим основные антибиотики данной группы, применяемые в терапевтической, хирургической, урологической и гинекологической практике. Это неомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин.

Приведем пример ототоксического действия канамицина, примененного в виде внутримышечных инъекций у молодого пациента после аппендэктомии. Пациент, который жаловался на двустороннее сильно выраженное стабильное снижение слуха на оба уха, а также нарушения равновесия при ходьбе и быстрых движениях головы, обследован в отдаленном периоде после успешно выполненной полостной операции. При компьютерной электронистагмографии зарегистрирован регулярный правонаправленный спонтанный нистагм. С помощью специальных оригинальных компьютерных программ [16] дана количественная оценка нистагменной реакции (на рисунке 2 оранжевыми квадратиками обозначены начало и конец каждого медленного и быстрого компонентов нистагма). Поскольку эта нистагменная реакция отмечена при устранении зрительной фиксации (взор прямо со светонепроницаемой маской), имеет место периферическая вестибулярная дисфункция, связанная с дегенеративными процессами вестибулярных аппаратов.

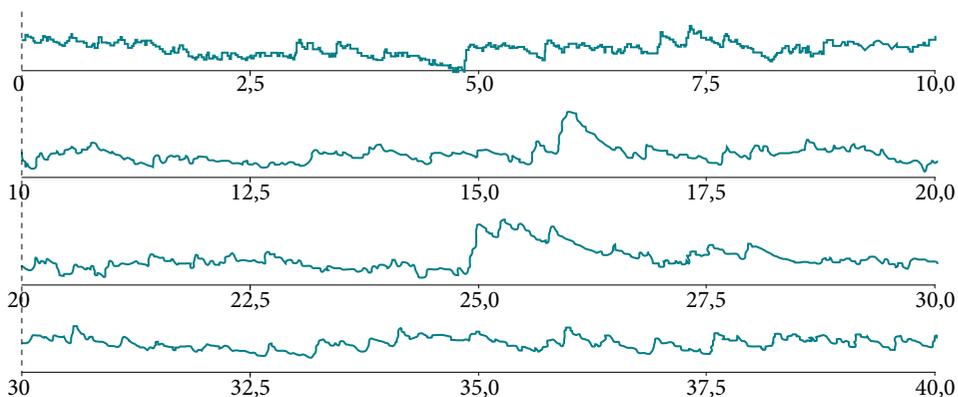


Рис. 1. Правонаправленный спонтанный нистагм (глаза закрыты, взор направо) у пациентки С., 42 года. Диагноз – «Затянувшаяся вестибулопатия токсического генеза. Хронический мезотимпанит слева»



В обоих приведенных наблюдениях верифицировать жалобы пациентов на расстройство равновесия и выявить объективные признаки вестибулярной дисфункции удалось только благодаря методике компьютерной электронистагмографии.

В случае развития ототоксикоза, связанного с применением аминогликозидных антибиотиков, следует соблюдать определенные принципы терапии. Во-первых, необходимо срочно отменить прием медикамента, то есть устранить причину заболевания. Во-вторых, можно назначить комплекс лекарственных средств, обладающих нейропротективным и сосудорасширяющим эффектом, что позволит ослабить или ликвидировать возникшие кохлеовестибулярные расстройства. Чтобы улучшить сосудистую микроциркуляцию во внутреннем ухе, применяют один из вазодилататоров (ксантинола никотинат, пентоксифиллин, винпоцетин или бетагистин дигидрохлорид). Для усиления нейропротективного эффекта во внутреннем ухе желателно назначить один из следующих медикаментов: экстракт *Ginkgo biloba* (EGb 761), пирацетам, циннаризин, флунаризин или комбинированный препарат «пирацетам + циннаризин» (Фезам).

Улучшение проведения импульсов в межнейрональных синапсах имеет большое значение в лечении пациентов, страдающих ототоксикозом, связанным с применением антибиотиков. С этой целью рекомендуется назначать комбинацию антихолинэстеразных препаратов (неостигмина метилсульфат или амбенония хлорид) и нейротропных комплексов (Мильгамма → Мильгамма композитум).

