Časopis výzkumu a aplikací v profesionální bezpečnosti (JOSRA). JOSRA 4 - 2014, roč. 7.

Ototoxické látky – časť 2

30.01.2015

Ototoxic Substances – Part 2

Marián Schwarz[1], Miroslav Dado[2], Richard Hnilica[2]

[1]Fakulta ekológie a environmentalistiky, Technická univerzita vo Zvolene, T. G. Masaryka 25, 960 53 Zvolen, Slovenská republika, schwarz@tuzvo.sk

[2]Fakulta environmentálnej a výrobnej techniky, Technická univerzita vo Zvolene, Študentská 26, 960 53 Zvolen, Slovenská republika, dado@tuzvo.sk, hnilica@tuzvo.sk

aminoglykozidy | ototoxicita | ototoxické látky | sluch | zdravotní rizika

Abstrakt

Druhá časť článku je venovaná ďalším skupinám ototoxických látok, ktoré sú široko používané v priemysle, v medicíne pri liečbe širokého spektra chorôb, sú súčasťou farieb a riedidiel atď., ako sú asfyxianty, kovy a ich zlúčeniny, antibiotiká, diuretiká, antineoplastiká a ďalšie liečivá. Tieto látky sú ďalej charakterizované mechanizmom ich účinku a vzhľadom na patofyziológiu so zameraním na synergizmus pri vzájomnom pôsobení ototoxických látok ako chemických faktorov a hluku ako fyzikálneho faktora súčasne. Pozornosť je venovaná aj spôsobom zníženia ototoxických účinkov.

Kľúčové slová: ototoxicita, strata sluchu, ototoxické látky, antibiotiká, aminoglykozidy

Abstract

The second part of the article is dedicated to other groups of ototoxic substances, which are widely used in industry, in medicine for the treatment of a wide range of diseases, and they are part of the colors and diluents etc., like asphyxiants, metals and metal compounds, antibiotics, diuretics, and other antineoplastic drugs. These substances are further characterized by their mechanism of action, and given the pathophysiology focusing on the synergism interaction of ototoxic substances such as chemical agents, and of noise such as physical agent simultaneously. Attention is also paid to ways of ototoxic effects reducing.

Keywords: ototoxicity, hearing loss, ototoxic substances, antibiotics, aminoglykosides

1. Úvod

Už v 19. storočí sa opisuje narastajúcei počet prípadov straty sluchu pri rozsiahlom používaní farmák na liečbu malárie (chinín a chlorochín) a liečiv s protizápalovým účinkom na báze salicylátov (aspirin). Ešte väčšia pozornosť týmto

látkam sa začala venovať po zavedení liečby antibiotikami, ktoré sa často predpisujú necielene a v nadmernom množstve a z ktorých mnohé vykazovali ototoxický účinok, napr. streptomycín, gentamycín a i. [1]. Ototoxicita priemyselných chemikálií vrátane rozpúšťadiel sa dostala do povedomia až v 70. rokoch 20. st., kedy boli zdokumentované prvé výsledky štúdií v oblasti pracovného lekárstva. S pravidelným vyšetrovaním sluchu u pracovníkov exponovaných ototoxickým látkam sa začalo až po epidemiologickej prípadovej štúdii začatej vo Švédsku v roku 1958 [2].

V druhej časti článku pokračujeme v prehľade ďalších významných skupín látok vykazujúcich ototoxický účinok, ako sú asfyxianty, kovy a ich zlúčeniny, antibiotiká, diuretiká, antineoplastiká a ďalšie liečivá.

2. Prehľad a charakteristika ototoxických látok

2.1. Asfyxianty

Asfyxianty sú chemické látky, ktoré bránia organizmu pri využívaní kyslíka, kam v podstate patria všetky plyny znižujúce aktuálnu koncentráciu kyslíka vo vzduchu, napr. dusík, vodík, plynné oxidy a pod. Medzi asfyxianty s ototoxickým účinkom zaraďujeme napr. oxid uhoľnatý a kyanovodík [3]. Oxid uhoľnatý tvorí súčasť výfukových plynov vznikajúcich pri neúplných spaľovacích procesoch, napr. v motorových vozidlách alebo uniká pri zle vetraných kachliach a peciach, pri acetylénovom zváraní a nachádza sa tiež v cigaretovom dyme, sopečných plynoch, svietiplyne, generátorovom a vodnom plyne a i. V atmosfére vzniká v nepatrnom množstve fotolýzou oxidu uhličitého pôsobením ultrafialového žiarenia. Na rozdiel od oxidu uhličitého je ľahší ako vzduch a v uzavretých priestoroch (bane, tunely) sa môže hromadiť v horných vrstvách. Kyanidy sa používajú ako medziprodukt v organickej syntéze karboxylových kyselín, liečiv, farbív a pesticídov. Pomerne veľké množstvo sa tiež využíva pri povrchovej úprave kovov, pri zinkovaní a v priemyselných hydrometalurgických procesoch pri lúhovaní (extrakcii) kyanidovou metódou najmä pre získavanie vzácnych kovov (Au, Ag).

