

ОТОТОКСИЧНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Махонько М.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, e-mail: marphed@yandex.ru

Ототоксичность лекарственных препаратов (ЛП) по-прежнему остается важной проблемой при лечении заболеваний. Многие ЛП обладают ототоксичностью (как кохлеарной, так и/или вестибулярной), являющейся частью их профиля побочных эффектов. Специалистами идентифицированы классы лекарственных средств (ЛС), обладающих ототоксичным потенциалом (в том числе противоопухолевых ЛС – моноклональных антител). Риск развития ототоксичности увеличивается при длительном лечении ЛП, возрастании его кумулятивной дозы, при однократном введении большой дозы, генетической предрасположенности к ототоксичному эффекту. Ряд ученых отмечают, что определенные состояния (возраст, сопутствующее или предшествующее лечение аналогичным ЛП, ранее существовавшая потеря слуха) предрасполагают к риску ототоксичности у пациента. Терапия некоторыми ототоксичными ЛП в качестве местных ушных капель при нарушении целостности барабанной перепонки может привести к риску токсического воздействия на слуховой и вестибулярный аппараты; имеет противопоказания: неврит слухового нерва. Согласно последним данным клиницистов, для диагностики ототоксичности рекомендовано проводить аудиометрический мониторинг, вестибулотоксичности – тестирование вызванного вестибулярного миогенного потенциала у больных. В настоящее время использовать ЛП с ототоксичным действием необходимо с крайней осторожностью или желателно назначить ЛП другой фармакологической группы без данного побочного эффекта.

Ключевые слова: ототоксичные лекарственные препараты; вестибулотоксичность; потеря слуха; побочные эффекты.

OTOTOXIC DRUGS IN MODERN CLINICAL PHARMACOLOGY

Makhonko M.N.¹

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: marphed@yandex.ru

Ototoxicity of drugs (D) is still an important problem in the treatment of diseases. Many D have ototoxicity (both cochlear and/or vestibular), which is part of their side effect profile. Specialists have identified classes of D with ototoxic potential (including antitumor D – monoclonal antibodies). The risk of developing ototoxicity increases with prolonged treatment of D, an increase in its cumulative dose, with a single administration of a large dose, a genetic predisposition to an ototoxic effect. A number of scientists note that certain conditions (age, concomitant or previous treatment with similar D, pre-existing hearing loss) predispose to the risk of ototoxicity in the patient. Therapy with some ototoxic D as local ear drops in violation of the integrity of the eardrum can lead to the risk of toxic effects on the auditory and vestibular apparatus; has contraindications: neuritis of the auditory nerve. According to the latest data of clinicians, audiometric monitoring is recommended for the diagnosis of ototoxicity, vestibulotoxicity – testing of the induced vestibular myogenic potential in patients. Currently, it is necessary to use an ototoxic D with extreme caution or it is desirable to prescribe a D of another pharmacological group without this side effect.

Keywords: ototoxic drugs; vestibulotoxicity; hearing loss; side effects.

В последние годы значительно возросла осведомленность врачей о побочных эффектах ЛП на орган слуха и вестибулярный аппарат, таких как потеря слуха, шум в ушах, головокружение [1]. Ототоксичность – нарушение функции внутреннего уха, особенно улитки, полукружных каналов и/или слуховых, вестибулярных нервов, связанное с воздействием фармакологических ЛП, химических агентов. Кохлеотоксичность – повреждение органа слуха (улитки, слуховых нервов). Вестибулотоксичность – повреждение

органа равновесия (полукружных каналов, сферического и эллиптического мешочков, вестибулярных нервов). У лиц отдельных профессий, работающих в условиях воздействия опасных химических веществ (растворителей, металлов, ЛВ) и шума, имеется высокий риск развития кохлео- и вестибулотоксичности. В недавнее время в клинической практике был достигнут значительный прогресс в понимании ототоксичных эффектов и механизмов, лежащих в основе действия ЛП.

Цель исследования – анализ данных современной иностранной литературы об ототоксичности, вызванной некоторыми ЛП, у пациентов.

Материалы и методы исследования. Были проведены поиск и анализ зарубежной литературы, отвечающей требованиям доказательной медицины и действующей нормативной базы в период с 2015 по 2023 гг. Использовались открытые базы научной литературы (PubMed, Cochrane Library, MEDLINE, Elsevier).

Проанализированы сведения 237 научных трудов, из которых отобраны 42 источника, наиболее корректно отвечающих поставленной задаче.

