

Г. Г. Максименя, А. Ч. Буцель

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ОТОТОКСИЧНОСТЬ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Слух человеку помогает, предостерегая его об опасности, служит для приема информации и для овладения знаниями, может вызывать очень сильные эмоции. Медикаментозное поражение внутреннего уха происходит во время лечения других заболеваний. Основная причина – неправильно подобранные препараты или несоблюдение пациентами рекомендуемой дозировки и кратности приема.

В данном сообщении дано определение понятия «ятрогенная ототоксичность», описаны механизмы ее возникновения у некоторых групп лекарственных препаратов. Также предложены меры профилактики ототоксического действия препаратов, вызывающих необратимые изменения слуха вплоть до глухоты или приводящих к временному снижению слуха и снижению слуха при местном применении, особенно при наличии перфорации барабанной перепонки.

Специфического лечения медикаментозной ятрогенной ототоксичности не существует. В сообщении перечислены препараты, которые обладают ототоксичностью, а также дана клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, используемых для улучшения слуха при сенсоневральной тугоухости.

Сообщение доказывает, что значительная ототоксичность отдельных групп лекарственных средств во многих случаях ограничивает или полностью исключают их назначение пациентам, а также требует строгого медицинского контроля, своевременного выявления и учета.

Ключевые слова: *нежелательные эффекты, лекарственные препараты, ятрогенная ототоксичность, кохлеовестибулярные симптомы, антибиотики, аминогликозиды, цисплатиновая ототоксичность, митохондриальные нарушения, сенсоневральная тугоухость (СНТ), слухопротезирование.*

G. G. Maksimenya, A. Ch. Buzel

DRUG OTOTOXICITY, DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

Hearing helps a person by warning him of danger, serves to receive information and to acquire knowledge, and can cause very strong emotions. Drug damage to the inner ear occurs during the treatment of other diseases. The main reason is incorrectly selected drugs or non-compliance by patients with the recommended dosage and frequency of administration.

This review defines the concept of “iatrogenic ototoxicity”, describes the mechanisms of its occurrence in some groups of drugs. Also, measures have been proposed to prevent the ototoxic effect of drugs that cause irreversible hearing changes up to deafness or lead to temporary hearing loss and hearing loss when applied topically, especially in the presence of perforation of the tympanic membrane.

There is no specific treatment for drug-induced iatrogenic ototoxicity. The report lists drugs that have ototoxicity, as well as clinical and pharmacological characteristics of drugs used to improve hearing in sensorineural hearing loss.

The review proves that the significant ototoxicity of certain groups of drugs in many cases limits or completely excludes their prescription to patients, and also requires strict medical control, timely detection and accounting.

Key words: *adverse effects, drugs, iatrogenic ototoxicity, cochleovestibular symptoms, antibiotics, aminoglycosides, cisplatin ototoxicity, mitochondrial disorders, sensorineural hearing loss (SHL), hearing aids.*

Слух позволяет нам воспринимать окружающие нас звуки и посредством этих акустических ощущений взаимодействовать с окружающей средой. Это способ передачи информации, при помощи которого мы чаще всего общаемся с другими людьми, выражаем свои мысли, познаем окружающий мир и поддерживаем социальные связи в течение всей жизни. Более, чем у 1,5 миллиарда человек в мире в течение жизни возникает некоторое снижение слуховой чувствительности, и гораздо больше людей подвергаются риску потери слуха в результате воздействия предотвратимых факторов.

ВОЗ формулирует нежелательные эффекты лекарственных средств (НЭЛС) как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций. Частота распространения НЭЛС колеблется от 6 до 30 %, а частота госпитализации составляет от 3 до 7 % от общего количества пациентов. Среди стационарных больных НЭЛС выявляются с частотой от 10 до 20 %. Около 15 % от общего числа представлено тяжелыми формами, летальными исходами, НЭЛС достигает 1 %.

Оценка частоты проявления НЭЛС следующая: очень часто = 1/10; часто: более 1/100; менее 1/10; нечасто: более 1/1000, менее 1/100; редко: более 1/10000, менее 1/1000; очень редко: менее 1/10000, включая отдельные сообщения;

Медикаментозное поражение внутреннего уха происходит во время лечения других заболеваний. Основная причина – неправильно подобранные препараты или несоблюдение пациентами рекомендуемой дозировки и кратности их приема. К факторам риска относятся ранний (до 2,5–3 лет) и пожилой (старше 60 лет) возраст, беременность, сопутствующие заболевания внутреннего уха (инфекционные,

генетические и другие), острая или хроническая почечная недостаточность, предшествующее использование ототоксичных препаратов.

Ятрогенная ототоксичность – это поражение органа слуха, обусловленное токсическим воздействием фармакологических препаратов.

Классификация тяжести проявления ототоксичности

По версии, разработанной в 1988–1999 гг. CTC-NCI (Version 2.0), ототоксичность рассматривается как самостоятельный вид токсичности, затрагивающий наружное, среднее и/или внутреннее ухо. Выделяют 4 степени токсического поражения внутреннего уха. От выраженности нарушения кохлеарных и вестибулярных функций различают пять степеней тяжести ятрогенной ототоксичности:

0 степень. Нарушение слуха и другие кохлеовестибулярные симптомы отсутствуют.

I степень. Ухудшение слуха (тугоухость) определяется только при помощи аудиометрии.

II степень. Выявляется ощутимое нарушение слуха или возникновение шума, которое не требует лечения или слухопротезирования.

III степень. Определяется резкое снижение слуха или выраженный шум, которые требуют проведения специфических терапевтических мероприятий или использования слуховых аппаратов, кохлеарных имплантатов.

IV степень. Наблюдается тяжелое поражение звуковоспринимающего аппарата либо развитие глухоты, не поддающейся лечению или слуховой коррекции.

Диагностика сенсоневральной тугоухости

Определение ятрогенной ототоксичности обычно не представляет трудностей. Основным диагностическим критерий – взаимосвязь возникновения клинической симптоматики с приемом лекарственных средств, поэтому сбор анамнеза и жалоб пациента – важный этап в диагностике сенсоневральной тугоухости (СНТ).