Pri súčasnom pôsobení hluku v prítomnosti vyššie uvedených asfyxiantov sa zistilo, že nedoslýchavosť študovaná na laboratórnych zvieratách bola vyššia v porovnaní s prípadmi bez prítomnosti asfyxiantov [4, 5]. Podľa Nyléna [6] je to typický príklad koalizmu (jedna z možností synergizmu), keď ani jeden z účinkujúcich agens sám o sebe nespôsobí prekročenie prahovej hodnoty straty sluchu, ku ktorej však dôjde len pri ich vzájomnej kombinácii. Takéto zosilnenie účinku hluku je vyvolané znížením schopnosti reparácie vláskových buniek [7] pri súčasnej prítomnosti asfyxianta. Dokazujú to aj výsledky štúdie [8], v ktorej bolo v Quebecu v rokoch 1983 až 1996 posudzovaných 9 396 audiogramov zamestnancov vykonávajúcich prácu v hlučnom prostredí a jednotlivé prípady boli korelované v závislosti od koncentrácie oxidu uhoľnatého. Analýza potvrdila výrazne vyššie prahové hodnoty sluchu pri vyšších frekvenciách (3, 4 a 6 kHz) v skupine exponovanej súčasne hluku a oxidu uhoľnatému, pričom s rastúcou dĺžkou expozície (15 až 20 rokov) sa zvyšovala aj výraznosť účinkov.

Spomenuté asfyxianty vykazovali pri nízkych koncentráciách reverzibilné akustické efekty, ktoré sa prejavovali hlavne vo vysokofrekvenčnej oblasti. Zatiaľ čo kyanidy vyvolávali najmä dysfunkciu Stria vascularis [9], účinok oxidu uhoľnatého sa prejavoval nadmerným uvoľňovaním glutamátu v synaptickej oblasti vnútorných vláskových buniek (tzv. glutamátergická excitotoxicita) [10].

K ďalším asfyxiantom možno zaradiť aj oxid dusnatý predstavujúci signálnu molekulu, ktorá bola identifikovaná vo vnútornom uchu ako aj v iných tkanivách ako molekula zapájajúca sa do rôznych procesov, napr. pri prenose nervových vzruchov a ich modulácii. Táto vysoko difuzibilná molekula, dobre rozpustná ako vo vodnom, tak aj v hydrofóbnom prostredí, sa zúčastňuje viacerých procesov významných pre ochranu buniek alebo naopak pri vysokej koncentrácii sa môže podieľať aj na ich zničení. Bunkovým mechanizmom tvorby NO a jeho úlohou pri disbalancii v orgánoch vnútorného ucha ako aj vplyvom na stratu sluchu a výskytom hluchoty sa zaoberá revuálny článok [11],

ktorý hodnotí výsledky získané z experimentálnych animálnych modelov a diskutuje ich aplikáciu v humánnej terapii.

2.2 Kovy a zlúčeniny kovov

V skupine kovov a ich zlúčenín uvádzaných v tab. I boli ich ototoxické vlastnosti preukázané s vysokou spoľahlivosťou iba pri Pb [12], Hg [13], Sn[14] a Ge [15], s menšou spoľahlivosťou pri As [16] a Cd [17] (suspektná ototoxicita) a ako otázna zostáva ototoxicita pri Mn [18] a Co, pri ktorých je najmenej dôkazov o ototoxicite.

Pri olove sa jeho ototoxicita vysvetľuje neurotoxickým mechanizmom, aj keď existujú štúdie, ktoré nepotvrdili stratu sluchu pri expozícii detí olovu [19]. Toxikologické testy sa v prevažnej miere uskutočnili na zvieratách, napr. štúdie s organickými zlúčeninami Hg a Sn, no začínajú pribúdať aj výsledky epidemiologických štúdií získaných pri profesionálnych expozíciách ľudí zamestnaných v oblastiach rizikových pre poškodenie sluchu, napr. zamestnanci exponovaní trimetylcínu [20] alebo mangánu [18], poprípade aj environmentálnych expozícií, napr. deti exponované arzénu v oblastiach zaťažených spaľovaním uhlia [21].

K oblastiam najviac zaťaženým emisiami ototoxických kovov a ich zlúčenín pri olove patria výroba olovených akumulátorov, výroba farieb (pigmentov), výbušnín (azid, trinitrorezorcinát a pikrát olovnatý) a plastov; v minulosti tiež výroba benzínov (antidetonačné prísady – tetraetylovo a tetrametylolovo), v metalurgickom priemysle výroba a spracovanie kovov (rafinácia, tavenie, zváranie), povrchová úprava kovov (brúsenie, rezanie, galvanizácia a pod.), rôzne inštalatérske práce, napr. pri oprave automobilov, stavbe lodí a lietadiel a v baníctve pri ťažbe a úprave rúd s obsahom olova (galenit). Ortuť sa vo veľkom používa v priemysle chlóralkalických chemikálií (výroba NaOH, Cl_2 a H_2 amalgámovou elektrolýzou soľanky). Zlúčeniny ortuti môžu byť použité v batériách (oxid ortuťnatý), pri výrobe pigmentov, katalyzátorov, výbušnín (fulminát ortuťnatý), v laboratórnom výskume (polarografia s kvapkovou ortuťovou elektródou) a v niektorých farmaceutických aplikáciách. Nezanedbateľnú časť expozície tvorí dnes už zakázaná ortuť ako súčasť niektorých medicínskych prístrojov (teplomery, tlakomery), ale aj v propagovaných žiarivkách alebo UV výbojkách v germicídnych žiaričoch. Ototoxicita cínu sa najviac prejavuje v jeho organických zlúčeninách (tri-n-alkylcín), ktorý sa používa ako pesticíd pre silné baktericídne a fungicídne účinky. Arzén má široké využitie pri výrobe polovodičov, v galvanickom a hutníckom priemysle, pri výrobe pesticídov a pigmentov (najmä ako súčasť náterov dreva ako ochrana pred hnilobou). Mangán sa používa pri výrobe oceľových zliatin, suchých batérií a elektrických cievok, keramiky, zápaliek, skla, farbív, hnojív, zváracích drôtov a pre výrobu chemikálií, napr. $KMnO_4$ s oxidačnými vlastnosťami.