Результаты исследования и их обсуждение

H.G. Rizk et al. [2] констатируют, что в эпоху растущей полипрагмазии побочные эффекты ЛП, такие как ото- и вестибулотоксичность, имеют значительные последствия для общественного здравоохранения. Исследователями этой группы идентифицировано 194 системно назначаемых ЛП, ассоциированных с ототоксичностью, чаще всего это противомикробные, психотропные, гипотензивные/антиаритмические, нестероидные противовоспалительные и антинеопластические ЛС. Были обнаружены признаки кохлеотоксичности у 165, вестибулотоксичности у 100 ЛП. Был также проведен обзор доказательств ототоксичности ототопических ЛП.

Волосковые клетки улитки уязвимы к акустической травме и ототоксичным ЛП. Эти повреждения также могут привести к дегенерации спиральных ганглиозных нейронов, но это происходит в течение нескольких месяцев или лет. Как лечение аминогликозидами, так и чрезмерная акустическая стимуляция приводили к потере волосковых клеток [3]. Хотя потеря слуха больше не считается неизбежным вредом для пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУТ), ототоксичные ЛП продолжают использоваться для лечения ряда инфекционных и онкологических заболеваний по всему миру. Эти ЛС ежегодно приводят к более чем полумиллиону случаев потери слуха во всем мире. В настоящее время не существует международных стандартов профилактики и лечения потери слуха, связанной с приемом ототоксичных ЛП [4]. В 10 противотуберкулезных больницах Южной Африки лица с ЛУТ с уже существующей потерей слуха подвергались особому риску клинически значимой потери слуха при лечении аминогликозидсодержащими ЛП, чем лица с нормальным

исходным слухом. Пациенты старше 13 лет проходили клиническое и аудиологическое исследования перед началом терапии. Обследовали 936 больных, средний возраст которых составил 35 лет. 142 человека (15%) сообщили о существовавших жалобах на слух до того времени. Из 482 пациентов, прошедших аудиометрию, у 290 (60%) ранее была потеря слуха, распространенность которой была самой высокой среди больных старше 50 лет или если в анамнезе отмечалось лечение от туберкулеза ЛП второй линии [5]. Частота ототоксичности, вызванной аминогликозидами, в центре ЛУТ, расположенном в больнице Святого Сердца (Special) Ланторо, Абекута, Нигерии, составила 22,9% у больных. Всем лицам проводилась базовая (при поступлении) и последовательная аудиометрия. Клиническими предикторами ототоксичности были: средний возраст, сопутствующий сахарный диабет, индекс массы тела при поступлении и сопутствующий ретровирусный статус у больных. Специалисты должны учитывать эти факторы при выборе аминогликозидов для использования во время интенсивной фазы лечения противотуберкулезными ЛП второй линии [6]. В двух крупных противотуберкулезных больницах в Аддис-Абебе, Эфиопии, был проведен анализ 900 медицинских карт, который выявил ототоксичные симптомы у 42 (4,8%) пациентов. Данные проявления купировались путем модификации схем лечения, включая дозу и частоту введения ЛП. Авторы считают, что ситуация будет продолжаться, пока страны не примут недавнее руководство ВОЗ по отказу от инъекций и при определенных условиях [7].

E.L. Sagwa et al. [8] оценивали связь между применением стрептомицина, амикацина, канамицина и капреомицина при лечении туберкулеза и сообщениями об ототоксичности органов фармаконадзора. Сообщения о глухоте были наиболее связаны с приемом амикацина, за которым следовало применение канамицина. Жалобы на головокружение были связаны с применением капреомицина. Возраст и пол не повлияли на сообщения об ототоксичности. В Индии были отобраны 22 исследования инъекционными препаратами второго ряда для лечения ЛУТ: ототоксичность наблюдалась у 10,12% пациентов в течение $3,8 \pm 2,6$ месяца после начала лечения, когда она оценивалась либо с аудиометрией, либо без нее. Нейросенсорная потеря наблюдалась в трех исследованиях (высокочастотная потеря: капреомицин 25,0%, амикацин 19,7%; канамицин 13,3%, стрептомицин 11,8% больных; незначительная потеря слуха: амикацин 8,2%; стрептомицин 5,9%, канамицин 4,8% лиц). Большинство пациентов, испытывавших ототоксичность, были вылечены путем прекращения (49,6%) или замены лечения (40,8%) [9]. L.K. Dillard et al. [10] изучили результаты 18 исследований из 10 стран. Общая распространенность ототоксичной потери слуха составила 40,62% для всех ЛП (канамицин 49,65%, амикацин 38,93%, капреомицин 10,21%). Ученые подчеркивают, что неиспользование аминогликозидов может привести к предотвращению примерно 50000 случаев потери слуха ежегодно. Широкомасштабной профилактики потери