Современный подход к диагностике поражений органа слуха диктует необходимость проведения многопланового обследования пациентов, включающего исследование функции звукопроводящей и звуковоспринимающей систем, вестибулярного аппарата, изучение показателей свертывающей системы крови и функции печени, оценку состояния сердечно-сосудистой системы, выделительной и эндокринной систем, что дает возможность установить причину заболевания и выработать эффективную лечебную тактику. В алгоритм обследования пациентов включается проведение акустических проб, запись тональной пороговой аудиометрии в широком диапазоне частот, что позволяет уточнить вид тугоухости. Кроме названного. в план обследования необходимо включить выполнение импедансометрии, а также исследование функции вестибулярного аппарата, компьютерную томографию, МРТ, РЭГ, что позволяет диагностировать арахноидит мостомозжечкового угла, установить нарушение гемодинамики в системе артерий, питающих лабиринт, исключить невриному восьмой пары черепных нервов, как причину кохлеовестибулярных нарушений.

Клинические проявления острой сенсоневральной тугоухости, вследствие ототоксичного действия лекарственных средств.

1. Субъективный шум в одном или в обоих ушах, в голове. Это самый ранний симптом и обусловлен дегенеративными процессами и сосудистыми нарушениями во внутреннем ухе. Характер шума может быть разноплановый, но чаще высокочастотный (звон, писк). Шум может быть постоянный, периодический или пульсирующий.

2. Снижение слуха. Вследствие преимущественного нарушения восприятия слуха на высоких частотах, выше чем 4000 Гц, исследование разговорной речью может не показать нарушение слуха в речевом диапазоне частот, особенно на ранних этапах заболевания. Достоверные нарушения слуха можно определить, выполняя аудиометрию в широком диапазоне частот.

3. Системное головокружение, нарушение статики и координации, тошнота, рвота, как следствие нарушения вестибулярного аппарата при острой СНТ.

По существующей классификации СНТ, выделяют внезапную тугоухость, когда с нача-

ла заболевания прошло не более 12 часов; острую – 1 месяца; хроническую – более 1 месяца.

По степени потери слуха тугоухость делится на:

I степень – восприятие звуков речевого диапазона от 26 до 40 дБ;

II степень – восприятие звуков речевого диапазона от 41 до 55 дБ;

III степень – восприятие звуков речевого диапазона от 56 до 70 дБ;

IV степень – восприятие звуков речевого диапазона от 71 до 90 дБ;

Впервые лекарственная ототоксичность была выявлена у пациентов при лечении препаратами мышьяка, хинина, хлорохина, салицилатами [10–12, 17]. Оценка проводимой фармакотерапии различных заболеваний сегодня позволяет утверждать, что ототоксическими свойствами обладают более 500 лекарственных препаратов различных фармакологических групп.

Список ототоксичных лекарственных препаратов:

Антибактериальные лекарственные препараты:

1. Антибиотики.

Аминогликозидная группа: амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин (наибольшая выраженность ототоксичности), нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин.

Макролидная группа: эритромицин, азитромицин (в редких случаях был указан причиной обратимой и необратимой потери слуха).

Тетрациклиновая группа: миноциклин.

Антибиотики других групп: амфениколы (хлорамфеникол), гликопептиды ванкомицин (может вызвать снижение слуха, особенно на фоне почечной недостаточности, аминогликозидные антибиотики усиливают его ототоксическое действие во много раз), полимиксины (полимиксин В).

2. Сульфаниламидные препараты: ко-тримоксазол.

3. Нитроимидазолы: метронидазол.

4. Противотуберкулезное средство: каприомицин.

5. Противогрибковый препарат: амфотерицин В.

6. Противомаларийные средства: производные хинина – хинидин, мекабрин, гидроксихло-

рохин (плаквенил), мефлохин, хлорохин (хингамин, делагил).

Онкопрепараты:

1. Производные платины: цисплатин (одно из самых ототоксических лекарственных средств, в комбинации с гентамицином приводит к полной глухоте), карбоплатин, оксалиплатин.

2. Лекарственные средства растительного происхождения: винкристин, винбластин.

3. Цитотоксические антиметаболиты: метотрексат, блеомицин.

4. Алкилирующие средства: хлорметин (мелхлоретамин, мустарген).

Диуретики:

Буметамид, хлорталидон, этакриновая кислота, фуросемид.

Другие группы ототоксичных препаратов:

- средство, способствующее выведению железа из организма: дефероксамин;

- ингибитор синтеза пролактина: бромокриптин;

- средство, применяемое для медикаментозного аборта (экстренная контрацепция): мизопроустол;

- ототоксичные вещества: ртуть, свинец, толуол, дигидроксилон.

Препараты, вызывающие, одновременно поражение вестибулярного и звуковоспринимающего аппарата:

1. Диуретики:

- петлевые диуретики: фуросемид и этакриновая кислота;

- тиазидные диуретики: гидрохлортиазид, метилхлортиазид.

2. Кардиологические препараты:

- бета-адреноблокаторы – метопролол, пропранолол;

- ингибиторы АПФ – каптоприл, эналаприл;

- блокаторы кальциевых каналов – нифедипин;
- антиаритмики: флюкаинид, лидокаин, прокаинамид, хинидин.

3. Психитропные (нейролептики, транквилизаторы и антидепрессанты):

амитриптилин, бупропион, иклофензин, далпразолам, триазолам, лоразепам, хлордиазепоксид, диазепам, флюазепем, мидазолам, оксазепам, прозепам, квазепам, темазепам, мелитрацен, молиндон, пароксетин, фенилзин, тразодон, зимелдин.

4. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): салицилаты (ацетилсалициловая

кислота, салицилат натрия), производные пиразолона (фенилбутазон, метамизол), производное индолуксусной кислоты (индометацин).

5. Другие лекарственные средства:

карбамазепин, доксепин, десипримин, флюоксетин, имипрамин, а также такие лекарственные препараты, как преднизолон и прокаин (новокаин).

Наиболее выраженным ототоксичным действием, приводящее к необратимому снижению слуха вплоть до глухоты, обладают:

Аминогликозиды, среди них по убыванию степени ототоксичности: неомицин и канамицин (еще лет 10 назад рекомендованы для использования только в ветеринарии), амикацин, гентамицин и тобрамицин, редко дает ототоксичный эффект нетилмицин. Были случаи полной необратимой глухоты у новорожденных детей после одной инъекции гентамицина

Сочетание аминогликозидов с эритромицином, олеандомицином и терфенадином (противоаллергический препарат).

В сочетании с аминогликозидными антибиотиками высокий ототоксический эффект у фуросемида и этакриновой кислоты.

Полимиксины (В, Е, М) нарушают нервно-мышечную передачу, вызывая глухоту.

Флоримицин (противотуберкулезный препарат) значительно ототоксичен при длительном применении.

Гликопептиды (ванкоцин, тейкомицин) нарушают восприятие звуков преимущественно на высоких частотах, чаще у взрослых и старших детей, реже у детей младшего возраста.