2.3 Antibiotiká

Ototoxický účinok antibiotík je známy už takmer 70 rokov a prvýkrát bol opísaný pri liečbe tuberkulóznych pacientov streptomycínom po jeho objave v roku 1944. Najpočetnejšiu skupinu ototoxických antibiotík tvoria aminoglykozidy [22], ktoré predstavujú molekuly s pozmenenou cukornatou (glykozidovou) zložkou pomocou amínu (odtiaľ názov). Sú produktom baktérií buď z rodu *Streptomyces* a vtedy majú príponu *-mycin*, alebo z rodu *Micromonospora*, a potom majú príponu – *micin* [23] (príklady uvedené v tab. I., časť 1). Aminoglykozidové antibiotiká sú účinné pri liečbe infekcií spôsobených najmä aeróbnymi gramnegatívnymi baktériami a niektorými druhmi mykobaktérií vrátane druhu zapríčiňujúceho tuberkulózu. Najčastejšie sa indikujú na liečbu rozsiahlych septických infekcií, komplikovaných infekcií (vrátane nozokomiálnych) prebiehajúcich v brušnej dutine, dýchacích cestách, endokarde či močovom ústrojenstve a často sa z dôvodu synergického účinku kombinujú s inými antibiotikami najmä beta-laktámovými (napr. pri pseudomonádových infekciách) s možnosťou parenterálnej aplikácie.

Pri aminoglykozidoch sa pomerne výrazne rozlišuje ich účinok na vestibulárny a kochleárny systém, napr. kanamycín, amikacín, neomycín a streptomycín sú prednostne kochleotoxické, gentamicín má rovnaký vplyv na kochleárny aj vestibulárny systém [24]. Prejavmi kochleárneho poškodenia sú tinnitus, hučanie v ušiach a rôzne stupne straty

vnímania sluchu. Tieto sa môžu prejaviť aj neskôr po ukončení liečby bez varovných známok toxicity počas liečenia, pretože aminoglykozidy sa odbúravajú pomalšie z tekutín vnútorného ucha ako zo séra. Naproti tomu vestibulárna toxicita (napr. po liečbe gentamicínom či tobramycínom) môže byť pre pacientov až invalidizujúca a manifestuje sa motaním hlavy, závrať ami, nauzeou a nystagmom. Okrem poškodenia kochleovestibulárneho systému, ktoré je obvykle ireverzibilné a vyskytuje sa u 2-10 % pacientov, väčšina aminoglykozidov vykazuje aj toxicitu obličiek prejavujúcu sa nárastom koncentrácie plazmatického kreatinínu až o 50 % a poklesom glomerulárnej filtrácie. Jasná korelácia medzi stupňom nefrotoxicity a ototoxicity neexistuje, navyše sa ako nežiaduci účinok môže objaviť neuromuskulárna blokáda, ktorá sa manifestuje dilatovanými zornicami, respiračnou depresiou až paralýzou.

Výskyt ototoxicity, ktorá sa môže prejaviť aj po lokálnej ušnej aplikácii aminoglykozidov, je na rozdiel od antineoplastík (pozri nižšie) menej častý u novorodencov a malých detí v porovnaní s dospelými pacientmi. Pre dlhodobosť kochleo- a vestibulotoxických účinkov je dôležité pokračovať v sledovaní pacienta až 6 mesiacov po ukončení liečby aminoglykozidmi.

Okrem aminoglykozidových antibiotík, u ktorých sa ototoxický účinok prejavuje najvýraznejšie, vykazuje tento účinok aj menej početná skupina ďalších antibiotík uvádzaných v tab. I. časť 1, kde je namieste zvýšená opatrnosť hlavne pri preskripcii kombinácie viacerých antibiotík súčasne.

Spotreba antibiotík vykazuje globálne stúpajúci trend, aj keď vo viacerých štátoch osciluje a v niektorých začína dokonca klesať. Všeobecným problémom súčasnosti ako reálna hrozba verejného zdravotníctva však zostáva, že značná časť antibiotík sa užíva nadmerne a často aj zbytočne, čo prispieva k zvyšovaniu rezistencie baktérií a k výskytu nových baktérií odolných voči všetkým antibiotikám, tzv. superbaktérií. Tento celosvetový problém spočíva v strate účinnosti antibiotík, ktorá narastá rýchlejšie, ako sú zavádzané nové antibiotiká do klinickej praxe. Podľa Krčméryho [25] je preskripcia antibiotík pri infekciách dýchacích orgánov až z 50-80 % iracionálna, pretože klinický priebeh ochorenia ovplyvňuje len minimálne, ak vôbec.

Medicínsky výskum sa orientuje na objasnenie mechanizmu ototoxického účinku na molekulárnej úrovni – cez narušenie mitochondriálnej syntézy bielkovín a aktiváciu terminálnej kinázy, kaspázy a nukleázy až po tvorbu voľných kyslíkových radikálov. Bolo preukázané, že aminoglykozidy majú priamy vplyv na potenciál bunkovej membrány prostredníctvom interakcií s draslíkovými kanálmi a tvorba voľných radikálov sa zosilňuje v prítomnosti prechodných kovov, ako napr. železo a meď.