слуха можно добиться, следуя обновленным рекомендациям ВОЗ по терапии ЛУТ. Когда потери слуха избежать невозможно, следует уделять приоритетное внимание вторичной и третичной профилактикам. После введения полностью пероральных схем лечения больных с ЛУТ за последние несколько лет применение инъекционных препаратов второго ряда сократилось. Однако они, как и прежде, важны для противотуберкулезной терапии. Были обследованы 47 пациентов, которые получали амикацин и/или капреомицин, из них у 16 (34,0%) развилась ототоксичность. Развитие ототоксичности чаще наблюдалось у пациентов, получавших амикацин [11]. А. Arnold et al. [12] также отметили, что в Соединенном Королевстве Великобритании в 4 центрах лечения ЛУТ были рассмотрены истории болезни 100 больных, последовательно проходивших терапию капреомицином и амикацином. 40% процентов всех пациентов прекратили прием инъекционных препаратов из-за потери слуха. У 55% процентов пациентов наблюдалась ототоксичность, которая была в 5 раз более вероятна у тех, кто начал принимать амикацин, чем у тех, кто получал только капреомицин. Клиницисты констатируют, что лечение ЛУТ требует длительной терапии комбинацией нескольких препаратов второго ряда, связанных с многочисленными побочными эффектами, которые могут вызвать серьезные заболевания, такие как глухота. Относительно высокая частота нежелательных явлений, приводящих к постоянному прекращению приема, наблюдалась при применении трех инъекционных препаратов второго ряда (амикацин, канамицин, капреомицин). У фторхинолонов, клофазимина и бедаквилаина была самая низкая частота нежелательных явлений, приводящих к постоянной отмене препарата, в то время как у инъекционных препаратов второго ряда, аминосалициловой кислоты и линезолида была самая высокая частота [13].

Применение ванкомицина по-прежнему очень распространено для борьбы с тяжелыми инфекциями, вызываемыми грамположительными бактериями, одними из его основных побочных эффектов являются ототоксичность, вертиго, звон в ушах из-за нарушения рекомендаций по дозировке, скорости разведения и типам инфузий, длительной терапии, а противопоказанием к применению служит неврит слухового нерва [14].

S.Z.M. Hussain et al. [15] обращают внимание по сообщениям о случаях ототоксичности на тот факт, что невозможно с абсолютной уверенностью сказать, превосходят ли хинолоны аминогликозиды или уступают при использовании в виде ушных капель для местного применения при хроническом гнойном среднем отите. Вестибулотоксичность возникает при системном введении аминогликозидов. Имеющиеся в продаже ототопические аминогликозидные ЛП для лечения заболеваний наружного/среднего уха при наличии дефекта барабанной перепонки вызывают ототоксичность [16]. Отологические повреждения, вызванные ототопическими ЛП аминогликозидов, нечасты при использовании для лечения

ушных инфекций с неповрежденной барабанной перепонкой. Известно, что парентеральное введение аминогликозидов связано со значительной частотой повреждения улитки и вестибулярного аппарата. Считается, что несоответствие между местным и парентеральным ототоксичными эффектами является результатом сочетания факторов, включая защитную функцию элементов, покрывающих мембрану круглого окна, низкие концентрации антибиотиков в местных антибиотических ЛП, продолжительность воздействия и невозможность обнаружить едва заметные изменения слуха или вестибулярного аппарата. Например, T.B. Lau et al. [17] представили случай острой вестибулопатии после 2-недельного курса местного применения ушных капель с гентамицином. По данным J.A. Handelsman et al. [18], 56 пациентов из 71 с муковисцидозом для лечения его обострения, вызванного колонизацией синегнойной палочкой, имели дисфункцию вестибулярной системы, а у 15 больных наблюдалась потеря слуха при применении аминогликозидов. При рассмотрении взаимосвязи между слуховой и вестибулярной функциями у 13 лиц наблюдалась как потеря слуха, так и нарушение вестибулярной функции. R.V. Necke et al. [19] проанализировали 27 исследований, в подавляющем большинстве из которых были выявлены вестибулотоксичные побочные эффекты, вызванные аминогликозидными ЛП (до 60%). Отмечено, что, поскольку волосковые клетки I типа (особенно полукружных каналов) более восприимчивы к ототоксичности, видеоимпульсный тест головы и тестирование вызванного вестибулярного миогенного потенциала кажутся более перспективными для раннего выявления вестибулотоксичности, чем калорический и ротационный тесты.