Ристомицин может давать необратимое поражение слухового нерва.

Лекарственные средства, которые обладают более «мягкой» ототоксичностью, снижение слуха носит обратимый характер:

- нестероидные противовоспалительные (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин). Они тормозят синтез простагландинов, тем самым нарушая кровоток в сосудах внутреннего уха;

- алкалоиды хинного дерева: хинин и хинидин, также могут вызывать нарушение кровоснабжения внутреннего уха;

- контрацептивы (овидон, нон-овлон и др.), предположительно могут провоцировать тромбообразование в микрососудах внутреннего уха;

фурадонин чаще других нитрофуранов (фуразолидон, фуразидин, эрсефурил) дает нейро-

токсический эффект, который может проявляться и снижением слуха.

Снижение слуха при местном применении лекарственных средств, особенно при наличии перфорации барабанной перепонки:

- местные анестетики (прокаин);
- антисептики (бензалкония хлорид, хлоргексидин, фурациллин), полимиксин В, хлорамфеникол, эритромицин, тетрациклины;
- описано ототоксическое действие пшеничного крахмала и некоторых растворителей.

Патогенез отогенной интоксикации лекарственных средств

Причиной медикаментозного поражения внутреннего уха, более чем у 60 % пациентов с отогенной ототоксичностью, являются антибиотики из группы аминогликозидов. Среди них у 5–12 % пациентов наблюдается необратимое снижение слуха, у 2–5 % – возникает глухота. Аминогликозиды являются самыми ототоксичными среди всех лекарственных препаратов. Наиболее токсичны: стрептомицин, тобрамицин, гентамицин и амикацин. Канамицин и амикацин близки к неомицину по кохлеотоксичному воздействию и способны вызывать глубокую, постоянную потерю слуха при сохранении равновесия. Гентамицин и тобрамицин обладают вестибулярной и кохлеарной токсичностью, вызывая нарушение слуха и способности поддерживать равновесие [3, 8, 17].

По данным клинических наблюдений ототоксический эффект развивается не у всех пациентов. Было показано, что на развитие ототоксичности влияют следующие факторы:

1. Доза и длительность назначения препарата. Сообщается, что наиболее часто ототоксический эффект, в частности, гентамицина, развивается после двухнедельного или более длительного курса лечения [8].

2. Заболевания почек, при которых нарушена их выделительная функция, в результате чего замедляется элиминация лекарственного вещества из организма. Выделительная функция почек может быть нарушена также в результате непосредственного нефротоксического действия антибиотика – аминогликозида.

3. Одновременное назначение аминогликозида и петлевых диуретиков (фуросемида и др.), которые ускоряют проникновение препарата-аминогликозида в эндолимфу (9), а также одно-

временное назначение аминогликозида и другого ототоксического препарата (метронидазола, ванкомицина из группы антибиотиков-гликопептидов и др.) [8, 12, 13].

4. Ранний детский и пожилой возраст. Высокочувствительны к токсическому действию аминогликозидов дети раннего возраста. Наиболее тяжелые и необратимые токсические повреждения внутреннего уха развиваются у новорожденных, матери которых во время беременности получали лечение аминогликозидами, что объясняется способностью этих антибиотиков проникать через плацентарный барьер.

Более подверженными развитию вестибулотоксического действия данной группы препаратов пожилые лица, что предположительно связано с развивающимися с возрастными дегенеративными изменениями в вестибулярной системе [8].

5. Наследственная предрасположенность. Показано, что в механизме развития ототоксичности имеет значение нарушение аминогликозидами синтеза митохондриального белка в волосковых клетках внутреннего уха [10, 11]. В ряде генетических исследований выявлена предрасположенность к проявлению этого механизма у людей с мутацией A1555G и C1494T позиции 12S рНК, кодирующей синтез митохондриальных ферментов [3, 10, 17].

В цитоплазме каждой клетки находится несколько сотен митохондрий. Митохондрия содержит уникальную округлую хромосому, которая несет информацию о 13 протеинах, различных рНК и нескольких регулятивных ферментах. Информация о митохондриальных протеинах содержится в ядерных генах. Для практических целей все митохондрии наследуются от цитоплазмы яйцеклетки, таким образом, митохондриальная ДНК происходит только от матери. Митохондриальные нарушения (расстройства митохондриального окислительного фосфорилирования) могут быть связаны с мутациями митохондриальной или ядерной ДНК, например, делеции, дупликации, мутации. Высокоэнергетические ткани, например, мышцы, сердце, мозг, подвергаются особому риску из-за нарушения функции вследствие митохондриальных нарушений. Конкретные нарушения митохондриальной ДНК приводят к развитию характерных проявлений (некто-

рые митохондриальные нарушения). Митохондриальные нарушения одинаково распространены среди мужчин и женщин. При таких нарушениях риск аминогликозидной ототоксичности увеличивается на 30–35 %.

Особенности механизмов ототоксичности аминогликозидов:

- повреждают в первую очередь спиральный орган внутреннего уха;
- повреждают вестибулярные структуры лабиринта (стрептомицин и тобрамицин);
- накапливаясь в жидкостях внутреннего уха, они повреждают волосковый аппарат улитки, затрудняют венозный отток из улитки и вызывают нарушения в спиральной связке и сосудистой полоске;
- проникая в перилимфатическое пространство [3], аминогликозиды вызывают дегенеративные изменения в ампулах полукружных каналов и мешочках преддверия. К стрептомицину чувствительны статокINETическая мембрана, клетки ампулярного гребешка и эллиптического мешочка, к канамицину – спиральный орган. Ранние нарушения слуха под воздействием аминогликозидов возникают на частотах 12–16 кГц и выявляются при аудиологическом исследовании слуха в расширенном диапазоне частот;
- многократное введение аминогликозида приводит к его накоплению в наружных волосковых клетках, сосудистой полоске, спиральной связке спирального органа и нейроэпителиальных элементах преддверия лабиринта, что приводит к гибели этих структур. Прежде всего нарушения возникают в первом ряду наружных волосковых клеток основного завитка улитки, которые участвуют в восприятии высокочастотных звуков. Это объясняет факт нарушения восприятия высокочастотных звуков на ранних этапах заболевания. Нарастание ототоксического эффекта сопровождается повреждением второго, третьего рядов волосковых клеток и распространением на другие завитки улитки, реагирующие на средние и низкочастотное звуковое раздражение. Реже в патологический процесс вовлекаются внутренние волосковые клетки.