Miernejšie ototoxické účinky v porovnaní s aminoklykozidmi vykazujú aj ostatné antibiotiká, z ktorých spomenieme len tie najvýznamnejšie: z makrolidových antibiotík je to erytromycín, azitromycín a klaritromycín so širokým využitím v klinickej medicíne (najmä pri liečbe zápalu pľúc a ďalších atypických pneumónií spôsobených napr. legionelou, streptokokmi a pneumokokmi), pretože sa všeobecne považovali za bezpečné lieky. Klinicky významná strata sluchu pri liečbe týmito antibiotikami sa vyskytuje skôr sporadicky a je zvyčajne reverzibilná. Z glykopeptidových antibiotík bol hlásený ojedinelý výskyt ototoxicity iba pri vankomycíne, aj to len v prípadoch kombinovanej liečby s inými antibiotikami, kedy je potrebný zvýšený dohľad.

2.4 Diuretiká

Diuretiká ako látky zvyšujúce produkciu moču (diurézu) zahŕňajú viacero chemických látok, z ktorých významnú skupinu predstavujú tzv. slučkové diuretiká (pôsobiace na Henleho slučku renálneho systému), napr. sulfónamidy, deriváty kyseliny fenoxyoctovej a heterocyklických zlúčenín. Diuretiká sa používajú na liečbu hypertenzie, zlyhania obličiek, cirhózu a kongestívneho srdcového zlyhania. Príklady slučkových diuretík uvádzaných v tab. I., časť 1, patria k najúčinnejším a veľmi široko používaným diuretikám, ktorých ototoxický účinok je vyvolaný zmenami iónových gradientov medzi perilymfou a endolymfou vnútorného ucha (pozri obr. 1, časť 1), v dôsledku čoho dochádza k edému

epitelu Stria vascularis [26]. Strata sluchu je závislá od dávky a zvyčajne býva reverzibilná, aj keď nevratné poškodenia boli hlásené u novorodencov a malých detí. Výskyt ototoxicity sa pohybuje na úrovni 6-7 % pacientov užívajúcich slučkové diuretiká, k častým vedľajším účinkom však patrí aj hučanie v ušiach a strata rovnováhy. K poškodeniu sluchu dochádza najmä u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík alebo liečených súčasne ďalšími farmakami s ototoxickým účinkom, napr. aminoglykozidovými antibiotikami. Prevencia ototoxicity spočíva v použití najnižšej terapeuticky účinnej dávky a vo vylúčení vyššie spomenutých rizikových faktorov.

2.5 Antineoplastiká

Antineoplastiká (často nazývané aj cytostatiká) sú protinádorové lieky, ktorých významnú skupinu tvoria platinové deriváty, ako je cisplatina alebo karboplatina. Keďže sú to látky určené k zabíjaniu nádorových buniek, prejavujú sa aj množstvom vedľajších účinkov a z nich veľmi významné sú účinky nefrotoxické a ototoxické, ktoré do značnej miery obmedzujú ich dávkovanie. Ostatne menovaný účinok sa prejavuje stratou vláskových buniek a špirálových gangliových buniek v slimáku ako aj degeneráciou Stria vascularis [27]. Mechanizmus ototoxického účinku po expozícii cisplatine sa vysvetľuje produkciou voľných peroxidových radikálov katalyzovaných NADPH-oxidázou v kochleárnych vláskových bunkách [28]. Cisplatina sa dobre distribuuje v telových tkanivách (najvyššie koncentrácie sa nachádzajú v obličkách, pečeni a prostate) a ireverzibilne sa viaže na plazmatické bielkoviny na rozdiel od karboplatiny, ktorá na bielkoviny nie je viazaná a ľahšie sa vylučuje obličkami.

Výskyt a závažnosť ototoxicity závisí od dávky, rýchlosti infúzie a počtu terapeutických cyklov, od stavu obličiek a súčasného podávania iných ototoxických agens. Vyššia incidencia a závažnosť sa prejavuje u detskej populácie (strata sluchu sa opisuje až u 61 % detí liečených platinovými cytostatikami) [29] a u pacientov rádioterapeuticky liečených v oblasti hlavy a krku. Poškodenie sluchu je zvyčajne bilaterálne, percepčné, nevratné a progresívne a ďalším vedľajším účinkom je hučanie v ušiach.

Dôležité je audiografické vyšetrenie pacientov nielen pred začatím a počas liečby, ale aj 6 mesiacov po ukončení liečby z dôvodu významného a dlhodobého zadržiavania cytostatických látok v organizme, kedy sa zdôrazňuje vyhýbať sa aj expozícii nadmernému hluku. Nedávne štúdie potvrdili bioprotektívny účinok pred poškodením sluchu takých látok, ako sú napr. α-tokoferol (vitamín E), deriváty D-metionínu (aminokyselina), cheláty železa, N-acetyl-cysteín (antioxidant), inhibítory kaspázy a kalpainu, a ako preventíva sa odporúča aj génová terapia [30].