При остро развившемся ототоксикозе, связанном с применением антибиотиков, необходимо парентеральное введение указанных лекарственных средств [17]. В данном случае предпочтение следует отдать комбинации пентоксифиллина, флунаризина и Мильгаммы. Применяв изложенную тактику медикаментозной терапии анти-

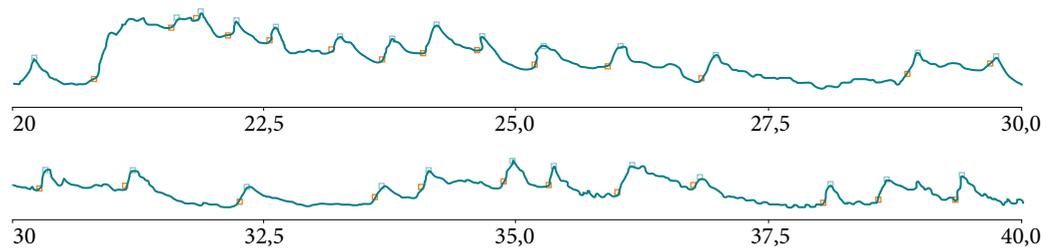


Рис. 2. Автоматизированная обработка горизонтального спонтанного нистагма у пациента И., 25 лет. Диагноз – «Хронический ототоксикоз с явлениями двусторонней хронической сенсоневральной тугоухости, IV степени»

биотикового ототоксикоза, можно добиться улучшения функционирования пострадавшего нейротропного эпителия ушного лабиринта.

Если назначение аминогликозидных антибиотиков жизненно необходимо, параллельно с ними следует проводить курс лечения нейротропными витаминами для предупреждения возможного ототоксического эффекта антибиотикотерапии.

Остановимся подробнее на химическом составе, механизмах действия и клиническом аспекте применения Мильгаммы и Мильгаммы композитум (препаратов немецкой фармацевтической компании *Wörwag Pharma*).

В 1 ампуле (2 мл) Мильгаммы содержится 100 мг тиамина, 100 мг пиридоксина и 1000 мкг цианкобаламина. Поскольку Мильгамма вводится внутримышечно, в раствор добавлено 20 мг лидокаина.

Комплекс нейротропных витаминов входит в состав Мильгаммы композитум – препарата, который назначают энтерально: в 1 драже содержится 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксина.

Нейрометаболизм сенсорно-эпителиальных элементов внутреннего уха, поврежденных в результате ототоксикоза, связанного с применением антибиотиков, улучшается на фоне применения комплекса нейротропных витаминов благодаря их многофакторному действию. Тиамин/бенфотиамин (витамин В<sub>1</sub>) усиливает действие эндогенного ацетилхолина. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) нормализует обмен гистамина. Цианкобаламин (витамин В<sub>12</sub>) участвует в синтезе миелиновой оболочки нервов.

Для достижения максимально полезного эффекта комплекс нейротропных витаминов назначают по следующей схеме: внутримышечные инъекции Мильгаммы (по 2 мл 1 раз в день в течение 10 дней), затем пероральный прием Мильгаммы композитум (по 1 драже 3 раза в день на протяжении 4–6 недель).

В комплексной терапии и профилактике ототоксикоза, связанного с применением антибиотиков, Мильгамма и Мильгамма композитум ослабляют и предотвращают вестибулосенсорные реакции, уменьшают интенсивность шума в ушах и способствуют улучшению разборчивости речи и сохранению слуха.

С профилактической точки зрения клиницистам необходимо учитывать наличие факторов риска развития кохлеовестибулярных нарушений при применении аминогликозидных антибиотиков. К таким факторам риска относятся:

- одновременное назначение нескольких ототоксических медикаментов;
- высокие дозы антибиотика;
- курс лечения, превышающий 14 дней;
- повторные курсы антибиотикотерапии;
- почечная недостаточность.

Ототоксичность потенцируется при назначении двух медикаментов, способных оказать такое действие (даже при минимально допустимых дозировках). Классический пример такого синергизма – сочетание аминогликозидного антибиотика и «петлевого» диуретика (обычно



гентамицин и фуросемид). В связи с этим сформулированы противопоказания к плановому назначению аминогликозидов:

- 1) воспалительные или травматические перфорации барабанной перепонки;
- 2) жалобы на ушной шум и тугоухость, подтвержденные аудиометрически;
- 3) жалобы на нарушения равновесия и вестибулярная дисфункция, подтвержденные вестибулометрически;
- 4) заболевания почек и печени;

5) детский возраст и возраст старше 50 лет.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы. Компьютерная электроокулография имеет решающее значение в распознавании периферического уровня поражения вестибулярной системы при ототоксикозе, связанном с применением аминогликозидных антибиотиков.

