Вестник оториноларингологии
2019, Т. 84, №4, с. 72-80
https://doi.org/10.17116/otorino20198404172

Vestnik Otorinolaringologii
2019, vol. 84, №4, pp. 72-80
https://doi.org/10.17116/otorino20198404172

Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности

© О.Д. ОСТРОУМОВА[1, 2], Е.В. ШИХ[1], Е.В. РЕБРОВА[1], А.Ю. РЯЗАНОВА[3], А.П. ПЕРЕВЕРЗЕВ[2]

[1]Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия, 119991;
[2]ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия, 129226;
[3]Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсом клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России, Волгоград, Россия, 400131

РЕЗЮМЕ

Способность лекарственных средств оказывать ототоксическое действие изучается достаточно давно, однако истинная распространенность этого нежелательного явления неизвестна, что связано с использованием различных аудиологических протоколов, широким спектром реакций на лекарственные средства в разных этнических группах, а также, и это главное, — с недостаточной настороженностью в отношении отологических симптомов в связи с их обратимостью или отсутствием непосредственной угрозы жизни. Лекарственно-индуцированная ототоксичность приводит к функциональным нарушениям внутреннего уха (улитки и/или вестибулярного аппарата) или VIII пары черепно-мозговых нервов. Фармакотерапия, ассоциированная с развитием ототоксических лекарственных реакций, длительное время может оставаться недооцененной, зачастую до тех пор, когда формируются необратимые нарушения органа слуха. К наиболее часто назначаемым препаратам, вызывающим ототоксические явления, относятся противоопухолевые лекарственные средства, антибактериальные препараты группы аминогликозидов, петлевых диуретиков, блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средства, противомалярийные лекарственные средства, салицилаты и др. Мониторинг степени нарушения слуха до начала и во время проведения терапии имеет важное значение в профилактике развития лекарственно-индуцированной ототоксичности и дает возможность своевременного рассмотрения альтернативных схем лечения. Именно в связи с этим, несомненно, возрастает роль участия в назначении рациональной фармакотерапии пациентам с потенциальным риском развития отологических явлений клинического фармаколога и аудиолога.

Ключевые слова: ототоксичность, лекарственно-индуцированная ототоксичность, тугоухость, лекарственно-индуцированная тугоухость, нежелательные лекарственные реакции.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Остроумова О.Д. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0795-8225
Ших Е.В. — e-mail: chih@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6589-7654
Реброва Е.В. — e-mail: katrina1987@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-4374-9754
Рязанова А.Ю. — e-mail: nastasyakus@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-4778-5015
Переверзев А.П. — https://orcid.org/0000-0001-7168-3636
Автор, ответственный за переписку: Остроумова О.Д. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(4):72-80. https://doi.org/otorino20198404172

Drug-induced hearing loss as a manifestation of drug-induced ototoxicity

© O.D. OSTROUMOVA[1, 2], E.V. CHIKH[1], E.V. REBROVA[1], A.YU. RYAZANOVA[3], A.P. PEREVERZEV[2]

[1]Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, 119991;
[2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia, 129226;
[3]Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with the course of clinical pharmacology of CVF, clinical allergology of the Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, 400131

ABSTRACT

The ability of drugs to have an ototoxic effect has been studied for a long time, however, the true prevalence of this undesirable phenomenon is unknown, which is due to the use of various audiological protocols, a wide range of reactions to drugs in different ethnic groups, and most importantly, the lack of caution with regard to otological symptoms due to their reversibility or lack of immediate threat to life. Drug-induced ototoxicity is a functional disorder of the inner ear (cochlea and/or vestibular apparatus) or eighth pair of cranial nerves. Pharmacotherapy, associated with the development of ototoxic drug reactions, may remain undervalued for a long time, often until irreversible hearing impairment is formed. The most frequently prescribed drugs that cause ototoxic phenomena include anticancer drugs, antibacterial drugs of the aminoglycoside group, loop diuretics, calcium channel blockers, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antimalarial drugs, salicylates, etc. Monitoring the degree of hearing impairment before and during therapy is important in preventing the development of drug-induced ototoxicity and makes it possible to con-

sider alternative treatment regimens in a timely manner. It is in this connection that the role of participation in the appointment of rational pharmacotherapy to patients with a potential risk of developing otological phenomena of a clinical pharmacologist and audiologist undoubtedly increases.

Keywords: ototoxicity, drug-induced ototoxicity, hearing loss, drug-induced hearing loss, undesirable drug reactions.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0795-8225
Chikh E.V. — e-mail: chih@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6589-7654
Rebrova E.V — e-mail: katrina1987@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-4374-9754
Ryazanova A.Yu.— e-mail: nastasyakus@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-4778-5015
Pereverzev A.P. — https://orcid.org/0000-0001-7168-3636
Corresponding author: Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ostroumova OD, Chikh EV, Rebrova EV, Ryazanova AYu, Pereverzev AP. Drug-induced hearing loss as a manifestation of drug-induced ototoxicity. Vestnik Otorinolaringolii. 2019;84(4):72-80. (In Russ.). https://doi.org/otorino20198404172

Потеря слуха или его ухудшение — довольно распространенное осложнение лекарственной терапии. Проблемы со слухом могут вызвать более 300 медицинских препаратов, их называют ототоксичными [1]. Способность лекарственных средств (ЛС) оказывать ототоксичное действие изучается с 1800 г., когда стало известно, что хинин и ацетилсалициловая кислота (АСК) способны вызвать головокружение, шум в ушах (tinnitus) и потерю слуха [2]. Ототоксичность аминогликозидов была описана в 1944 г., когда было обнаружено, что стрептомицин вызывает потерю слуха и вестибулярные нарушения у пациентов, страдающих туберкулезом [3]. С тех пор и другие препараты, такие как блокаторы кальциевых каналов (БКК), петлевые диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты платины, были добавлены в список ототоксических ЛС, и этот список до сих пор пополняется. В данной статье будут рассмотрены именно лекарственные препараты, имеющие ототропность, зарегистрированные на территории Российской Федерации **(табл. 1)**, однако существует ряд обладающих ототоксическими свойствами химических веществ, не используемых на территории Российской Федерации (например, кокаин).