2.6 Ďalšie farmaká

Z ostatných ototoxických farmák so spoľahlivo potvrdenou ototoxicitou významnú skupinu tvoria salicyláty, z ktorých je najbežnejšia kyselina acetylsalicylová (aspirín), široko používaná pre svoje protizápalové, antipyretické a analgetické účinky. Aspirín pôsobí tiež ako inhibítor agregácie krvných doštičiek a používa sa na liečbu prechodných ischemických atakov a prevenciu cievnych mozgových príhod a infarktu myokardu. Čo sa týka ototoxicity kyselina salicylová ako aktívny metabolit aspirínu rýchlo preniká do slimáka, kde v perilymfe dosahuje pomerne rýchlo vysoké sérové hladiny, čo má za následok tinitus a väčšinou reverzibilnú bilaterálne symetrickú stratu sluchu vyskytujúcu sa približne u 1 % pacientov (najčastejšie u starších a dehydratovaných) liečených vyššími dávkami (> 2,5 $g.deň^{-1}$). Presný mechanizmus sluchového postihnutia vyvolaného salicylátmi doposiaľ nebol celkom objasnený, zrejme ale vyplýva zo spojenia viacerých reverzibilných porúch na úrovni slimáka [31].

Podobné prejavy sa opisujú aj u chinínu ako liečiva v minulosti široko používaného pri liečbe malárie, kŕčov v končatinách a pre jeho antipyretické účinky (v súčasnosti je súčasťou tonikových a energetických nápojov ako chuťová a povzbudzujúca látka). Aj v tomto prípade sa opisuje strata sluchu iba percepčná a reverzibilná, aj keď ojedinele boli zaznamenané prípady trvalej straty sluchu. K ďalším vedľajším účinkom patrí tinitus, závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť a dokonca aj strata zraku.

V ostatnej dobe zaujala správa o ototoxicite genciánovej violeti [32] ako trifenylmetánovom farbive s výbornými antiseptickými a antifugálnymi účinkami v minulosti široko používanom najmä v pediatrii pri liečbe kandidóz v dutine ústnej (soor) ale aj ušných zápalov. Práve pri tejto aplikácii autori upozorňujú na nevhodnosť použitia genciánovej violeti vzhľadom na jej ototoxicitu a dobrú resorbovateľnosť do sérových tekutín vnútorného ucha najmä u veľmi malých detí.

2.7 Ostatné ototoxické látky

Z ostatných látok s potvrdeným ototoxickým účinkom významnú skupinu tvoria nitrily, ktoré sa komerčne široko používajú ako rozpúšťadlá (acetonitril), iniciátory pre prípravu melamínových živíc (benzonitril), monoméry pre výrobu plastov (akrylonitril), v preparatívnej syntéze karboxylových kyselín a ďalších špeciálnych organických látok (3,3'-iminodipropionitril, 3-buténnitril, cis-2-penténnitril, cis-krotónonitril). Trvalé aj prechodné poškodenie sluchu spolu so stratou rovnováhy boli sledované pri expozícii vyššie uvedeným nitrilom na orgánoch vnútorného ucha potkanov, myší, morčiat a žiab, kde podobne ako u väčšiny ototoxických látok bola zistená strata sluchovej citlivosti najskôr vo vysokofrekvenčnom pásme [33, 34]. Ototoxicita anorganických nitrilov (kyanidov) je uvedená v kapitole o asfyxiantoch (pozri kap. 2.2.).

Ďalšiu skupinu tvoria bromičnany (draselný alebo sodný), u ktorých bol potvrdený závažný ototoxický účinok vyvolávajúci veľmi rýchlo trvalé sluchové postihnutie v dôsledku poškodenia buniek Cortiho orgánu avšak iba pri vysokých dávkach [35]. Pri dlhodobej expozícii nízkym dávkam treba pri extrapolácii výsledkov štúdií zo zvierat na človeka zachovať opatrnosť, nakoľko dosiaľ nebola stanovená prahová dávka vyvolávajúca ototoxicitu. Skupina halogénovaných uhľovodíkov, do ktorej patria napr. polychlórované bifenyly, tetrabrómbisfenol, hexabrómcyklododekán a hexachlórbenzén predstavuje skupinu so slabšou evidenciou ototoxicity. Na druhej strane je to skupina látok najmä v minulosti široko využívaná ako chladiace kvapaliny, rozpúšťadlá, propelanty, medziprodukty pre syntézu organických látok, anestetiká, pesticídy alebo ako látky zabraňujúce alebo spomaľujúce horenie. Štúdie na zvieratách naznačujú, že poškodenie sluchu je vyvolané poruchou štítnej žľazy v dôsledku expozície halogénovaným uhľovodíkom [36].

V poslednom období sa hromadia epidemiologické dôkazy o ototoxickom účinku tabakového dymu [37], ktorého súčasťou sú aj vyššie spomínané asfyxianty (CO a HCN), aj keď ďalšie štúdie nenachádzajú priamy vzťah medzi fajčením a poškodením sluchu, ale poukazujú skôr na nepriame vplyvy v kombinácii s inými faktormi, ako je krvný tlak, zvýšené používanie liekov proti bolesti alebo vysokej hladine cholesterolu v krvi a poruchy v prietoku krvi vyvolávajúce zníženie dodávky kyslíka do slimáka [38].

Pomerne slabšie dôkazy existujú v evidencii ototoxicity pre skupinu pesticídov (pyretroidy a organofosfáty) [39] a niektorých látok zo skupiny uhľovodíkov a ich derivátov (n-heptán [40], butylnitrit [41], 4-terc-butyltoluén [42]).