Стрептомицин, гентамицин, тобрамицин преимущественно вызывают вестибулярные расстройства, а неомицин, канамицин и амикацин в большей степени влияют на слух [12,

13]. На ранних этапах заболевания, связанного с ототоксичным действием стрептомицина, головокружение и трудности с поддержанием равновесия, как правило, носят обратимый характер, однако в более поздний период, нарушение вестибулярной функции может остаться навсегда.

Среди всех антибиотиков наибольшим токсическим действием в отношении спирального органа обладает неомицин. При назначении высоких доз перорально или путем орошения кишечника с целью его стерилизации всасывается достаточное для развития нарушений слуха количество препарата, особенно при наличии диффузных поражений слизистой оболочки толстой кишки. Неомицин не следует применять при обработке ран или для внутривенного введения, поскольку массивное всасывание препарата в кровоток может вызвать полную глухоту.

Профилактика аминогликозидной ототоксичности

1. Пациентам, о которых известно, что они имеют мутации митохондриальной ДНК, предрасполагающие к аминогликозидной токсичности, следует избегать назначения аминогликозидов [3].

2. Аминогликозиды должны применяться только в стационарных условиях при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к ним микробами, а также при лечении жизни угрожающих септических состояний неизвестной этиологии [12, 13].

3. На выбор дозы препаратов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента (перерасчет при ожирении и дефиците массы тела), степень обезвоживания, локализация и тяжесть инфекции, оценка функции почек. Кумуляция препарата наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации в случае заболеваний почек или в пожилом возрасте и у недоношенных новорожденных. При этих состояниях необходим перерасчет дозы с учетом показателя клиренса сыворотки крови [12].

4. Концентрационно зависимый тип антимикробной активности данной группы антибиотиков (степень бактерицидного действия зависит от их концентрации в сыворотке крови) позволяет однократно вводить всю суточную

дозу аминогликозидов и добиваться этим высокой эффективностью, и снизить риск нефро- и ототоксичности [12].

5. Курс лечения данными препаратами предполагает обязательный мониторинг жалоб пациента: изменение со стороны органов слуха, вестибулярного аппарата или мочевыводящей системы. При появлении шума или звона в ушах, понижении слуха, головокружения, нарушении координации движений или устойчивости, значительном увеличении или уменьшении количества мочи, повышенной жажде. необходимо обратиться к врачу с отменой лекарственного средства [12, 13].

6. Не создавать комбинации двух аминогликозидов или их сочетание с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином и др.

7. Длительность лечения аминогликозидными антибиотиками у детей 7 дней, у взрослых – 10 дней. Не рекомендовано использование данных препаратов более одного курса в году.

8. Так как ототоксическое действие данной группы антибиотиков может иметь отсроченное проявление, желательно исследование слуха у всех пациентов, получавших терапию аминогликозидами в динамике.

Вестибулярные нарушения также могут развиваться отсрочено, спустя месяц после прекращения терапии антибиотиком-аминогликозидом, и даже нарастать на протяжении последующих 3-х месяцев [3, 4].

Механизм развития цисплатиновой ототоксичности

Препараты, используемые в онкологической практике, отличаются выраженной необратимой ототоксичностью. До настоящего времени не существует эффективных и надежных средств профилактики и лечения цисплатиновой ототоксичности, что является проблемой медицинской и социальной реабилитации онкологических пациентов [7, 9, 14, 19].

Механизм развития цисплатиновой ототоксичности связан с:

– накоплением в различных структурах улитки, большей частью в базилярной мембране, вестибулярной лестнице, но втрое больше – в сосудистой полоске. Первыми повреждаются поддерживающие клетки Дейтерса [7, 9];

– с увеличением дозы и длительности действия цисплатина процесс дегенерации распространяется от базального к апикальному завитку улитки, вовлекая в него наружные и внутренние волосковые клетки. Снижается эндокохлеарный потенциал. Происходят характерные изменения: апоптоз, пикноз и уплотнение ядер, ДНК-фрагментация в органе Корти, спиральном ганглии и сосудистой полоске [7, 9, 14, 19];

– химиотерапевтические (противоопухолевые) препараты, особенно содержащие платину (цисплатин и карбоплатин), могут вызвать тиннитус и тугоухость. Данные нарушения могут возникнуть сразу после приема одной дозы или спустя месяцы после окончания лечения. Сенсоневральная тугоухость имеет двусторонний характер с тенденцией к прогрессивному ухудшению и является постоянной;

– ототоксичность цисплатина резко возрастает при нарушении выделительной функции почек и нарушении кровоснабжения внутреннего уха, определенную роль играет индивидуальная и генетическая предрасположенность [9, 19].

Механизм ототоксичности противовоспалительных лекарственных средств [10, 12].

Из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) наиболее токсичны для органа слуха салицилаты – ацетилсалициловая кислота и натрия салицилат, вследствие их влияния на биоэлектрические процессы в улитке за счет нарушения проводимости мембран волосковых клеток. При длительном приеме значительных доз салицилатов возможно развитие сенсоневральной тугоухости с потерей слуха в диапазоне 20–40 дБ. Как правило, тугоухость и шум в ушах носят обратимый характер и исчезают через 24–72 ч после отмены ототоксичного препарата. Прием салицилатов в высоких дозах (> 12 таблеток по 325 мг аспирина в день) вызывает временное снижение слуха, сопровождающееся тиннитусом.

Механизм ототоксичности диуретиков

Ототоксическое действие «петлевых» диуретиков связано с их способностью нарушать барьер между эндо- и перилимфой в улитке за счет изменения плотности соединения маргинальных клеток, ограничивающих эндолим-

фатическое пространство. Дисбаланс натрия, калия, хлора, снижение содержания кальция вызывают угнетение восприятия звукового раздражения структурами улитки. В нейротициальных клетках внутреннего уха уменьшается содержание аминокислот, снижается активность окислительно-восстановительных процессов, изменяется соотношение катионов Na^+ и K^+ в клетке, уменьшается активность щелочной фосфатазы в стенках сосудов сосудистой полоски. Происходят блокировка Ca^{2+} -зависимого гидролиза фосфатидилинозитола, торможение клеточной активности и нарушение контроля изменения длины волосковых клеток. Дефицит Ca^{++} обуславливает снижение звукового восприятия спирального органа [8, 10, 12].