Ототоксичность относится к повреждению структур внутреннего уха и их функций (слуха и равновесия) после воздействия специфических стационарных ЛС: аминогликозидных антибиотиков, препаратов на основе платины [20]. Цисплатин – ЛП с хорошими клиническими эффектами и низкой стоимостью, но в то же время ототоксичность значительно ограничивают его практическое применение [21]. Он является высокоэффективным противоопухолевым ЛП, обычно используемым при лечении солидных злокачественных опухолей. Однако от 20 до 70% пациентов развивается ототоксичность, индуцированная цисплатином, проявляющаяся в виде прогрессирующей, двусторонней и необратимой потери слуха. Все большее количество данных свидетельствует о том, что эта ототоксичность связана с продуцированием активных форм кислорода и активацией апоптотического пути в тканях улитки [22]. Основными причинами нейросенсорной потери слуха являются повреждение сосудистой оболочки, дегенерация спиральных ганглиев и гибель волосковых клеток. Попадая в волосковые клетки, цисплатин нарушает метаболизм органелл, вызывает окислительный стресс и воздействует на ДНК, вызывая внутриклеточное повреждение [23]. В научном труде S.J. Crabb et al. [24] указывают, что применение цисплатина приводит к постоянной и

необратимой потере слуха до 50% пациентов. Считается, что цисплатин и гентамицин повреждают слух по общему механизму, включающему активные формы кислорода во внутреннем ухе, однако могут обладать и различными ототоксичными механизмами. Было показано, что аспирин сводил к минимуму ототоксичность, вызванную гентамицином, но аспирин не защищал от ототоксичности, связанной с цисплатином.

A.J.F. Tampio et al. [25] описали случай 67-летнего мужчины со злокачественной меланомой IV стадии, у которого во время приема ниволумаба (противоопухолевого ЛС – моноклонального антитела) развилась двусторонняя нейросенсорная тугоухость (НТ). Был назначен 3-недельный курс системных глюкокортикостероидов в высоких дозах, после которого она прошла.

У 16,9% пролеченных пациентов ингибиторами рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 наблюдался какой-либо отоларингологический побочный эффект; этот показатель был самым высоким при применении тепротумумаба (ЛП указанной группы, моноклонального антитела). Эти результаты требуют тщательного аудиологического мониторинга с немедленным направлением к отоларингологу в случае развития отоларингологических нежелательных явлений [26]. C.Y. Yu et al. [27] представили информацию о серии случаев снижения слуха, связанных с лечением тепротумумабом, и подчеркнули важность объективного аудиологического тестирования больных до и после начала терапии данным ЛП, поскольку субъективные изменения слуха могут неточно отражать объективную функцию слуха. Предполагается, что тепротумумаб может играть определенную роль в усилении НТ. В научной работе A. Chow and R.Z. Silkiss [28] сообщили о случае женщины 50 лет, у которой после третьей дозы тепротумумаба появился шум в ушах, потом последовала явная потеря слуха после пятой дозы. Ее аудиограмма показала двустороннюю потерю слуха легкой и среднетяжелой степени тяжести, которая была значительно хуже по сравнению с исходной аудиограммой, сделанной до лечения. Прием тепротумумаба был немедленно прекращен, однако повторная аудиограмма через 6 недель не показала улучшения. T.J. Lu et al. [29] написали о растущих сообщениях о потере слуха от тепротумумаба. На сегодняшний день эффективный протокол лечения потери слуха в таких условиях не определен. Исследователи представили отчет об устранении потери слуха, связанной с тепротумумабом, при быстром пероральном приеме преднизолона. 70-летняя женщина, получавшая тепротумумаб, испытала внезапную потерю слуха и шум в ушах после первой инфузии. Аудиограмма продемонстрировала легкую, переходящую в среднетяжелую смешанную кондуктивную и НТ, которую незамедлительно лечили преднизолоном в дозе 60 мг в течение 7 дней с постепенным снижением в течение 1 недели. Аудиограмма, проведенная 3 недели спустя, продемонстрировала возвращение слуха к нормальным пороговым значениям, и весь курс лечения тепротумумабом был завершен без

дальнейших проблем. Этот случай подчеркнул важность аудиометрического мониторинга, оперативного выявления слуховых симптомов и потенциальной возможности пероральных глюкокортикостероидов обратить вспять потерю слуха, обусловленную приемом тепротумумаба. Однако J. Highland et al. [30] сообщали, что у 61-летней женщины с офтальмопатией Грейвса после лечения тепротумумабом наблюдались двусторонняя потеря слуха, шум в ушах; аудиограмма показала легкую, переходящую в среднетяжелую НТ; повторная аудиометрия, проведенная через 4 месяца после прекращения приема тепротумумаба и лечения пероральными глюкокортикостероидами, не изменилась. Исследование С.М. Sears et al. [31] было посвящено анализу состояния 27 пациентов после последней инфузии тепротумумаба, в результате которого выявлено, что у большинства больных с шумом в ушах (100%), заложенностью ушей (90,9%) и аутофонией (83,3%) симптомы исчезли, тогда как только у 5 из них развилась стойкая НТ, связанная с тепротумумабом, и у 1 пациента также развилась патология евстахиевой трубы. Проводилась аудиометрия до и после лечения. Потеря слуха в анамнезе была выявлена как фактор риска развития двусторонней НТ, связанного с приемом тепротумумаба. А.С. Ding et al. [32] также описали случай развития двусторонней НТ у 77-летней женщины после лечения тепротумумабом. Аудиометрия после прекращения терапии показала двустороннюю НТ средней и среднетяжелой степени тяжести с показателями распознавания слов 64% в правом ухе и 68% в левом ухе. Учитывая, что существуют рекомендации по проведению аудиограмм для ототоксичных ЛП, таких как гентамицин и цисплатин, специалисты рекомендуют проводить аудиометрический мониторинг пациентов, проходящих лечение тепротумумабом до, во время и после инфузии.