Ототоксичность, вызванная приемом ЛС, связана с функциональным нарушением внутреннего уха (улитки и/или вестибулярного аппарата) или VIII пары черепно-мозговых нервов. В данной статье будет рассматриваться негативное влияние на орган слуха только ЛС, наиболее часто применяемых в клинической практике. Аминогликозиды, например, могут одновременно вызывать повреждение как улитки (кохлеотоксичность), так и вестибулярного аппарата. Кохлеотоксичность ЛС может проявляться полной или частичной потерей слуха, наиболее часто необратимой, шумом в ушах (tinnitus) и гиперакузисом (повышенной чувствительностью к повседневным звукам), а также трудностями с распознаванием речи, особенно при наличии фонового шума. Тиннитус, который часто является одним из первых симптомов повреждения, описывается пациентами как рев, щелчки, шипение или жужжание, он может быть тихим или громким, с высоким или низким тоном. Вестибулотоксичность может проявляться в виде общего нарушения равновесия, неустойчивости при ходьбе или атаксической походки, связанной с отсутствием произвольно скоординированных мышечных движений, осциллопсии, проявляющейся в виде субъективного ощущения движения окружающей среды, нистагма, непроизвольного аномального движения глаз и/или головокружения (вертиго) [4—6]. Вестибулярные нарушения повышают риск падений и переломов, особенно у пожилых пациентов [4—6].

Распространенность. Хотя случаи ЛС-индуцированной ототоксичности хорошо известны и задокументированы, распространенность этой нежелательной лекарственной реакции (НЛР) неизвестна, что связано с существованием разнообразных критериев для определения ототоксичности, широким спектром реакций на ЛС в разных этнических группах, использованием различных аудиологических протоколов для оценки нарушений и отсутствием настороженности в отношении отологических симптомов, поскольку они либо обратимы, либо не угрожают жизни.

Очень часто (более 10%) нарушения слуха вызывают противоопухолевые препараты на основе платины, часто (1—10%) — аминогликозиды (амикацин, тобрамицин), НПВП (ибупрофен). Частота НЛР со стороны органов слуха может находиться в четкой зависимости от дозы ЛС, так, например, шум в ушах развивается только при приеме высоких доз ацетилсалициловой кислоты (более 3 г), хинин вызывает поражение органа слуха при плазменной концентрации выше 10 мкг/мл, а гентамицин — при пиковой концентрации более 10 мкг/мл или остаточной — более 2 мкг/мл [7].

Механизмы ототоксичности различных групп препаратов, а также механизмы острой и хронической токсичности отличаются. Действие некоторых из них приводит к обратимым нарушениям, других — к необратимым. В улитке ототоксичные препараты повреждают в основном две мишени: кортиев орган (особенно внешние волосковые клетки) и сосудистую полоску. В связи с тем, что способность к регенерации волосковых и поддерживающих клеток невелика, значительное их повреждение обычно приводит к необратимой тугоухости. Гибель волосковых клеток, как правило, обусловлена некрозом и воспалением, но в последнее время выявлено, что многие ототоксичные препараты вызывают апоптоз этих клеток [8].

Сенсорные структуры слуховой и вестибулярной систем находятся за гематолабиринтным барьером, похожим на гематоэнцефалический барьер [9]. Теоретически только ионы, аминокислоты, сахара и другие соединения, необходимые для нормального функционирования клеток внутреннего уха, должны транспортироваться через него [9].

Таблица 1. **Лекарственные средства, вызывающие ототоксичность**

Препарат	Снижение слуха/глухота	Шум в ушах (tinitus)	Вестибулярные нарушения	Механизм ототоксичности/примечания
Азитромицин	B	C	H	
Амикацин	B		H	Образование активных форм кислорода, потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия
Амфотерицин B	Dм	Dм	Dм	
Ацетилсалициловая кислота	H	H (при высоких дозах A)		Снижение кровотока в улитке, активация NMDA-рецепторов, обратимое нарушение, снижает кровоток в улитке
Ванкомицин	C	D		
Варденафил	H	B	B	
Винбластин	D		D	Вызывает повреждение VIII пары черепно-мозговых нервов
Гентамицин	E	E	B	Образование активных форм кислорода, потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия при пиковой концентрации более 10 мкг/мл (или остаточной более 2 мкг/мл)
Диклофенак	Dм	B		Снижение кровотока в улитке
Ибупрофен	B	B		Снижение кровотока в улитке
Имипенем/циластатин	Dм2	Dм2	Dм2	
Карбоплатин	A			Потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия, нарушение митохондриальной функции, гибель клеток
Кетопрофен		B		Снижение кровотока в улитке
Кеторолак		B		Снижение кровотока в улитке
Кларитромицин	C	C	C	
Ломефлоксацин		См	См	Вызывает боль в ушах
Мелоксикам	C	H		
Миноциклин		B	B	
Неомицин			H	Образование активных форм кислорода, потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия
Нетилмицин	H		H	Образование активных форм кислорода, потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия
Оксаплатин	C		B	Потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия, нарушение митохондриальной функции, гибель клеток
Паклитаксел	E	E	E	
Паромомицин	H (редко)		H (редко)	Образование активных форм кислорода, потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия
Силденафил	Dм	C	B	
Стрептомицин	H		B	Образование активных форм кислорода, потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия
Тадалафил	H	C	B	
Тобрамицин	B	B	H	Образование активных форм кислорода, потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия
Торасемид	H	H		Нарушение эндокохлеарного потенциала, обратимый характер, нарушает электролитный состав эндолимфы внутреннего уха
Фуросемид	C	D	D	Нарушение эндокохлеарного потенциала, обратимый характер, нарушает электролитный состав эндолимфы внутреннего уха
Хинин	H	H	H	При плазменной концентрации выше 10 мкг/мл снижает кровоток в улитке
Хлорохин	H	H	H	Снижение кровотока в улитке
Целекоксиб	C	C		Снижение кровотока в улитке
Цисплатин	A	A	C	Потеря волосковых клеток, повреждение спирального ганглия, нарушение митохондриальной функции, гибель клеток
Эритромицин	Dм			
Этакриновая кислота	H	H	H	Нарушение эндокохлеарного потенциала, обратимый характер, нарушает электролитный состав эндолимфы внутреннего уха

Примечание. Частота нежелательных лекарственных реакций: A — >10%, B — 1—10%, C — 0,1—1%, См — <1%, D — 0,01—0,1%, Dм — <0,1%, Dм2 — <0,2%, E — <0,01%, H — частота неизвестна.