Профилактика лекарственной (ятрогенной) ототоксичности:

– следует избегать применения ототоксичных препаратов во время беременности, поскольку они могут вызвать поражение лабиринта у плода;

– пациентам в пожилом возрасте и при наличии предсуществующей тугоухости применение ототоксичных препаратов не показано, если доступны другие эффективные альтернативы;

– ототоксичные препараты следует использовать в минимальных эффективных дозах и тщательно контролировать их концентрации (как пиковые, так и минимальные), особенно концентрации аминогликозидов;

– по возможности, до лечения ототоксичными препаратами необходимо провести оценку слуха, и затем контролировать его во время лечения;

– риск развития ототоксичности возрастает при использовании нескольких препаратов с ототоксическим потенциалом и использовании ототоксичных препаратов, выводимых через почки на фоне поражения почек; в таких случаях рекомендуется более тщательный мониторинг показателей функции почек и дозы применяемых препаратов.

Лечение ятрогенной ототоксичности

Терапевтическая программа включает фармакотерапию и мероприятия по повышению статокинетической устойчивости, реже – слухопротезирование. Конкретная схема лечения

зависит от группы ототоксичных препаратов, которые принимал пациент, и степени потери слуха.

I. Немедикаментозные методы лечения ятрогенной ототоксичности включают применение рефлексотерапии, гирудотерапии, гипербарической оксигенации.

При ототоксическом поражении вестибулярного отдела внутреннего уха повышению статокинетической устойчивости способствует проведение вестибулярной тренировки [4]:

– активная тренировка посредством гимнастических упражнений;

– пассивная тренировка при помощи различных вращающихся и качающихся установок (кресло Барани, установки Хилова, Маркаряна, Стрельцова, Разолова);

– смешанная форма вестибулярной тренировки, которая включает гимнастические упражнения и пассивные приемы для повышения неспецифической статокинетической устойчивости.

II. Специфического медикаментозного лечения не существует.

Список лекарственных препаратов, применяемых для улучшения слуха при ятрогенной ототоксичности [1, 4–6, 8, 12].

1. Для стимуляции регенераторных процессов в улитке и коррекции метаболических нарушений во внутреннем ухе используют **АТФ и витамин В6, комбинации препаратов витаминов группы В** (мильгамма, нейрагин, нейровит, неуробекс и др.), **препараты магния**.

Витамины группы «В» и магний занимают центральное место в лечении заболеваний периферической нервной системы. Среди многочисленных болезней нервной системы наиболее значимы показания для витаминных препаратов и магния при полиневропатиях различного генеза. Острые воспалительные демиелинизирующие полиневропатии требуют парентерального введения витаминов группы «В» как в остром, так и восстановительном периоде. При этом для активации синтеза миелина необходима комбинация витаминов группы «В» с фолиевой кислотой. Витамины группы «В» назначают на 2–3 недели, что существенно ускоряет процесс реабилитации.

Витамин В6 – пиридоксин является коферментом более 100 ферментов, принимает

участие в синтезе нейромедиаторов (триптофан, глицин, серотонин, дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин). Он снижает уровень холестерина, гомоцистеина в крови. Витамин В6 контролирует эритропоэз и участвует в формировании иммунного ответа. Существует убедительная корреляция между снижением уровня пиридоксина в крови и клиническими проявлениями полиневропатий.

Раствор 5 % витамина В6 в ампулах (50 мг/мл) – 1 мл можно использовать: подкожно, внутримышечно, внутривенно по 50–100 мг/сут. С осторожностью назначают его при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ишемической болезни сердца.

При использовании витаминов группы «В» необходимо учитывать, что существуют витамины-антагонисты:

- при сочетании витаминов «В1» и «В6» усиливаются признаки недостаточности витамина «В6» и затрудняется превращение витамина «В1» в активную форму;

- витамины группы «В» плохо сочетаются с витамином «Д»;

- сочетание витаминов «Р» и «В1» образует физиологически неактивное соединение;

- витамин «В12» усиливает аллергизирующее действие витамина «В1»;

- при применении больших доз витамина «Вс» (фолиевой кислоты), а также при терапии с его участием в течение длительного периода может снижаться концентрация витамина «В12»;

Магний – один из важных биогенных элементов, являющийся кофактором многих ферментативных реакций. Играет важную роль в деятельности нервной системы, участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц, в большинстве реакций обмена веществ, способствует производству и потреблению энергии, играет важную физиологическую роль в поддержании ионного баланса. Магний участвует в синтезе всех известных на сегодня нейропептидов головного мозга и отвечает за передачу сигналов торможения от центра (головы) к периферическим нервам и мышцам. Современная коррекция миелопатий, как системных обменных нарушений, невозможна без своевременного и адекватного лечения препаратами, содержащими пиридоксин и магний (**сульфат**

магния, цитрат магния, калий/магниевый, магниевый «В»6).

Таблетки магниевый оротат по 500 мг назначаются внутрь до еды по 2 таб. 3 раза в день – 7 дней, затем по 1 таб. 3 раза в день. Курс – 6 недель. Основным побочным эффектом терапии – неустойчивый стул, диарея.

Пациенты, которых лечили фолиевой кислотой, показали значительное улучшение по симптоматике и в отношении восстановления миелина.

2. Антихолинэстеразные средства применяются для активации процессов регенерации и реинервации при заболеваниях периферической и центральной нервной системы. Долгие годы в лечебной практике широко используется препарат **неостигмин**–«Прозерин», обладающий выраженным действием на периферические холинэргические синапсы. Препарат **галантамин** проникает через гематоэнцефалический барьер и способствует проведению импульсов в периферическом отделе слухового анализатора.

В конце 80-х гг. XX века было синтезировано лекарственное средство **ипидакрин** с комбинированным антихолинэстеразным эффектом. С 2002 г. препарат выпускается под торговым наименованием «Нейромидин». Нейромидин обладает широким спектром фармакологической активности, в том числе и стимулирующим действием на структурные образования ЦНС, поэтому с успехом применяется как при лечении заболеваний периферической нервной системы, так и при органических поражениях ЦНС. Несомненным достоинством данного препарата является хорошая переносимость и отсутствие выраженных побочных эффектов, что позволяет его длительно применять у пожилого контингента пациентов, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями.

Ипидакрин (нейромидин) выпускается в таблетках 20 мг (назначается по 10–20 мг/3 раза в день) и в ампулах 1,5 % по 1 или 2 мл (назначается подкожно, внутримышечно, внутривенно по 1–2 мл или 15–30 мг).

Фармакологические эффекты антихолинэстеразных препаратов приводят к усилению действия ацетилхолина. Выбор препарата из группы антихолинэстеразных средств определяется его фармакологическими свойствами,

длительностью действия, активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, а также побочными эффектами.