Обнаружение спонтанного нистагма нистагмографическим способом характеризует декомпенсированное состояние вестибулярной

функции при антибиотиковом ототоксикозе и требует срочного назначения соответствующей комбинированной медикаментозной терапии.

Применение препаратов, содержащих комплекс нейротропных витаминов (Мильгамма и Мильгамма композитум), способствует усилению лечебного эффекта при развившемся антибиотиковом ототоксикозе и обеспечивает профилактику кохлеовестибулярных расстройств в случае вынужденного назначения аминогликозидов. ❁

## Литература

1. Hawkins J.E. Drug ototoxicity // Handbook of sensory physiology / Ed. by W.D. Keidel, W.D. Neff. Berlin: Springer-Verlag, 1976. Vol. 5. P. 707–748.
2. Fowler E.P. Jr., Seligman E. Otic complications of streptomycin therapy // JAMA. 1947. Vol. 133. № 2. P. 87–91.
3. Wright A., Forge A., Kotecha B. Ototoxicity // Scott-Brown's Otolaryngology / Ed. by A.G. Kerr. 6<sup>th</sup> edition. Vol. 3. Ch. 20. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. P. 1–36.
4. Huang T.C., Roland J.T. Jr. Medications for treating vertigo // Vertigo and disequilibrium. A practical guide to diagnosis and management / Ed. by P.C. Weber. New York: Thieme, 2008.
5. Brandt T., Dieterich M., Strupp M. Vertigo and dizziness. Common complaints. London: Springer-Verlag, 2009.
6. Griffin J.P. Drug-induced ototoxicity // Br. J. Audiol. 1988. Vol. 22. № 3. P. 195–210.
7. Плужников М.С. Клиника и некоторые черты патогенеза кохлеарного неврита антибиотикового происхождения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Л., 1972. 32 с.
8. Rohn G.N., Meyerhoff W.I., Wright C.G. Ototoxicity of topical agents // Otolaryngol. Clin. North Am. 1993. Vol. 26. № 5. P. 747–758.
9. Tjernstrom O., Banck G., Belfrage S. et al. The ototoxicity of gentamicin // Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1973. Suppl. 241. P. 73–78.
10. Black F.O., Pesznecker S., Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity // Otol. Neurotol. 2004. Vol. 25. № 4. P. 559–569.
11. Saunders J.E. Vestibulotoxicity: a risk of home aminoglycoside therapy // J. Okla. State Med. Assoc. 2005. Vol. 98. № 12. P. 596–600.
12. Genden B.S., Said H., Gibb A.G. et al. Gentamicin ototoxicity in continuous ambulatory peritoneal dialysis // J. Laryngol. Otol. 1993. Vol. 107. № 8. P. 681–685.
13. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика. СПб.: РИА-МИА, 2005. 128 с.
14. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение: руководство / пер. с англ. Е.В. Гузь; под ред. В.А. Парфенова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 216 с.
15. Рудге П. Центральные причины головокружения / под ред. М.Р. Дикс, Дж. Д. Худа; пер. с англ. Б.Н. Безденежных. М.: Медицина, 1987. С. 313–337.
16. Левашов М.М., Бахилина И.М., Лиленко С.В. и др. Количественная оценка нистагменных реакций с помощью ЭВМ // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции «Теоретические и практические проблемы современной вестибулологии». СПб., 1996. С. 74–75.
17. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Андреева О.С. и др. Диагностика и лечение острых отогенных расстройств равновесия. Пособие для врачей. СПб.: МАПО, 2009. 50 с.

## Antibiotics ototoxicity: how to decrease risks

S.V. Lilenko

Federal State Budgetary Institution 'St Petersburg Research Institute of Otorhinolaryngology and Speech' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Sergey Vasilyevich Lilenko, lilenko@mail.ru

Cases of aminoglycoside antibiotics ototoxicity are common in 'real-life' clinical practice settings. The author presents the results of his clinical observations on the role of computerised electronystagmography in diagnosis of vestibular dysfunction. Several studies demonstrated efficacy of neurotropic vitamins complexes in the prevention and treatment of cochleovestibular disorders associated with aminoglycosides.

**Key words:** ototoxicity, aminoglycoside antibiotics, computerised electrooculography, neurotropic vitamins complexes