Таблица 2. **Критерии ASHA для установления ототоксичности ЛС по данным высокочастотной аудиометрии [11]**

Степень нарушения	Шкала Chang	Шкала Tune
0	⩽20 дБ при частоте 1, 2 и 4 кГц	Нет потери слуха
1a	⩾40 дБ при любой частоте от 6 до 12 кГц	Сдвиг порога восприятия ⩾10 дБ при частоте 8, 10 и 12,5 кГц
1b	>20 дБ и <40 дБ при частоте 4 кГц	Сдвиг порога восприятия ⩾10 дБ при частоте 1, 2 и 4 кГц
2a	⩾20 дБ при частоте 4 кГц и выше	Сдвиг порога восприятия ⩾20 дБ при частоте 8, 10 и 12,5 кГц
2b	>20 дБ и <40 дБ при частоте ниже 4 кГц	Сдвиг порога восприятия ⩾20 дБ при частоте 1, 2 и 4 кГц
3	⩾40 дБ при частоте 2 или 3 кГц и выше	Уровень слуха ⩾35 дБ при частоте 1, 2 и 4 кГц
4	⩾40 дБ при частоте 1 кГц и выше	Уровень слуха ⩾70 дБ при частоте 1, 2 и 4 кГц
ASHA	Уменьшение порога восприятия чистого тона на ⩾20 дБ при любой частоте, или уменьшение на ⩾10 дБ при исследовании 2 смежных частот, или снижение ответа на 3 последовательные тестируемые частоты, на которые ранее получали ответ	

Любое повреждение барьера, включая ототоксины, которые могут проникать через гематолабиринтный барьер, немедленно вызывает потерю эндолимфатического потенциала с последующим повышением порога восприятия сенсорного сигнала [9]. Клинически это проявляется потерей слуха [9]. Общий механизм действия ЛС, которые вызывают ототоксичность, видимо, связан с образованием активных форм кислорода [10]. Первоначально ототоксичные ЛС воздействуют на сенсорные клетки в базальной области улитки, где обрабатываются высокочастотные звуки. Таким образом, изменения слуха в начальных стадиях выявляются на самых высоких звуковых частотах.

Диагностика. Для выявления и мониторинга ототоксичности ЛС можно использовать тональную аудиометрию на типовых частотах, оценивающую слух в речевом диапазоне, а также позволяющую выявить коморбидную патологию, которая может повлиять на результаты тестирования. Однако данный метод исследования менее чувствителен для обнаружения ранних симптомов ототоксического действия ЛС и имеет ограниченный спектр тестируемых частот. Высокочастотная аудиометрия — это самый чувствительный тест для выявления ранних повреждений внутреннего уха. Американская ассоциация речи и слуха (American Speech-language-hearing Association, ASHA) разработала критерии для установления ототоксичности при проведении данного вида исследования. Однако эта процедура не стандартизирована, и имеются определенные трудности при ее проведении у пациентов с выраженными нарушениями слуха [11].

Отоакустическая эмиссия — объективный тест, позволяющий оценить состояние наружных волосковых клеток улитки. Достоинствами метода являются высокая чувствительность при ранних ототоксических изменениях, возможность применения в детском возрасте, в том числе у новорожденных, однако существуют вариабельность результатов теста (зависимость от глубины введения и других факторов, в том числе от патологии среднего уха), трудности в проведении у пациентов с потерей слуха. Критерии для диагностики ототоксичности по результатам отоакустической эмиссии встречаются в литературе, но отсутствует единый принятый стандарт. Существует также объективный метод определения степени нарушения слуха — компьютерная регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Данный метод показал высокую надежность результатов при повторных измерениях, носит неинвазивный характер, его можно применять при умеренных потерях слуха. Однако данное исследование характеризуется высокой длительностью процедуры и ограничением по исследованиям высоких частот [5].

ASHA разработала критерии, позволяющие оценить ототоксичность препаратов на ранних стадиях. Также ASHA рекомендует применять критерии Chang grading system и Tune grading system, позволяющие зафиксировать порог восприятия высоких частот и оценить степень потери слуха. Для раннего выявления и последующего мониторинга ототоксичности ASHA рекомендует применять на практике обе эти классификации (ASHA и Chang grading system/Tune grading system) **(табл. 2)**.

Факторы риска. Распространенность и степень поражения слухового аппарата зависят от дозы ототоксичного ЛС и также могут зависеть от таких факторов, как [11, 12]:

— возраст (риск выше у пожилых больных и детей);

— пол (мужской);

— сопутствующие заболевания и состояния, такие как хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, менингит, исходная дегидратация, гипоальбуминемия, электролитные нарушения, повышение концентрации сывороточного железа, анемия, лихорадка;

— диета с ограничением магния, цинка и белка;

— воздействие радиации на область головы;

— генетическая предрасположенность (мутация митохондриальной РНК);

— воздействие высокого шумового фона;

— степень ототоксичности ЛС, способ применения, продолжительность терапии (более 14 дней), биодоступность и скорость элиминации, одновременное или последовательное применение ⩾2 ототоксичных ЛС;

— ранее существующие нарушения слуха;

— перфорация барабанной перепонки (для препаратов местного действия);

— пребывание в отделении интенсивной терапии новорожденных.

Среди многих групп препаратов, вызывающих ототоксичность, наибольший интерес представляют препараты, часто вызывающие данную НЛР, такие как противоопухолевые препараты на основе платины и противомалярийные препараты, а также препараты, наиболее часто применяемые в общей практике, такие как аминогликозиды, НПВП, петлевые диуретики.