Противопоказаниями для назначения данных препаратов являются: бронхиальная астма, стенокардия, выраженный атеросклероз, гиперкинезии, эпилепсия, беременность и кормление грудью.

При их использовании возможны тошнота, рвота, потоотделение, усиление перистальтики, понос, миоз, нарушения зрения, аритмия, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, тремор, судороги, частое мочеиспускание, гиперсаливация, стимуляция моторики органов пищеварения, приступы бронхиальной астмы, слабость и диспепсические расстройства. Для ликвидации побочных действий данных препаратов необходимо использование М-холиноблокаторов (атропина сульфат и др.).

3. С целью улучшения трофики слухового анализатора назначают средства, улучшающие мозговое кровообращение (винпоцетин), ноотропы (пирацетам), **бетагистина дигидрохлорида**.

Бетагистин действует главным образом на гистаминовые Н1- и Н3-рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС. Путем прямого агонистического воздействия на Н1-рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованно через воздействие на Н3-рецепторы улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке. Вместе с тем бетагистин увеличивает кровоток в базилярной артерии. Он также обладает выраженным центральным эффектом, являясь ингибитором Н3-рецепторов ядер вестибулярного нерва, улучшает проводимость в нейронах вестибулярных ядер на уровне ствола головного мозга. Клиническим проявлением указанных свойств является снижение частоты и интенсивности головокружений, уменьшение шума в ушах, улучшение слуха в случае его понижения.

Таблетки бетагистина дигидрохлорида по 8, 16, 24 мг. Назначается препарат по 8–16 мг 3 раза в сутки. Противопоказанием для его назначения является возраст до 18 лет, с осторожностью его назначают при: язвенной болезни ЖКТ, феохромоцитоме, бронхиальной

астме. Не рекомендуется прием при беременности. На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

4. Протекторами сенсорных нарушений являются: антигипоксанты, цитохром С, диоксометилтетрагидропиримидин.

Классификация антигипоксантов (Оковитый С. В., 2005, 2009):

- препараты с поливалентным действием (гутимин, амтизол);
- ингибиторы окисления жирных кислот (триметазидин, ранолазин, мельдоний, пергексиллин, этомоксир, карнитин);
- прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы I: (пергекселин, этомоксир);
- парциальные ингибиторы окисления жирных кислот р-FOX-ингибиторы (триметазидин, ранолазин, мельдоний);
- сукцинат содержащие средства (реамберин, мексидол);
- сукцинат образующие средства (оксибутират натрия, полиоксифумарин, конфумин);
- естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром с, убихинон, идебенон);
- искусственные редокс-системы (олифен);
- макроэргические соединения (креатинфосфат, АТФ).

Цитохром С – метаболическое средство, цитопротектор. Представляет собой высокомолекулярное железопорфириновое соединение, которое выделяют в виде очищенного кристаллического вещества, например, из миокарда крупного рогатого скота. Представляет собой конъюгированный белок, по структуре близкий к гемоглобину, состоит из гема и одиночной пептидной цепи (апоцитохром С). Он играет важнейшую роль в биохимических окислительно-восстановительных процессах практически у всех аэробных организмов. Эти реакции происходят с участием двух митохондриальных ферментов: цитохромоксидазы и цитохромредуктазы. Гем проявляет свойства либо донора, либо акцептора электронов. Он обладает высокой химической активностью в отношении утилизации кислородных радикалов, таких как супероксид или перекись водорода, которая является сильным окислителем.

Быстро и полностью всасывается при любых путях введения. Хорошо проникает в клетки органов и тканей.

В комплексной терапии в качестве средства, улучшающего тканевое дыхание, может быть использован при состояниях сопровождающихся нарушением окислительно восстановительных процессах в организме: асфиксии новорожденных, тяжелых травмах, до и после оперативного вмешательства (с целью предупреждения шока), в период ремиссии бронхиальной астмы с наличием дыхательной недостаточности, у больных с ХОБЛ и сердечной недостаточностью, при вирусном гепатите осложненным печеночной комой, при отравлении снотворными препаратами и окисью углерода.

Выпускается препарат во флаконе (лиофилизат для приготовления раствора для в/венного или в/мышечного использования) с 0,9 % раствором NaCl 5 мл. После биологической пробы 10–20 мг действующего вещества растворяют в 4–8 мл воды для инъекций и вводят в/в медленно или в/м 1–2 раза/сут. Курс лечения составляет 10–14 дней. Противопоказанием для его применения является повышенная чувствительность к цитохрому С, беременность, период грудного вскармливания.

Диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил)-иммуностимулирующее средство. Способствует нормализации обмена нуклеиновых кислот, ускоряет процессы клеточной регенерации в ранах, ускоряет рост и грануляционное созревание ткани и эпителизацию (в т. ч. в быстро пролиферирующих клетках слизистой оболочки ЖКТ), стимулирует эритро- и лейкопоэз, клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Обладает анаболической активностью, противовоспалительным действием. При наружном применении оказывает также фотопротекторное действие.

Суппозитории ректальные и таблетки по 500 мг, мазь 10 %. Можно назначать внутрь, местно, ректально. Внутрь: во время или после еды – по 0,5 г 4 раза в день (при необходимости до 6 раз в сутки); детям 3–8 лет – 0,25 г, старше 8 лет – по 0,25–0,5 г 3 раза в день. Курс при заболеваниях органов ЖКТ – 30–40 дней; в других случаях может быть менее продолжительным. Местно: мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в день. Ректально: взрослым – 0,5–1 г (1–2 супп.) 3–4 раза в сутки; детям 8–15 лет – по 500 мг/сут.

Показаниями для назначения внутрь являются: лейкопения (легкие формы, в т. ч. возникающая в результате химиотерапии злокачественных новообразований, при рентгено- и лучевой терапии), агранулоцитарная ангина, алиментарно-токсическая алейкия, анемия, тромбоцитопения, интоксикация бензолом, лучевая болезнь, реконвалесценция (после тяжелых инфекций), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, вяло заживающие раны, ожоги, переломы костей, гепатит, панкреатит.

Для наружного применения препарат имеет показания: вяло заживающие раны, эрозии и язвы кожи, трещины кожи молочных желез и заднего прохода, фотодерматит, переломы костей, ожоги (термические, химические, лучевые), буллезные дерматиты; с целью профилактики для уменьшения реакций кожи при облучении новообразований с невысокой радиочувствительностью, для уменьшения радиоэпителиита и поздних сращений стенок (окклюзии) влагалища – в случае лучевой терапии новообразований гениталий. Он использоваться может также при проктитах, сигмоидитах, язвенных колитах.