А. Yehya et al. [33] изучили медицинские записи о распространенности потери слуха среди иорданских больных, регулярно получающих (162 пациента) ототоксичные ЛП; 65% из них страдали НТ, в основном легкой и среднетяжелой степени тяжести. Наиболее часто используемым ототоксичным ЛП был аспирин (82%), за ним следовали петлевые диуретики (77%) и аминогликозиды (57%). Пожилой возраст, большее количество сопутствующих заболеваний и прием большего количества ототоксичных ЛП увеличивали вероятность потери слуха.

С. Ajmani et al. [34] выявили из 48 пациентов с анкилозирующим спондилитом, получавших нестероидные противовоспалительные ЛП, у 28 двустороннюю тугоухость. У 29 больных наблюдалась кондуктивная, у 16 – смешанная тугоухость, у 3 – НТ. Потеря слуха легкой степени тяжести отмечалась у 38, от средней до тяжелой – у 10 пациентов.

Типичные представители петлевых диуретиков, этакриновая кислота или фуросемид вызывают лишь временную потерю слуха, но редко – постоянную глухоту, если только они не

применяются при тяжелой острой или хронической почечной недостаточности или в сочетании с другими ототоксичными ЛП. Петлевой диуретик вызывает уникальные патологические изменения в улитке, такие как образование отечных пространств в эпителии сосудистой полоски, что приводит к быстрому снижению эндолимфатического потенциала и к потере микрофонного потенциала улитки, суммирующего потенциала и потенциала комплексного действия. Когда диуретики вызывают транзиторную ишемию, барьер «кровь – улитка» временно разрушается, позволяя проникать токсичным химическим веществам [35].

Некоторые противомалярийные ЛС были перепрофилированы для лечения других патологий, таких как аутоиммунные расстройства, ревматические заболевания, вирусные заболевания, рак. Известно, что старые противомалярийные ЛП, такие как производные хинолина, проявляют ототоксичность, однако ряд новых синтетических противомалярийных ЛС, в частности производные артемизинина, демонстрируют неизвестную ототоксичность. Неблагоприятные аудиовизуальные эффекты варьируются в зависимости от самого ЛП, его дозы и способа введения, а также комбинации ЛС, лечимого заболевания и индивидуальной предрасположенности пациента. Часто сообщалось о головокружении, в то время как потеря слуха, шум в ушах наблюдались гораздо реже, и большинство из этих симптомов были обратимыми [36]. Хлорохин и гидроксихлорохин, азитромицин, а также противовирусные ЛП, такие как ремдесивир, фавипиравир и лопинавир, предлагаемые для лечения вируса SARS-CoV-2 (COVID-19), могут вызывать потенциальные ототоксичные побочные эффекты [37]. Признаки НТ и/или шума в ушах после лечения хлорохином или гидроксихлорохином могут быть временными, но имеются сообщения о стойкой слуховой и вестибулярной дисфункции. Это происходит нечасто, но воздействие может быть существенным. Также известно об аномальном развитии кохлеовестибулярной системы у новорожденных после лечения хлорохином беременных женщин. Рекомендуемая доза хлорохина при инфекции COVID-19 значительно выше, чем обычная доза для лечения малярии, следовательно, вполне вероятно, что ототоксичный эффект будет сильнее [38]. Имеющиеся данные об азитромицине, ритонавире, рибавирине и ивермектине, предложенных для лечения COVID-19, свидетельствуют о том, что их ото- и вестибулотоксичные эффекты могут быть предположены с помощью аудиологического мониторинга для пациентов, особенно в группах высокого риска, таких как пожилые люди и лица с нарушениями слуха [39]. A. Ciorba et al. [40] напоминали о том, что здоровые субъекты, принимавшие хлорохин и гидроксихлорохин в качестве профилактических средств против SARS-CoV-2 во время пандемии, должны были проходить аудиологический скрининг, чтобы выявить ранние проявления возможных ототоксичных повреждений.