Противоопухолевые ЛС. Цисплатин и карбоплатин — эффективные противоопухолевые препараты, широко использующиеся для лечения рака легкого, яичника, предстательной железы, молочной железы, тела и шейки матки и других злокачественных новообразований. К сожалению, ототоксичность является достаточно часто встречающимся побочным эффектом химиотерапии ЛС на основе платины [13—15].

Препараты платины накапливаются в различных структурах завитка, в основном в сосудистой полоске. Первыми повреждаются клетки Дейтерса. С увеличением дозы и при длительном действии препарата платины процесс дегенерации распространяется от базального до апикального завитка, привлекая к нему внешние, а затем и внутренние волосковые клетки [15].

Клинически у пациентов обычно развивается прогрессирующая двусторонняя и необратимая нейросенсорная тугоухость. По данным разных авторов [13, 14, 16], ототоксичность цисплатина встречается в 23—50% случаев его применения у взрослых и до 60% — у детей.

В своем независимом когортном исследовании О.Л. Миронович и соавт. [17] подтвердили значительную изменчивость ототоксических эффектов цисплатина у 50 пациентов, получавших одинаковую дозу этого препарата. Выборка была разделена на две группы: 16 пациентов, у которых развилась потеря слуха, и 34 пациента, чей слух остался сохранным. При однократном анализе типирования полиморфных вариантов генов ДНК ни для одного из однонуклеотидных полиморфизмов ассоциация с риском развития ототоксичности не была обнаружена.

Аминогликозиды. E. Walter и соавт. [2] в середине прошлого века (1963 г.) среди 1150 пациентов, получающих стрептомицин для лечения туберкулеза, у 12 (1%) человек выявили значительное ухудшение слуха, при этом 2 из 12 пациентов получали стрептомицин в низких дозах, 6 — в средних и 4 — в высоких.

В настоящее время данные об ототоксичности аминогликозидов существенно различаются: частота повреждения кохлеарного аппарата при применении аминогликозидов, по данным разных авторов, колеблется от 7 до 90% [18].

По данным ASHA, фактическая частота кохлеотоксичности, связанной с назначением аминогликозидов, неясна из-за непоследовательного представления результатов исследований, различий в их дизайне и методологии, применения различных критериев для определения нарушения слуха [19].

Так, в исследовании G. Al-Malky и соавт. [20] частота нарушений слуха, диагностируемых с применением высокочастотной аудиометрии, на фоне терапии амикацином или тобрамицином в течение 14 дней составила 21%.

L. Ramma и T. Ibekwe [21], исследуя костную проводимость звука, сообщали о 49% случаев кохлеотоксичности среди пациентов, получающих канамицин или амикацин в течение 1—18 мес.

M. Hotz и соавт. [22] с помощью метода отоакустической эмиссии указали на 90% случаев возникновения кохлеотоксичности после применения амикацина в течение 12 дней и более.

Считается, что в первую очередь при повреждении улитки нарушается восприятие высоких частот, поэтому методы, исследующие эти высокие частоты, более чувствительны к обнаружению повреждения улитки, чем стандартные частотные методы (⩽8 кГц) [20].

Аминогликозиды оказывают негативное влияние на внутреннее ухо, причем некоторые из них повреждают кортиев орган, другие — преимущественно вестибулярные структуры лабиринта; аминогликозиды могут вызвать дегенеративные изменения ампулярных и отолитовых рецепторов [23]. Необходимо отметить, что существует генетическая предрасположенность некоторых людей к проявлению ототоксичных свойств аминогликозидов. Кроме того, ряд авторов указывают на то, что пожилой возраст является фактором риска, учащающим ототоксичность аминогликозидов по причине нарушений мозгового кровообращения и развития отосклероза [24—26].

Различные аминогликозиды различаются по уровню ототоксичности, например канамицин является более кохлеотоксичным, чем стрептомицин. Более того, стрептомицин оказывает более выраженное вестибулотоксичное действие при минимальном влиянии на слух [27, 28].

Гентамицин оказывает такое же влияние на слух, как и стрептомицин [29]. Напротив, негативное действие канамицина на слух в основном более выражено, поскольку он разрушает наружные волосковые клетки в улитке [28, 30]. Амикацин, полусинтетическое производное канамицина, обладает действием, схожим с таковым канамицина [31].

Петлевые диуретики. Ототоксичность петлевых диуретиков, в частности фуросемида, невысока (частота развития ототоксичности 6—7%) и, как правило, носит обратимый характер. Этакриновая кислота или фуросемид вызывают только временную потерю слуха, редко постоянную глухоту, если не применяются при тяжелой острой или хронической почечной недостаточности или одновременно с другими ототоксичными препаратами [32]. Взаимодействию ЛС отводится большая роль: так, сочетание петлевых диуретиков с другими ототоксичными препаратами, например аминогликозидами, значительно повышает риск развития данной НЛР, в том числе вследствие снижения выведения аминогликозидов в результате уменьшения скорости клубочковой фильтрации, провоцируемой диуретиками [33].

За последние 2 десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании ототоксических эффектов и механизмов, лежащих в основе развития данной НЛР петлевых диуретиков. Петлевые диуретики вызывают особые патологические изменения в улитке, например образование отечных пространств в эпителии *stria vascularis*, что приводит к быстрому снижению эндолимфатического потенциала. Недавние исследования показали, что диуретики могут вызывать местную вазоконстрикцию в результате секреции ренина и образования ангиотензина. Плотные соединения в гематокохлеарном барьере препятствуют проникновению токсичных молекул и патогенов в улитку, но когда диуретики вызывают преходящую ишемию, барьер временно разрушается, позволяя проникать токсичным химическим веществам или патогенам [34].

В африканском регионе наиболее часто ототоксический эффект оказывают **противомалярийные препараты**. Еще в 1979 г. D. Mukherjee и K. Mukherjee [35] указали на применение **хинина** как наиболее частую причину потери слуха.