5. Обосновано применение таких средств, как нейропептиды, они обладают активирующим влиянием на регенерацию нервной ткани периферических и центральных отделов нервной системы;

Семакс – синтетическое пептидное соединение. Одна капля (0,05 мл) 0,1 % водного раствора Семакса содержит 50 мкг синтетического полипептида метионин-глутамин-гистидин-фенилаланин-пролил-глицин-пролин (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), аналог фрагмента 4–7 адренкортикотропного гормона (АКТГ), лишенный гормональной активности. Механизм его действия основан на адаптивных изменениях клеточного метаболизма лимбической системы. Эти изменения приводят к увеличенной продукции цикло-АМР. Кроме того, Семакс влияет на уровень моноаминов, ацетилхолинэстеразную активность и допаминовые рецепторы ЦНС.

Форма выпуска препарата – капли назальные 0,1 % во флаконе 3 мл. Закапывают их по 2–3 капли в каждый носовой, ушной ход 2–3 раза/сут. Суточная доза составляет 600–900 мкг. Курс лечения 7–10 дней. Кроме

того, препарат можно вводить путем эндоназального электрофореза: он вводится с анода, сила тока – 1 мА, продолжительность воздействия – 8–12–15 мин. Суточная доза – 400–600 мкг. Курс лечения составляет 7–10 дней. Беременность, лактация и дети до 14 лет являются противопоказаниями. Препарат не рекомендован также при заболеваниях эндокринной системы.

6. В качестве антагонистов аминокликозидов хороший эффект наблюдали при применении **пимадина** (антагонист курареподобных лекарственных средств – миорелаксантов недеполяризующего действия). Он блокирует К⁺-каналы, способствует выделению ацетилхолина и других нейромедиаторов, оказывает центральный аналептический эффект, воздействуя на центры продолговатого мозга, на дыхательный центр. После снятия курареподобного блока рекураризации не наблюдается. Не оказывает антихолинэстеразного действия. Время наступления эффекта – 5–10 мин.

Активное вещество – **аминопиридина гидрохлорид** выпускается 0,5 % раствор в ампулах (2 мл) или флаконах по 10 мл. Его можно применять в лекарственном ионофорезе. При декураризации не является необходимой предварительная атропинизация больного, кроме случаев синусовой брадикардии или резкой брадикардии другой этиологии.

Побочные действия при использовании препарата – тошнота, слюнотечение, брадикардия, жар (при быстром введении). Эпилепсия, органические заболевания сердца – являются противопоказаниями. С осторожностью применять необходимо данный препарат у больных бронхиальной астмой и стенокардией.

7. **Ницерголин** – сосудорасширяющее, улучшающее мозговое кровообращение средство. Блокирует альфа-адренорецепторы, возбуждает дофамин- и серотонинергические структуры. Расширяет сосуды, улучшает метаболизм клеток мозга при гипоксии и ишемии, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Блокирует альфа-адренорецепторы, возбуждает дофамин- и серотонинергические структуры. Расширяет сосуды, улучшает метаболизм клеток мозга при гипоксии и ишемии, ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Выпускается в форме таблетки, покрытой оболочкой, содержит ницерголина 10 или 30 мг. Имеется форма – лиофилизат для приготовления раствора 4 мг в ампуле плюс 5 мл 0,9 % NaCl. Внутрь назначают по 5–10 мг 3 раза в сутки, внутримышечно по 2–4 мг 2 раза в сутки, внутривенно от 4 до 8 мг в сутки.

После приема внутрь всасывается быстро и почти полностью. Стах в сыворотке крови достигается через 1–1,5 ч. T_{1/2} – 2,5 ч. Метаболизируется (90 %) в реакциях гидролиза, деметилирования и глюкуронизации. Выводится в основном почками (70–80 %), частично выделяется с фекалиями (20 %). Показаниями для применения препарата являются: острая и хроническая недостаточность мозгового кровообращения (при деменции, приступах ишемии мозга, тромбозе и эмболии мозговых сосудов, травмах черепа, сосудистых изменениях в сетчатой и сосудистой оболочках глаза, ишемических нарушениях слуха и равновесия), недостаточность периферического кровообращения в нижних и верхних конечностях, мигрень. Противопоказан ницерголин при артериальной гипотензии, выраженном атеросклерозе периферических сосудов, стенокардии напряжения, органических поражениях сердца, инфаркте миокарда, беременности, в период лактации, и при повышенной чувствительности.

III. Слухопротезирование. Основываясь на степени тяжести возникшей нейросенсорной тугоухости и результатах проведенного лечения, пациенту рекомендуют использование слухового аппарата.

Выводы

1. Проблема медикаментозной ототоксичности до настоящего времени остается актуальной, требующей проведения дальнейших научно-клинических исследований.

2. Необходимо обратить внимание врачей амбулаторно – поликлинических учреждений здравоохранения и стационаров на проблемы ототоксичности лекарственных средств и на возможные меры профилактики в решении этих проблем.

3. Своевременно начатое лечение позволяет получить положительные результаты в отношении улучшения слуха у пациентов с ятрогенной ототоксичностью.

Литература

1. Альтман, Я. А., Таварткиладзе Г. А. Руководство по аудиологии. – М.: ДМК Пресс, 2003.

2. Бойцова, Л. В. Изменения антиоксидантной системы глутатиона как показатель цитостатического действия платидиама // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 3. – С. 28–32.

3. Вавилова, А. А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов / А. А. Вавилова, Г. А. Кочергин // РМЖ. – 2017. – № 6. – С. 435–438.

4. Гамов, В. П., Сенсорная тугоухость и пресбиакюзис / В. П. Гамов, С. Я. Косяков // Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла, носа: руководство для практических врачей под общ. ред. А. С. Лопатина. – М.: Литтера, 2011.

5. Глоба, О. В. Ноотропные препараты – нейропептиды в лечении неврологических расстройств у детей / Л. М. Кузенкова, А. В. Горюнова, О. И. Маслова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 4. – С. 54–57.

6. Кадымова, М. И. Применение Бетасерка у больных с кохлеовестибулярными нарушениями / М. И. Кадымова, Т. С. Полякова, Т. В. Владимировна // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 5. – С. 49–50.

7. Лебедева, Л. И. Оценка ототоксичности химиотерапии больных диссеминированными злокачественными новообразованиями: дис. ... канд. мед. наук. / Л. И. Лебедева. – М., 2002. – 150 с.

8. Левина, Ю. В. Нейросенсорная тугоухость / Ю. В. Левина // Оториноларингология: национальное руководство под общ. ред. В. Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР, Медиа, 2008.