3. Spôsoby znižovania ototoxického účinku

Majoritný podiel ototoxických látok patrí do skupiny farmaceutík a preto sa značná pozornosť venuje eliminácii ototoxicity ako nežiaduceho vedľajšieho účinku používaných liečiv. Pri liečbe cisplatinou alebo gentamycínom bol v terapeutickej praxi sledovaný protektívny účinok niektorých látok, napr. Ar, kde bolo vyšetrením potkaních kultúr

Cortiho orgánu zistené, že zatiaľ čo v normálnych podmienkach a v dusíkovej hypoxii (5 % CO_2 a 95 % N_2), dochádzalo k poškodzovaniu vláskových buniek, v podmienkach argónovej hypoxie (5 % CO_2 a 95 % Ar) dochádzalo o 25 % k nižšej indukcii poškodenia [43]. Spomedzi ostatných otoprotektívnych látok boli sľubné výsledky získané pri aplikácii vitamínu E, kyseliny alfa-lipoovej, ebselenu, derivátov D-metionínu a ďalších inhibítorov voľných radikálov a aktívnych foriem kyslíka, ako sú cheláty železa, N-acetyl-cysteín, ginkgo biloba a pod. Avšak na určenie, či ochranné mechanizmy preukázané v štúdiách na zvieratách sa môžu replikovať aj na pacientov pri zachovaní terapeutických účinkov liečiv, sú potrebné ďalšie klinické štúdie.

K ďalším opatreniam na pracoviskách pre zníženie účinkov ototoxických látok zvlášť pri kombinovanej expozícii s hlukom patria všeobecné pravidlá preventívnej pracovnej medicíny, ktorých základom je buď zníženie koncentrácie (dávky) a/alebo zníženie expozície (času trvania, opakovania a frekvencie). Primárne sa uplatňujú najskôr kolektívne opatrenia, ktoré zahrnujú technické a organizačné opatrenia. Medzi technické opatrenia patrí úprava technologického procesu, napr. náhradou ototoxickej látky za menej toxickú, účinnejšie lokálne odsávanie pár alebo celkové odvetrávanie priestoru, zakrytovanie (hermetizácia) obrábacieho stroja alebo v prípade rozpúšťadiel používanie automatických lakovacích liniek bez prítomnosti obsluhy, starostlivá priebežná údržba zariadení, technologická kontrola a pod. Ako organizačné opatrenia sa uplatňuje zníženie počtu zamestnancov a ich striedanie pri rizikovej práci, správny režim práce a odpočinku - častejšie prestávky mimo rizikových priestorov, pravidelná kontrola koncentrácie škodlivín v pracovnom ovzduší, výkon zdravotného dohľadu a ďalšie. Až sekundárne sa uplatňujú náhradné (individuálne) opatrenia, keď sú primárne opatrenia nedostatočne účinné a nemožno inak dosiahnuť zníženie expozície, napr. používanie osobných ochranných pracovných pomôcok (dýchacie masky alebo respirátory s účinným filtrom pre zachytenie danej škodliviny, rukavice, okuliare a pod.).

4. Záver

V súčasnosti sa vo svete strata sluchu pokladá za jednu z najvýznamnejších chorôb z povolania [44] či už v dôsledku pôsobenia hluku samotného alebo v súčinnosti s účinkom ototoxických látok. Keďže poruchy a strata sluchu predstavujú celosvetovo významný problém, sústreďuje sa pozornosť významných zdravotníckych inštitúcií (Svetová zdravotnícka organizácia - WHO, Medzinárodná organizácia práce - ILO, Európska agentúra pre bezpečnosť a ochranu zdravia pri práci - EU-OSHA, Program OSN pre životné prostredie atď.) na odhalenie príčin a súvislostí najmä s vystavením kombinovanému účinku hluku/vibrácií a ototoxických látok [45] alebo synergizmu pri expozícii viacerých chemických látok súčasne, napr. etylbenzénu a zmesi izomérov xylénu [46]. Problematika výskumu synergických účinkov vo vzájomnej kombinácii viacerých faktorov pôsobiacich súčasne je komplikovaná aj skutočnosťou, že počet experimentálnych skupín pri štúdiu všetkých možných interakcií viacerých vplyvov na rôznych úrovniach a v rovnakej miere rastie exponenciálne s rastúcim počtom použitých činidiel [47]. Pri posudzovaní rizika kombinovanej expozície je preto potrebné využívať účinnejšie štatistické metódy s odstupňovaným prístupom pri použití mechanických modelov tak, aby mohli byť preskúmané singulárne koncové body reprezentatívne pre konkrétne poškodenie (zhoršenie vnímania, strata sluchu, poškodenie rovnováhy a pod.) vrátane jeho mechanizmu a pri využití molekulárnych markerov. Okrem dokonale potvrdenej ototoxicity u známych skupín látok, ako sú niektoré antibiotiká a organické rozpúšťadlá, sa zvyšuje tiež dopyt po prierezových epidemiologických štúdiách sledujúcich vzťah dávka - účinok aj pre širokú skupinu látok s nedostatočne potvrdenou alebo iba suspektnou ototoxicitou. Všetky tieto snahy vyúsťujú nakoniec v legislatívnych opatreniach znižujúcich limitné hodnoty pre výskyt uvedených nebezpečných látok v prostredí, aby sa riziko poškodenia znížilo na minimum.