В Тайване Р.-Х. Zhong et al. [41] изучили данные о 218 466 потребителях антидепрессантов. За каждым пациентом наблюдали в течение 5 лет. Было выявлено, что антидепрессанты повышают риск развития внезапной НТ. Кроме того, лица, принимавшие большее количество антидепрессантов, демонстрировали повышенный риск развития внезапной тугоухости относительно тех, кто принимал меньшее количество антидепрессантов. Поэтому врачам следует оценивать риски, преимущества использования антидепрессантов и избегать одновременного их назначения.

Профилактика осложнений заключается в знании групп риска, анализе показаний к терапии ЛП с ототоксичным эффектом, его правильной дозировке, аудиометрическом мониторинге, тестировании органа равновесия. Лечение осложнений обычно не приводит к положительным результатам. Однако следует помнить о «риске/пользе» иногда существующих ситуаций, когда использование ЛП неизбежно по жизненным показаниям.

Способ введения ЛС, а также его характеристики влияют на вероятность проведения адекватного мониторинга фармакокинетики ЛП. Невозможно предсказать индивидуальный риск лечения ототоксичным ЛП, но важно определить протоколы лечения с высоким риском. Необходимы дальнейшие высококачественные исследования, чтобы получить надежные данные о безопасности и эффективности фармакологических вмешательств для уменьшения потери слуха, вызванной ЛП [42].

Заключение. В настоящее время применение некоторых ЛП приводит к высокой распространенности ототоксичной потери слуха и вестибулярных расстройств. Для диагностики ототоксичности рекомендуют проводить аудиометрический мониторинг, вестибулотоксичности – тестирование вызванного вестибулярного миогенного потенциала у пациентов. Рациональное применение ЛП и осведомленность врачей об определенных предрасполагающих состояниях больных могут снизить риск ототоксичного воздействия ЛС.

Список литературы

1. Altissimi G., Colizza A., Cianfrone G., de Vincentiis M., Greco A., Taurone S., Musacchio A., Ciofalo A., Turchetta R., Angeletti D., Ralli M. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020. Vol. 24. no 15. P. 7946-7952. DOI: 10.26355/eurrev_202008_22477.
2. Rizk H.G., Lee J.A., Liu Y.F., Endriukaitis L., Isaac J.L., Bullington W.M. Drug-induced ototoxicity: a comprehensive review and reference guide // *Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 40. Is. 12. P. 1265-1275. DOI: 10.1002/phar.2478.

3. Kaur T., Ohlemiller K.K., Warchol M.E. Genetic disruption of fractalkine signaling leads to enhanced loss of cochlear afferents following ototoxic or acoustic injury // *Journal of Comparative Neurology*. 2018. Vol. 526. Is. 5. P. 824-835. DOI: 10.1002/cne.24369.
4. Lindeborg M.M., Jung D.H., Chan D.K., Mitnick C.D. Prevention and management of hearing loss in patients receiving ototoxic medications // *Bulletin of the World Health Organization*. 2022. Vol. 100. no 12. P. 789-796A. DOI: 10.2471/BLT.21.286823.
5. Hong H., Dowdy D.W., Dooley K.E., Francis H.W., Budhathoki C., Han H.-R., Farley J.E. Prevalence of pre-existing hearing loss among patients with drug-resistant tuberculosis in South Africa // *American Journal of Audiology*. 2020. Vol. 29. no 2. P. 199-205. DOI: 10.1044/2020_AJA-19-00103.
6. Sogebi O.A., Adefuye B.O., Adebola S.O., Oladeji S.M., Adedeji T.O. Clinical predictors of aminoglycoside-induced ototoxicity in drug-resistant tuberculosis patients on intensive therapy // *Auris Nasus Larynx*. 2017. Vol. 44. Is. 4. P. 404-410. DOI: 10.1016/j.anl.2016.10.005.
7. Shibeshi W., Sheth A.N., Admasu A., Berha A.B., Negash Z., Yimer G. Nephrotoxicity and ototoxic symptoms of injectable second-line anti-tubercular drugs among patients treated for MDR-TB in Ethiopia: a retrospective cohort study // *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2019. Vol. 20. suppl. 1. P. 31. DOI: 10.1186/s40360-019-0313-y.
8. Sagwa E.L., Souverein P.C., Ribeiro I., Leufkens H.G.M., Mantel-Teeuwisse A.K. Differences in VigiBase® reporting of aminoglycoside and capreomycin-suspected ototoxicity during tuberculosis treatment // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017. Vol. 26. no 1. P. 1-8. DOI: 10.1002/pds.4125.
9. Sarin R., Behera D., Khanna A., Singh V., Narang P., Deepak T.S. Second-line injectable induced ototoxicity in drug resistant tuberculosis: a systematic review of indian studies // *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019. Vol. 66. no 2. P. 279-287. DOI: 10.1016/j.ijtb.2019.04.007.
10. Dillard L.K., Martinez R.X., Perez L.L., Fullerton A.M., Chadha S., McMahon C.M. Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: a systematic review // *Journal of Infection*. 2021. Vol. 83. Is. 1. P. 27-36. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.010.
11. Freimane L., Barkāne L., Kivrane A., Sadovska D., Ulanova V., Ranka R. Assessment of amikacin- and capreomycin-related adverse drug reactions in patients with multidrug-resistant tuberculosis and exploring the role of genetic factors // *Journal of Personalized Medicine*. 2023. Vol. 13. Is. 4. P. 599. DOI: 10.3390/jpm13040599.
12. Arnold A., Cooke G.S., Kon O.M., Dediccoat M., Lipman M., Loyse A., Ster I.C., Harrison T.S. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017. Vol. 61. Is. 9. P. e02586-16. DOI: 10.1128/AAC.02586-16.

13. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P., Barkane L., Benedetti A., Brode S.K., Brust J.C.M., Campbell J.R., Chang V.W.L., Falzon D., Guglielmetti L., Isaakidis P., Kempker R.R., Kipiani M., Kuksa L., Lange C., Laniado-Laborin R., Nahid P., Rodrigues D., Singla R., Udawadia Z.F., Menzies D. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8. no 4. P. 383-394. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3.
14. Bruniera F.R., Ferreira F.M., Saviolli L.R.M., Bacci M.R., Feder D., Pedreira M.d.L.G., Peterlini M.A.S., Azzalis L.A., Junqueira V.B.C., Fonseca F.L.A. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015. Vol. 19. no 4. P. 694-700.
15. Hussain S.Z.M., Hashmi S.S., Qayyum A. Ototoxicity of topical antibiotic ear drops in chronic suppurative otitis media in humans: a review of the literature // *Cureus*. 2022. Vol. 14. Is. 12. P. e32780. DOI: 10.7759/cureus.32780.
16. Rutka J. Aminoglycoside vestibulotoxicity // *Advances in oto-rhino-laryngology*. 2019. Vol. 82. P. 101-110. DOI: 10.1159/000490277.
17. Lau T.B., Saniasiaya J., Govindaraju R. Topical gentamicin-induced acute vestibulopathy: a case report // *Malaysian Family Physician*. 2023. Vol. 18. P. 23. DOI: 10.51866/cr.266.
18. Handelsman J.A., Nasr S.Z., Pitts C., King W.M. Prevalence of hearing and vestibular loss in cystic fibrosis patients exposed to aminoglycosides // *Pediatric Pulmonology*. 2017. Vol. 52. no 9. P. 1157-1162. DOI: 10.1002/ppul.23763.
19. Hecke R.V., Rompaey V.V., Wuyts F.L., Leyssens L., Maes L. Systemic Aminoglycosides-induced vestibulotoxicity in humans // *Ear and Hearing*. 2017. Vol. 38. suppl. 6. P. 653-662. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000458.
20. Kros C.J., Steyger P.S. Aminoglycoside- and cisplatin-induced ototoxicity: mechanisms and otoprotective strategies // *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*. 2019. Vol. 9. Is. 11. P. a033548. DOI: 10.1101/cshperspect.a033548.
21. Li Y., Zhang T., Song Q., Gao D., Li Y., Jie H., Huang P., Zheng G., Yang J., He J. Cisplatin ototoxicity mechanism and antagonistic intervention strategy: a scope review // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2023. Vol. 17. P. 1197051. DOI: 10.3389/fncel.2023.1197051.
22. Tang Q., Wang X., Jin H., Mi Y., Liu L., Dong M., Chen Y., Zou Z. Cisplatin-induced ototoxicity: updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021. Vol. 163. P. 60-71. DOI: 10.1016/j.ejpb.2021.03.008.
23. Wang X., Zhou Y., Wang D., Wang Y., Zhou Z., Ma X., Liu X., Dong Y. Cisplatin-induced ototoxicity: from signaling network to therapeutic targets // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023. Vol. 157. P. 114045. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114045.