9. Морозова, С. В. Возможности медикаментозной коррекции цисплатиновой ототоксичности в химиотерапии злокачественных опухолей / А. О. Войнарович, Л. И. Лебедева, Е. М. Павлюшина // Возможности медикаментозной коррекции цисплатиновой: материалы XII съезда оториноларингологов России. – Нижний Новгород, 2006. – С. 390.

10. Павлюшина, Е. М., Морозова, С. В. Диагностика и лечение ототоксических кохлеовестибулярных расстройств / Е. М. Павлюшина, С. В. Морозова // РМЖ. – 2014. – № 9. – С. 670.

11. Панкова, В. Б., Современные аспекты гармонизации классификации профессиональной тугоухости // В. Б. Панкова, Е. А. Синева, Г. А. Таварткиладзе [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 2. – С. 27–30.

12. Реестр УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Государственный реестр лекарственных средств» РБ 1998–2023 гг. // www.rceth.by.

13. Стречунский, Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии <https://microbius.ru> под ред. Л. С. Стречунского.

14. Топчиева, С. В. Производные платины второго поколения в химиотерапии рака яичников: дис. ... канд. мед. наук. / С. В. Топчиева. – М., 1999. – 230 с.

15. Alam, S. A., Ikeda K., Oshima T. et al. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea // Hear Res. – 2000. – Vol. 141, № 1–2. – P. 28–38.

16. Ford, M. S., Nie Z., Whitworth C., Rybak L. P. et al. Up-regulation of adenosine of receptors in the cochlea by cisplatin // Hear Res. – 1997. – Vol. 111, № 1–2. – P. 143–152.

17. Lawrence, R., Lustig M. D. Лекарственная ототоксичность / Columbia University Medical Center and New York Presbyterian Hospital; Медицинский обзор июнь. – 2021.

18. Peters, U., Preisler-Adams, S., Hebeisen A. et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin // Anticancer drugs. – 2000. – Vol. 11, № 8. – P. 639–643.

19. Rosencweig, M., Beltangadi, M. Randomized trials of carboplatin cisplatin in advanced ovarian cancer // Current Perspectives and Future Directions. – 1990. – P. 175–186.

References

1. Altman, Ya. A., Tavartkiladze G. A. Rukovodstvo po audiologii. – M.: DMK Press, 2003.

2. Bojtcova, L. V. Izmeneniya antioksidantnoj sistemy glutationa kak pokazatel' citostaticheskogo dejstviya platidiama // Sovremennye problemy toksikologii. – 1998. – № 3. – S. 28–32.

3. Vavilova, A. A. K voprosu o vestibulotoksicheskom dejstvii antibiotikov-aminoglikozidov / A. A. Vavilova, G. A. Kochergin // RMZH. – 2017. – № 6. – S. 435–438.

4. Gamov, V. P., Sensornaya tugouhost' i presbiakuzis / V. P. Gamov, S. Ya. Kosyakov // Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij uha, gorla, nosa: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachej pod obshch; red. A. S. Lopatina. – M.: Littera, 2011.

5. Globa, O. V. Nootropnye preparaty – neuropeptidy v lechenii nevrologicheskikh rasstrojstv u detej / L. M. Kuzenkova, A. V. Goryunova, O. I. Maslova // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2008. – № 4. – S. 54–57.

6. Kadyмова, M. I. Primenenie Betaserka u bol'nyh s kohleovestibulyarnymi narusheniyami / M. I. Kadyмова, T. S. Polyakova, T. V. Vladimirova // Vestnik otorinolaringologii. – 1998. – № 5. – S. 49–50.

7. Lebedeva, L. I. Ocenka ototoksichnosti himioterapii bol'nyh disseminirovannymi zlokachestvennymi novoo- brazovaniyami: dis. ... kand. med. nauk / L. I. Lebedeva. – M., 2002. – P. 150l.

8. Levina, Yu. V. Nejrosensornaya tugouhost' / Yu. V. Levina // Otorinolaringologiya: nacional'noe rukovodstvo pod obshch; red. V. T. Pal'chuna. – M.: GEOTAR, Media, 2008.

9. Morozova, S. V. Vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii cisplatinovoj ototoksichnosti v himioterapii zlokachestvennyh opuholej / A. O. Vojnarevich, L. I. Lebedeva, E. M. Pavlyushina // Vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii cisplatinovoj: materialy XII s'ezda otorinolaringologov Rossii. – Nizhnij Novgorod, 2006. – S. 390.

10. Pavlyushina, E. M., Morozova, S. V. Diagnostika i lechenie ototoksicheskikh kohleovestibulyarnyh rasstrojstv / E. M. Pavlyushina, S. V. Morozova // RMZH. – 2014. – № 9. – S. 670.

11. Pankova, V. B., Sovremennye aspekty garmonizacii klassifikacii professional'noj tugouhosti / V. B. Pankova,

E. L. Sineva, G. A. Tavartkiladze [et al.] // Vestnik otorinolaringologii. – 2013. – № 2. – S. 27–30.

12. Reestr UP «Centr ekspertiz i ispytanij v zdravooxranenii», Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv» RB 1998–2023 gg. // www.rceth.by.

13. Strachunskij, L. S., Belousov Yu. B., Kozlov S. N. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. – <https://microbius.ru>pod-red-l-s-strachunsko>.

14. Topchieva, S. V. Proizvodnye platiny vtorogo pokoleniya v himioterapii raka yaichnikov: dis. ... kand. med. nauk: / S. V. Topchieva. – M., 1999. – 230 s.

15. Alam, S. A., Ikeda K., Oshima T. et al. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea // Hear Res. – 2000. – Vol. 141, № 1–2. – P. 28–38.

16. Ford, M. S., Nie Z., Whitworth C., Rybak L. P. et al. Up-regulation of adenosine of receptors in the cochlea

by cisplatin // Hear Res. – 1997. – Vol. 111, № 1–2. – P. 143–152.

17. Lawrence, R. Lustig M. D. Lekarstvennaya ototoksichnost' / Columbia University Medical Center and New York Presbyterian Hospital Medicinskij obzor iyun'. – 2021.

18. Peters, U., Preisler-Adams S., Hebeisen A. et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin // Anticancer drugs. – 2000. – Vol. 11, № 8. – P. 639–643.

19. Rosencweig, M., Beltangadi M. Randomized trials of carboplatin cisplatin in advanced ovarian cancer. Current Perspectives and Future Directions. – 1990. – P. 175–186.

Поступила 14.03.2023 г.