Literatura

[1]. SCHACHT, J.; HAWKINS, J. E. Sketches of otohistory : Part 11 : Ototoxicity: drug-induced hearing loss. *Audiol. Neurotol*., 2006, Vol. 11, pp 16 .

[2]. BERGSTRÖM, B.; NYSTRÖM, B. Occupational noise-induced hearing loss is still responsible for the majority of occupational noise : A 20-year follow-up study. *Scand Audiol*., 1986, Vol. 15(4), pp. *227*-234.

[3]. LEATHER, P.; BEALE, D.; SULLIVAN, L. Noise, psychosocial stress and their interaction in the workplace. *J. Env. Psych* ., 2003, Vol. 23, pp. 213-222.

[4]. CHEN, G. D.; FECHTER, L. D. Potentiation of octave-band noise induced auditory impairment by carbon monoxide. *Hear. Res*., 1999, Vol. 132, pp. 149-159.

[5]. FECHTER, L. D.; CHENG, G. D.; RAO, D. Characterising conditions that favour potentiation of noise induced hearing loss by chemical asphyxiants. *Noise Health*, 2000, Vol. 3, pp. 11-21.

[6]. NYLÉN, P. R. Organic solvent toxicity in the rat with emphasis on combined exposure interactions in the nervous system. *Arbete & Hälsa*, 1994, Vol. 3, pp. 1-50.

[7]. CHEN, G. D.; McWILLIAMS, M. L.; FECHTER, L. D. Intermittent noise-induced hearing loss and the influence of carbon monoxide. *Hear. Res*., 1999, Vol. 138, pp. 181-191.

[8]. LACERDA, A.; LEROUX, T.; GAGN, J. P. The combined effect of noise and carbon monoxide on hearing thresholds of exposed workers. *J. Acoust. Soc. Am*., 2005, Vol. 117, p. 2481.

[9]. TAWACKOLI, W.; CHEN, G. D.; FECHTER, L. D. Disruption of cochlear potentials by chemical asphyxiants : cyanide and carbon monoxide. *Neurotoxicol. Teratol*., 2001, Vol. 23, pp. 157-165.

[10]. LIU, Y.; FECHTER, L. D. MK-801 protects against carbon monoxide induced hearing loss. *Toxicol. Appl. Pharmacol*., 1995, Vol. 132, pp.196-202.

[11]. ULF-RÜDIGER, H.; KAI, H. Nitric oxide : a versatile key player in cochlear function and hearing disorders. *Nitric Oxide*, 2012, Vol. 27, pp. 106-116.

[12]. BLEECKER, M. L. ...[et al.]. Association of chronic and current measures of lead exposure with different components of brainstem auditory evoked potentials. *Neurotoxicology*, 2003, Vol. 24, pp. 625-631.

[13]. CHUU, J. J.; HSU, C. J.; LIN-SHIAU, S. Y. Abnormal auditory brainstem responses for mice with mercurial compounds : involvement of excessive nitric oxide. *Toxicology*, 2001, Vol. 162, pp. 11-22.

[14]. CLERICI, W. J.; ROSS, B.; FECHTER, L. D. Acute ototoxicity of trialkyltins in the guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol* ., 1991, Vol. 109, pp. 547-556.

[15]. YAMASOBA, T. ...[et al.]. Cochlear damage due to germanium-induced mitochondrial dysfunction in guinea pigs. *Neurosci. Lett*., 2006, Vol. 395, pp. 18-22.

[16]. BENCKO, V.; SYMON, K. Test of environmental exposure to arsenic and hearing changes in exposed children. *Environ. Health Perspect*., 1977, Vol. 19, pp. 95-110.

[17]. OZCAGLAR, H. U. ...[et al.]. Effect of cadmium on the hearing system. *Acta. Otolaryngol*., 2001, Vol. 121, pp. 393-397.

[18]. NIKOLOV, Z. Hearing reduction caused by manganese and noise. *J. Fr. Otorhinolaryngol. Audiophonol. Chir. Maxillofac*

., 1974, Vol. 23, pp. 231-234.

[19]. COUNTER, S. A. ...[et al.]. High lead exposure and auditory sensory-neural function in Andean children. *Environ. Health Perspect*., 1997, Vol. 105, pp. 522-526.

[20]. BESSER, R. ...[et al.]. Acute trimethyltin limbic-cerebellar syndrome. *Neurology*, 1987, Vol. 37, pp. 945-950.

[21]. BENCKO, V. ...[et al.]. Health aspects of burning coal with a high arsenic content II. : hearing changes in exposed children. *Environ. Res*., 1977, Vol. 13, pp. 386-395.

[22]. KAHLMETER, G.; DAHLAGER, J. I. Aminoglycoside toxicity : a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J. Antimicrob. Chemother., Suppl. A*, 1984, pp.9-22.

[23]. DEWICK, P. M. *Medicinal Natural Products : a Biosynthetic Approach*. 3rd ed. Wiley, 2009. ISBN 0-470-74167-8.33.

[24]. MONSELL, E. M.; CASS, S. P.; RYBAK, L. P. Therapeutic use of aminoglycosides in Ménière's disease. *Otolaryngol. Clin. North Am*., 1993, Vol. 26, 737746.

[25]. KRČMÉRY, V.; KULKOVÁ, N.; SOKOLOVÁ, J. Prečo je spotreba antibiotík na Slovensku vyššia v porovnaní s Českou republikou? *Lekárnik* [online], 2013, roč. 18, s. 22. Dostupný na WWW: < http://www.sssf.sk/media/pdf/Lekarnik_02_2013.pdf>.