24. Crabb S.J., Martin K., Abab J., Ratcliffe I., Thornton R., Lineton B., Ellis M., Moody R., Stanton L., Galanopoulou A., Maishman T., Geldart T., Bayne M., Davies J., Lamb C., Sanjay Popat S., Joffe J.K., Nutting C., Chester J., Hartley A., Thomas G., Ottensmeier C., Huddart R., King E. COAST (cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): a phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss // *European Journal of Cancer*. 2017. Vol. 87. P. 75-83. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.033.
25. Tampio A.J.F., Dhanireddy S., Sivapiragasam A., Nicholas B.D. Bilateral sensorineural hearing loss associated with nivolumab therapy for stage iv malignant melanoma // *Ear, Nose and Throat Journal*. 2021. Vol. 100. suppl. 3. P. 286S-291S. DOI: 10.1177/0145561320940847.
26. Bertagnoli L.E., Seist R., Batts S., Stankovic K.M. Potential Ototoxicity of insulin-like growth factor 1 receptor signaling inhibitors: an in silico drug repurposing study of the regenerating cochlear neuron transcriptome // *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12. Is. 10. P. 3485. DOI: 10.3390/jcm12103485.
27. Yu C.Y., Correa T., Simmons B.A., Hansen M.R., Shriver E.M. Audiology findings in patients with teprotumumab associated otologic symptoms // *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2021. Vol. 24. P. 101202. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101202.
28. Chow A., Silkiss R.Z. Teprotumumab-associated chronic hearing loss screening and proposed treatments // *BMJ Case Reports*. 2022. Vol. 15. Is. 4. P. e248335. DOI: 10.1136/bcr-2021-248335.
29. Lu T.J., Amarikwa L., Winn B.J., Inserra M., Dosiou C., Kossler A.L. Oral Corticosteroids for teprotumumab-related hearing loss: a case report // *Case Reports in Ophthalmology*. 2023. Vol. 14. Is. 1. P. 134-139. DOI: 10.1159/000529422.
30. Highland J., Gordon S., Reddy D., Patel N. Ototoxicity and teprotumumab // *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 2022. Vol. 131. no 8. P. 910-913. DOI: 10.1177/00034894211042740.
31. Sears C.M., Azad A.D., Amarikwa L., Pham B.H., Men C.J., Kaplan D.N., Liu J., Hoffman A.R., Swanson A., Alyono J., Lee J.Y., Dosiou C., Kossler A.L. Hearing dysfunction after treatment with teprotumumab for thyroid eye disease // *American Journal of Ophthalmology*. 2022. Vol. 240. P. 1-13. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.02.015.
32. Ding A.S., Mahoney N.R., Campbell A.A., Creighton F.X. Sensorineural hearing loss after teprotumumab therapy for thyroid eye disease: a case report // *Otology and Neurotology*. 2022. Vol. 43. Is. 2. P. e148-e152. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003428.
33. Yehya A., Al-Trad B., Bani-Hmoud M., Rababa'h A.M. Pharmacogenetic screening of A1555G and C1494T mitochondrial mutations and the use of ototoxic drugs among Jordanians // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021. Vol. 25. no 18. P. 5684-5689. DOI: 10.26355/eurrev_202109_26787.

34. Ajmani S., Keshri A., Srivastava R., Aggarwal A., Lawrence A. Hearing loss in ankylosing spondylitis // *International journal of rheumatic diseases*. 2019. Vol. 22. no 7. P. 1202-1208. DOI: 10.1111/1756-185X.13560.
35. 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. Vol. 11. Is. 4. P. 145-156. DOI: 10.1016/j.joto.2016.10.001.
36. Jozefowicz-Korczynska M., Pajor A., Grzelczyk W.L. The Ototoxicity of antimalarial drugs-a state of the art review // *Frontiers in Neurology*. 2021. Vol. 12. P. 661740. DOI: 10.3389/fneur.2021.661740.
37. Ciorba A., Corazzi V., Skarzynski P.H., Skarzynska M.B., Bianchini C., Pelucchi S., Hatzopoulos S. Don't forget ototoxicity during the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic! // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2020. Vol. 34. P. 2058738420941754. DOI: 10.1177/2058738420941754.
38. Prayuenyong P., Kasbekar A.V., Baguley D.M. Clinical Implications of chloroquine and hydroxychloroquine ototoxicity for Covid-19 treatment: a mini-review // *Frontiers in Public Health*. 2020. Vol. 8. P. 252. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00252.
39. Little C., Cosetti M.K. A narrative review of pharmacologic treatments for COVID-19: safety considerations and ototoxicity // *The Laryngoscope*. 2021. Vol. 131. Is. 7. P. 1626-1632. DOI: 10.1002/lary.29424.
40. Ciorba A., Skarzynski P.H., Pelucchi S., Hatzopoulos S. Ototoxicity prevention during the SARS-CoV-2 (COVID-19) emergency // *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020. Vol. 23. P. 263-264. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.09.030.
41. Zhong P.-X., Li I.-H., Shih J.-H., Yeh C.-B., Chiang K.-W., Kao L.-T. Antidepressants and risk of sudden sensorineural hearing loss: a population-based cohort study // *International journal of epidemiology*. 2021. Vol. 50. no 5. P. 1686-1697. DOI: 10.1093/ije/dyab023.
42. Laurell G. Pharmacological intervention in the field of ototoxicity // *HNO*. 2019. Vol. 67. no 6. P. 434-439. DOI: 10.1007/s00106-019-0663-1.