В 2012 г. по данным 5-летнего наблюдения пациентов университетского госпиталя с ЛС-индуцированной ототоксичностью в Бенине G. Obasikene и соавт. [36] также указывают на хинин и хорохин, прием которых пациентами мог стать причиной нарушения слуха в 25,3% случаев.

Концентрация хинина в крови свыше 0,2 мг/мл, обнаруженная у пилотов, погибших в авиационных катастрофах, позволяет предположить в качестве причины токсичность хинина [37, 38]. Ототоксический эффект хинина обусловлен вазоконстрикцией в мелких сосудах улитки и васкулярной стрии. Длительное введение высоких доз хинина у многих пациентов приводило к потере наружных волосковых клеток. Также хинин может оказывать негативное влияние на кровоток в улитке.

Ототоксический эффект **салицилатов** в настоящее время встречается редко. Это связано с тем, что АСК в настоящее время обычно используется в низких суточных дозах. C. Cuffel и J. Guyot [39] в 2013 г. сообщили о нескольких наблюдениях временной потери слуха, тиннитуса и головокружения на фоне применения АСК. Такие интоксикации встречаются при дозах АСК, достигающих нескольких граммов. Данные расстройства, вызванные АСК, были полностью обратимыми.

Еще в 1973 г. E. Mongan и соавт. [40] анализировали 52 наблюдения развития шума в ушах, вызванного приемом АСК, и пришли к выводу, что суточная доза АСК, которая может привести к развитию данной НЛР, варьирует от 3,6 до 10,8 г.

Ототоксичность салицилатов проявляется вследствие нарушения проводимости мембран волосковых клеток, которые влияют на биоэлектрические процессы завитка.

Следует обратить внимание и на ототоксичность препаратов, которые используют местно в лечении воспалений среднего уха, в частности антибактериальные и антисептические ушные капли. Воспаление среднего уха повышает проницательность окон лабиринта для ЛС. Таким образом, ототоксичные антибиотики при введении лекарств в наружный слуховой проход могут вызвать перцептивное поражение слуха. Помимо этого, некоторые составные части ушных капель (пропиленгликоль, хлоргексидин) могут оказывать токсическое воздействие на внутреннее ухо [8].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5. За последние 10 лет накопились данные, свидетельствующие о негативном влиянии на орган слуха ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5). В клиническом исследовании S. Okuyucu и соавт. [41] сообщили о значительной, но обратимой односторонней потере слуха у 4 из 18 пациентов, принимающих ингибиторы ФДЭ5. Гораздо более крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в США и опубликованное через 1 год G. McGwin [42], оценивало возможную взаимосвязь между потерей слуха и использованием ингибиторов ФДЭ5 в популяции. В исследовании приняли участие более 11 тыс. мужчин в возрасте 40 лет и старше. Результаты показали, что мужчины с потерей слуха более чем в 2 раза чаще используют ингибиторы ФДЭ5, однако установить причинно-следственную связь в рамках этого исследования не удалось.

В 2011 г. A. Khan и соавт. [43] опубликовали отчет, основанный на данных, предоставленных органами фармаконадзора Европы, Америки, Восточной Азии и Австралии. На фоне приема ингибиторов ФДЭ5 авторы зарегистрировали 47 случаев нейросенсорной тугоухости, большинство из которых — односторонние. Почти 70% испытуемых (средний возраст 56,6 года, соотношение мужчин и женщин 7:1) сообщили о потере слуха в течение 24 ч после приема ингибиторов ФДЭ5.

В 2013 г. M. Barreto и F. Bahmad [44] описали одностороннюю внезапную сенсоневральную потерю слуха у 2 мужчин (37 и 43 лет), которые применяли ингибиторы ФДЭ5. Время возникновения жалоб и дозировка ингибиторов ФДЭ5 не учитывалась. Помимо сенсоневральной тугоухости, у обоих пациентов наблюдались головокружение и шум в ушах. После проведения комбинированной терапии, состоящей из перорального и интратимпанального введения стероидов, один из пациентов частично выздоровел, состояние второго осталось неизменным. Под внезапной глухотой понимают сенсоневральную тугоухость, которая имеет внезапное начало и причина которой неизвестна. При этом может быть поражено внутреннее ухо и/или вовлечены пути центрального слухового аппарата, интенсивность субъективных ощущений у пациентов колеблется — от легкого ощущения заложенности уха до полной потери слуха, в 25% случаев и более это явление обратимое [45—47]. Шум в ушах может также варьировать по интенсивности и встречается в 70% случаев [48]. Внезапная сенсоневральная тугоухость — довольно вариабельное явление (с полным или частичным спонтанным восстановлением), но в ряде случаев она может приводить к необратимой потере слуха [45]. При гистопатологическом исследовании височной кости после перенесенного эпизода внезапной потери слуха были выявлены значительная потеря кохлеарных нейронов, а также отсутствие клеток кохлеарного базального поворота, что объясняет потерю слуха на высоких частотах [49].

Ассоциация внезапной нейросенсорной тугоухости с приемом ингибиторов ФДЭ5 свидетельствует о том, что их применение необходимо рассматривать как фактор риска развития ототоксичности, что указывает на необходимость дальнейших исследований ототропности этого класса препаратов.

Профилактика

Ряд ЛС с потенциальными ототоксическим эффектом обычно применяют в качестве стандартной терапии при многих типах рака [50]. Эти ЛС не могут быть легко заменены альтернативными схемами лечения. Поэтому для предотвращения ототоксичности требуется индивидуальная программа мониторинга ототоксичности в сотрудничестве с онкологами. Это поможет выявить нарушения слуха на раннем этапе и принять профилактические меры до того, как потеря слуха станет необратимой и/или затрудняющей повседневную активность. Другая стратегия включает получение персонализированного профиля риска ототоксичности перед началом лечения, который помог бы медицинским работникам предсказать вероятную дозу, которая может приводить к значительным изменениям слуха, в соответствии с критериями ASHA [51]. Протокол мониторинга ототоксичности должен быть дополнен генетическим скринингом для выявления лиц с предрасположенностью к развитию данной НЛР. Эти меры могут предотвратить назначение потенциально ототоксических препаратов и последующую потерю слуха у предрасположенных лиц.