[26]. MARTÍNEZ-RODRÍGEZ, R. ...[et al.]. Loop diuretics and ototoxicity. *Actas Urol. Esp*., 2007, Vol. 31, pp. 11891192.

[27]. HAMERS, F. P. ...[et al.]. Cisplatin ototoxicity involves organ of Corti, stria vascularis and spiral ganglion: modulation by alphaMSH and ORG 2766. *Audiol. Neurootol*., 2003, Vol. 8, pp. 305-315.

[28]. RYBAK, L. P.; WHITWORTH, C. A. Ototoxicity : therapeutic opportunities. *Drug Discov Today*, 2005, Vol. 10, pp. 1313-1321.

[29]. KNIGHT, K. R.; KRAE MER, D. F.; NEUWELT, E. A. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy : underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J. Clin. Oncol*., 2005, Vol. 23, pp. 8588-8596.

[30]. RYBAK, L. P.; KELLY, T. Ototoxicity : bioprotective mechanisms. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*., 2003, Vol. 11, pp. 328-333.

[31]. Stypulkowski P. H.: Mechanisms of salicylate ototoxicity. *Hear. Res*. 1990, Vol. *46*, pp. 113-146.

[32]. HIGUCHI, H. ...[et al.]. Ototoxicity of gentian violet on the Guinea pig cochlea. *Otol. Neurotol*., 2014, Vol. 35, pp. 743-747.

[33]. FECHTER, L. D. ...[et al.]. Acrylonitrile produces transient cochlear function loss and potentiates permanent noise-induced hearing loss. *Toxicol. Sci*., 2003, Vol. 75, pp. 117-123.

[34]. BALBUENA, E.; LLORENS, J. Comparison of cis- and trans-crotononitrile effects in rat reveals specificity in the neurotoxic properties of nitrile isomers. *Toxicol. Appl. Pharmacol*., 2003, Vol. 187, pp. 89-100.

[35]. CAMPBELL, K. C. M. Bromate-induced ototoxicity. *Toxicology*, 2006, Vol. 221, pp. 205-211.

[36]. ZOELLER, R. T. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues : new studies indicate that thyroid hormone receptors are tagets of industrial chemicals? *Mol. Cell. Endocrinol*., 2005, Vol. 242, pp. 10-15.

[37]. WILD, D. C.; BREWSTER, M. J.; BANERJEE, A. R. Noise-induced hearing loss is exacerbated by long-term smoking. *Clin. Otolaryngol*., 2005, Vol. *30*, pp. 517-520.

[38]. PALMER, K. T. ...[et al.]. Cigarette smoking, occupational exposure to noise, and self reported hearing difficulties. *Occup. Environ. Med*., 2004, Vol. 61, pp. 340-344.

[39]. TEIXEIRA, C. F. Occupational exposure to insecticides and their effects on the auditory system. *Noise Health*, 2002, Vol. 4, pp. 31-39.

[40]. SIMONSON, L.; LUND, S. P. Four weeks inhalation exposure to n-heptane causes loss of auditory sensitivity in rats. *Pharmacol. Toxicol*., 1995, Vol. 76, pp. 41-46.

[41]. FECHTER, L. D. ...[et al.]. Disruption of auditory function by acute administration of a "room odorizer" containing butyl nitrite in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1989, Vol. 12, pp. 56-61.

[42]. LAM, H. R. ...[et al.]. Four weeks inhalation exposure of Long Evans rats to 4-tert-butyltoluene : effect on evoked potentials, behaviour, and brain neurochemistry. *Pharmacol. Toxicol*., 2000, Vol. 87, pp. 11-17.

[43]. YARIN, Y. M. ...[et al.]. Argon protects hypoxia-, cisplatin- and gentamycin-exposed hair cells in the newborn rat's organ of Corti. *Hear. Res*., 2005, Vol. 201, pp. 1-9.

[44]. European Agency for Safety and Health at Work. Noise in Figures : Risk Observatory Thematic Report 2006 [online]. EU-OSHA, 2006. Dostupné na WWW: <http://osha.europa.eu/en/publications/reports/6905723>.

[45]. SUTINEN, P. ...[et al.]. Vibration-induced hearing loss : mechanical and physiological aspects. *Otol. Neurotol*., 2007, Vol. 28, pp. 171-177.

[46]. GAGNAIRE, F. ...[et al.]. Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and two technical xylene vapours for 13 weeks. *Arch. Toxicol*., 2007, Vol. 81, pp. 127-143.

[47]. JONKER, D. ...[et al.]. Safety evaluation of chemical mixtures and combinations of chemical and non-chemical stressors. *Rev. Env. Health*, 2004, Vol. 19, pp. 83-139.

Vzorová citace

SCHWARZ, Marián; DADO, Miroslav; HNILICA, Richard. Ototoxické látky : časť 2. *Časopis výzkumu a aplikací v profesionální bezpečnosti* [online], 2014, roč. 7, č. 4. Dostupný z WWW: <http://www.bozpinfo.cz/josra/josra-04-2014/ototoxicke-latky-cast-2.html>. ISSN 1803-3687.

Autor článku:
Doc. Ing. Marián Schwarz, CSc.
Ing. Miroslav Dado, PhD.
Ing. Richard Hnilica, Ph.D.