Перед назначением потенциального ототоксичного ЛС следует провести исходную оценку слуха и определить факторы риска. При введении ототоксичного ЛС аудиологический мониторинг следует проводить немедленно при появлении жалоб со стороны органа слуха или спустя 72 ч после применения ЛС при отсутствии жалоб. Повторное измерение слуха рекомендуют проводить через 1 нед, 3 и 6 мес и далее ежегодно, и через 10 лет после применения ототоксичного ЛС [50].

Помимо аудиологического мониторинга ототоксичности, для снижения риска развития НЛР также следует избегать быстрого внутривенного введения таких ЛС, ограничивать длительность терапии и курсовую дозу [12].

Достаточно большое количество исследований на лабораторных животных и *in vitro* продемонстрировали эффективность отопротективных средств для профилактики ототоксичности. Есть ограниченное количество клинических испытаний, посвященных отопротекторам, однако дизайн исследования (отсутствие контрольной группы, размер выборки) и полученные клинические результаты не позволяют с высокой степенью достоверности рекомендовать эти препараты [52—56]. Так, для профилактики нарушения слуха на фоне приема цисплатина были исследованы такие вещества, как тиосульфат натрия, амифостин и N-ацетилцистеин. Исследователи пришли к выводу, что, хотя системное введение этих агентов может уменьшить потерю слуха, вызванную цисплатином, это также может снизить противоопухолевую эффективность препаратов [52, 57—59]. Поэтому были предприняты попытки разработки альтернативных подходов, таких как задержка введения тиосульфата натрия в течение нескольких часов после введения цисплатина плюс внутрибрюшинное введение этих агентов, чтобы сохранить и отопротекцию, и противоопухолевую активность цисплатина. Клиническое исследование показало, что внутрибрюшинное введение N-ацетилцистеина имеет положительный эффект для предотвращения ототоксичности, вызванной цисплатином [53]. Аналогичное исследование введения дексаметазона внутрь барабанной полости также дало положительные результаты [60]. В качестве возможных отопротекторов также предлагаются такие препараты, как альфа-токоферол, альфа-меланоцитстимулирующий гормон, мелатонин, этакриновая кислота, нейротрофический пептид OR 2766, глиальный нейротрофический фактор, глутатион, железосвязывающие комплексообразователи, сепуроксид дисмутаза [12]. Несмотря на то что салицилаты и этакриновая кислота сами могут оказывать негативное влияние на орган слуха, их применение рассматривается для профилактики ототоксичности, вызванной другими ЛС. В исследованиях на животных было показано, что салицилаты связывают ионы железа и могут выступать в качестве антиоксидантов, оказывая отопротективный эффект при приеме гентамицина, не снижая антимикробную эффективность последнего [12]. Введение этакриновой кислоты в эксперименте с достижением высокой плазменной концентрации гентамицина приводит к более быстрому снижению концентрации гентамицина в эндолимфе внутреннего уха, предотвращая потерю волосковых клеток и нарушение порога потенциала действия [12].

Ведение пациентов с лекарственно-индуцированной ототоксичностью

При обратимых нарушениях со стороны органа слуха, которые развиваются, например, при применении салицилатов или петлевых диуретиков, следует отменить указанные препараты [12]. Наиболее часто шум в ушах прекращается через несколько дней [12]. Когда ототоксичный препарат невозможно отменить и/или нарушения слуха необратимы, требуется специальное лечение. При тяжелой постоянной потере слуха необходимы слуховые аппараты или кохлеарные импланты [12].

Для лечения тиннитуса были исследованы различные препараты, однако их применение вызывает большие вопросы, так как многие из рекомендованных ЛС сами по себе могут привести к появлению шума в ушах, например бензодиазепины, фуросемид, лидокаин, преднизолон, метформин. Ни один из изученных препаратов не был способен уменьшить шум в ушах. Некоторые антиоксиданты, возможно, могли быть эффективны для лечения данной НЛР, однако на сегодняшний день нет исследований их применения в клинической практике [13].

По данным С.В. Лиленко [61], применение препаратов, содержащих комплекс нейротропных витаминов, способствует усилению лечебного эффекта при развившемся ототоксикозе после применения антибиотиков и обеспечивает профилактику кохлеовестибулярных расстройств в случае назначения антибактериальных препаратов группы аминогликозидов.

Экспериментальные данные Н.Н. Петровой и соавт. [62] свидетельствуют о возможности предотвращения клеточной гибели и возможной регуляции развивающегося при сенсоневральной тугоухости апоптоза путем использования мелатонина.

Основным методом лечения шума в ушах (tinnitus) остаются применение индивидуально подобранных шумовых маскирующих устройств и когнитивно-поведенческая терапия, при которой человека учат отвлекаться от шума, расслабляться, не слышать его. Шумовые маскирующие устройства работают на подобранной частоте, заглушая шум в ушах, их можно сочетать со слуховым аппаратом или использовать самостоятельно [13]. В лечении вестибулярных нарушений также продолжают изучаться возможность применения таких препаратов, как антигистаминные, триметадион, пластыри со скополамином [13]. Также рекомендуют лечебно-профилактическую физкультуру, направленную на вестибулярную компенсацию, в том числе за счет подключения зрительной и проприоцептивной чувствительности [13].

Заключение

Список ЛС, способных оказывать ототоксический эффект, носящий как обратимый, так и необратимый характер, достаточно велик, а механизмы ототоксичного воздействия сложны и многообразны. К сожалению, потеря слуха, связанная с фармакотерапией, может длительное время оставаться незамеченной до того момента, когда начинаются проблемы с пониманием речи. Также и вестибулярные нарушения часто уже диагностируются на стадиях, когда у пациента возникают серьезные проблемы с равновесием. Поэтому раннее выявление потери слуха, вызванной ототоксическими ЛС, своевременные мероприятия по коррекции выявленных нарушений, включающие в том числе возможную отмену ототоксических препаратов, а также профилактика развития данной НлР имеют очень важное значение. Мониторинг степени нарушения слуха дает возможность для рассмотрения альтернативных схем лечения, направленных на минимизацию или предотвращение прогрессирования потери слуха. В процессе мониторинга ототоксического действия ЛС велика роль клинического фармаколога и аудиолога, консультация указанных специалистов может помочь лечащему врачу в выборе адекватной тактики ведения пациентов [5].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bauman N. Drugs and tinnitus: put yourself in the driver's seat. *Tinnitus Today*. 2009;34(1):21-23.
2. Heck WE, Corwin Hinshaw H, Parsons HG. Auditory Ototoxicity in Tuberculosis Patients Treated with Dihydrostreptomycin. A Report of the Incidence of Hearing Loss in a Series of 1.150 Cases. *JAMA*. 1963;186:18-20.
3. Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26:791-810.
4. Johnson AC, Morata T. Occupational Exposure to Chemicals and Hearing Impairment. *Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals*. 2010;44(4):1-190.
5. Schellack N, Naude A. An overview of pharmacotherapy-induced ototoxicity. *S Afr Fam Pract*. 2012;55(4):357-365.
6. *Ototoxicity*. Vestibular Disorders Association website. http://www.vestibular.org/ototoxicity. Accessed March 23, 2014.
7. https://www.drugs.com
8. Zarandy M. Diseases of the Inner Ear. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 2010;85-89.
9. Stach BA. *Clinical audiology: an introduction*. Delmar: Singular Publishing Group; 1998.
10. Steyger PS. Mechanisms involved in ototoxicity. *Seminars in Hearing/Volume*. 2011;32(3):217-228. https://doi.org/10.1055/s-0031-1286616
11. ASHA. (1994). Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA*. 2004;36(12):11-19. Ototoxic drugs can damage hearing. Retrieved July 5, 2005, from www.asha.org/about/news/tipsheets/ototoxic
12. Miller ML. Drug-Induced Diseases. Prevention, Detection, and Management 3rd Edition by James E. Tisdale and Dougglas A. Miller. Chapter 55. *Ototoxicity*. 2018;1233-1252.
13. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol*. 2005;23:8588-8596. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.5355
14. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:355-360.
15. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1187-1196. https://doi.org/10.1007/s00405-016-4117-z
16. Иванов С.А., Журавский С.Г., Галагудза М.М. Цисплатиновая ототоксичность. *Вестник оториноларингологии*. 2012;4:82-87.
Ivanov SA, Zhuravskiy SG, Galagudza MM. Tsisplastinovaya ototoksichnost'. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012;4:82-87. (In Russ.).
17. Миронович О.Л., Близнец Е.А., Гарбарук Е.С., Белогурова М.Б., Субора Н.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Маркова Т.Г., Поляков А.В. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов TPMT, COMT И ABCC3 с развитием нарушения слуха, индуцированного приемом цисплатина. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(4):60-66.
Mironovich OL, Bliznets YeA, Garbaruk YeS, Belogurova MB, Subora NV, Varfolomeyeva SR, Kachanov DYu, Shamanskaya TV, Markova TG, Polyakov AV. Analiz assotsiatsii polimorfnykh variantov genov TPMT, COMT I ABCC3 s razvitiyem narusheniya slukha, indutsirovannogo priyomom tsisplastina. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;83(4):60-66. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino201883460
18. Petersen L, Rogers C. *Aminoglycoside-induced hearing deficits — a review of cochlear ototoxicity*. 2014;77-82. https://doi.org/10.1080/20786190.2014.1002220
19. American Speech-Language-Hearing Association. Audiologic management of Individuals Receiving Cochleotoxic Drug Therapy. 1994.
20. Al-Malky G, Suri R, Dawson SJ, et al. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: a study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol*. 2011;50(2):112-122. https://doi.org/10.3109/14992027.2010.524253
21. Ramma L, Ibekwe TS. Cochleo-vestibular clinical findings among drug resistant tuberculosis patients on therapy-a pilot study. *Int Arch Med*. 2012;5(1):1-5. https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-3.
22. Hotz M, Harris F, Probst R. Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope*. 1994;104:1130-1134. https://doi.org/10.1288/00005537-199409000-00014
23. Saunders JE. Vestibuiotoxicity: a risk of home aminoglycoside therapy. *J Okla State Med Assoc*. 2005;98(12):596-600.
24. *Безопасность лекарств*. Руководство по фармаконадзору. Под ред. Викторова А.П., Мальцева В.И., Белоусова Ю.Б. К.: Морион; 2007.
Bezopasnost' lekarstv. Rukovodstvo po farmakonadzoru. Pod red. Viktorova A.P., Mal'tseva V.I., Belousova Yu.B. K.: Morion; 2007. (In Russ.).
25. *Рациональная антимикробная терапия*. Под ред. Яковлева В.П., Яковлева С.В. М.: Литтерра; 2003.
Ratsional'naya antimikrobnaya terapiya. Pod red. Yakovleva V.P., Yakovleva S.V. M.: Litterra; 2003. (In Russ.).
26. Коняева Е.И., Матвеев А.В., Радзивил П.Н., Захарова А.Н., Коваль Е.А. Анализ побочных реакций лекарственных средств у пациентов пожилого возраста в АР Крым. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2011;2:29-33.
Konyayeva EI, Matveev AV, Radzivill PN, Zakharova AN, Koval EA. Analiz pobochnykh reaktsiy lekarstvennykh sredstv u patsiyentov pozhilogo vozrasta v AR Krym. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. 2011;2:29-33. (In Russ.).
27. Kucers A, Bennett N. *The use of antibiotics: a comprehensive review with clinical emphasis*. London: William Heinemann Medical Books; 1987.
28. Voogt G, Schoeman H. *Ototoxicity of aminoglycoside drugs in tuberculosis treatment*. S Afr J Commun Disord. 1996;43:3-6.
29. Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. In: Campbell K.C.M., editor. *Pharmacology and ototoxicity for audiologists*. New York, NY: Thomson Delmar Learning. 2007.
30. Troost BT, Waller MA. Drug induced vestibulocochlear toxicity. In: Biller J, editor. *Iatrogenic neurology*. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1998.
31. Bastian I, Colebunders R. Treatment and prevention of multidrug-resistant tuberculosis. *Drugs*. 1999;58:633-661. https://doi.org/10.2165/00003495-199958040-00005
32. Брюханов В.М. Об ототоксичности петлевых диуретиков. *Нефрология*. 2011;2:13-19.
Bryukhanov VM. Ob ototoksichnosti petlevykh diuretikov. *Nefrologiya*. 2011;2:13-19. (In Russ.).
33. Rybak LP. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26:829-844.
34. Ding D, Liu H, Qi W, Jiang H, Li Y, Wu X, Sun H, Gross K, Salvi R. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *Journal of Otology*. 2016;11(4):145-156. https://doi.org/10.1016/j.joto.2016.10.001
35. Mukherjee DK, Mukherjee K. Ototoxicity of commonly used pharmaceutical preparations. *Niger Med J*. 1979;9:52-57.
36. Obasikene G, PROC Adobamen, Okundia P, Ogusi FO. Prevalence of ototoxicity in University of Benin Teaching Hospital, Benin city:

A 5-year review Year. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2012;15(4): 453-457.

37. Balfour AJ. The bite of Jesuits' bark. *Aviat Space Environ Med*. 1989;60:4-5.
38. Lee CS, Heinrich J, Jung TT. Quinine-indued ototoxicity: Alterations in cochlear blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107:233.
39. Cuffel C, Guyot JP. Aspirin ototoxicity: a rare situation today. *Rev Med Suisse*. 2013;9(400):1785-1788.
40. Mongan E, Kelly P, Nies K, Porter WW, Paulus HE. Tinnitus as an indication of therapeutic serum salicylate levels. *Journal of the American Medical Association*. 1973;226:142-145.
41. Okuyucu S, Guven OE, Akoglu E, Uçar E, Dagli S. Effect of phosphodiesterase-5 inhibitors on hearing. *J Laryngol Otol*. 2009;123(7):718-722.
https://doi.org/10.1017/S002221510900423X
42. McGwin GJr. Phosphodiesterase type 5 inhibitor use and hearing impairment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(5):488-492.
https://doi.org/10.1001/archoto.2010.51
43. Khan AS, Sheikh Z, Khan S, Dvivedi R, et al. Viagra deafness-sensorineural hearing loss and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Laryngoscope*. 2011;121(5):1049-1054.
https://doi.org/10.1002/lary.21450
44. Barreto MA, Bahmad FJr. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(6):727-733.
https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130133
45. Caldas N, Caldas SN. Surdez Súbita. Em: Lopes OF, Campos CA. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Roca; 1994.
46. Maia RA, Cahali S. Surdez súbita. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(2):238-248.
https://doi.org/10.1590/S0034-72992004000200015
47. Penido NO, Ramos HVL, Barros FA, Cruz OLM, Toledo RN. Clinical and etiological factors and evolution of hearing in sudden deafness. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(5):633-638.
48. Shuknecht HF. *Pathology of the Ear*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
49. Bahmad JrF. Temporal bone histopathology — idiopathic sudden hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008;74(1):159.
50. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol*. 2018;22(2):59-68.
https://doi.org/10.7874/jao.2017.00360
51. Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan G, Helt WJ, Dille M. Pro- posed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA health-care (COMP-VA). *J Rehabil Res Dev*. 2014;51:81-100.
https://doi.org/10.1682/JRRD.2013.04.0092.
52. Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T, et al. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:3749-3755.
53. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising ef cacy. *Am J Clin Oncol*. 2013;36:1-6.
https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31822e006d.
54. Gurney JG, Bass JK, Onar-Thomas A, Huang J, Chintagumpala M, Bouffet E, et al. Evaluation of amifostine for protection against cispl- atin-induced serious hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16:848-855.
https://doi.org/10.1093/neuonc/not241
55. Dias MA, Sampaio AL, Venosa AR, Meneses Ede A, Oliveira CA. The chemopreventive effect of Ginkgo biloba extract 761 against cisplatin ototoxicity: a pilot study. *Int Tinnitus J*. 2015;19:12-19.
https://doi.org/10.5935/0946-5448.20150003
56. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramsohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int*. 2007;72:359-363.
https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002295
57. Doolittle ND, Muldoon LL, Brummett RE, Tyson RM, Lacy C, Bubalo JS, et al. Delayed sodium thiosulfate as an otoprotectant against carboplatin-induced hearing loss in patients with malignant brain tumors. *Clin Cancer Res*. 2001;7:493-500.
58. Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, London WB, Frazier AL, Womer RB, et al. Children's Oncology Group. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer*. 2005;104:841-847.
https://doi.org/10.1002/cncr.21218
59. Katzenstein HM, Chang KW, Krailo M, Chen Z, Finegold MJ, Rowland J, et al. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma: a report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009;115:5828-5835.
https://doi.org/10.1002/cncr.24667
60. Marshak T, Steiner M, Kaminer M, Levy L, Shupak A. Prevention of cisplatin-induced hearing loss by intratympanic dexamethasone: a Randomized Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:983-990.
https://doi.org/10.1177/0194599814524894
61. Лиленко С.В. Ототоксичность антибиотиков: как снизить риски. Эффективная фармакотерапия. *Пульмонология и оториноларингология*. 2013;1(10):24-28.
Lilenko SV. Ototoksichnost' antibiotikov: kak snizit' riski. Effektivnaya farmakoterapiya. *Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2013;1(10):24-28. (In Russ.).
62. Петрова Н.Н., Перевозчикова В.Н., Маслова Ю.А., Перевозчикова Н.Г. Отопротективный эффект мелатонина при аминогликозидной сенсоневральной тугоухости. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2014;11(3):150-157.
Petrova NN, Perevozchikova VN, Maslova YuA, Perevozchikova NG. Otoprotektivnyy effekt melatonina pri aminoglikozidnoy sensonevral'noy tugoukhosti. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2014;11(3):150-157. (In Russ.).

Поступила 08.07.19
Received 08.07.19
Принята в печать 09.08.19
Accepted 09.08.19