

OTOTOXICITATEA ANTIBIOTICELOR

Z. Zakarius

Nu mult după introducerea în terapie a streptominei și derivaților ei au fost observate și efectele dăunătoare ale acestor medicamente. S-a constatat că în urma unui tratament efectuat cu aceste antibiotice, aparatul stato-acustic suferă cele mai frecvente leziuni, modificările patologice ale rinichiului și hepatului, de exemplu fiind mult mai rare. Pentru descoperirea și înlăturarea efectelor toxice s-a pornit o vastă muncă de cercetări științifice care au dus la aplicarea a numeroase măsuri de precauțiune și procedee terapeutice. Discuția în legatură cu această problemă rămâne încă deschisă, cu atât mai mult cu cât astfel de cazuri se ivesc și în prezent, iar numeroase lucrări recent apărute sînt consacrate subiectului ce ne preocupă.

Sulfatul de streptomycină izolat în anul 1943 a ajuns la o largă răspîndire în tratamentul tuberculozei, dar încă în anul 1945 au fost relevate efectele lui toxice asupra aparatului vestibular. Descoperirea dihidrostreptominei nu a adus nici o schimbare, deoarece acest medicament, prin efectul ce-l exercită asupra cochleei, s-a dovedit a fi uneori mai toxic decît sulfatul de streptomycină. S-a atras atenția asupra faptului că tulburările vestibulare consecutive unui tratament cu sulfat de streptomycină cedează treptat prin compensație, iar acuzele auditive în general reversibile pot să apară la un interval de timp mai scurt sau mai lung și după terminarea tratamentului cu dihidrostreptomycină.

Odată cu descoperirea ototoxicității streptominei și pe baza observațiilor făcute în legătura cu ototoxicitatea altor antibiotice, s-a reușit să se dea o clasificare din punct de vedere toxic a streptominei și a derivaților ei.

Streptomicina, viomicina, cicloserina și polimixina afectează în primul rând aparatul vestibular, iar dihidrostreptomicina, neomicina și kanamicina au un efect nociv asupra aparatului cochlear.

Manifestarea efectului toxic al acestor antibiotice este influențată de mai mulți factori. Mărimea dozei zilnice și fracționarea ei au un rol important, uneori chiar decisiv; de asemenea durata tratamentului, modul de administrare și alți factori individuali, în parte necunoscuți, pot determina manifestările efectelor secundare. În comunicări se accentuează în unanimitate că apariția tulburărilor cochleo-vestibulare depinde hotărâtor de mărimea dozei. După apariția antibioticelor amintite s-a micșorat și numărul complicațiilor secundare, odată cu reducerea treptată, an de an, a dozelor folosite. *Lupu, Păun, Popescu și Mărcuș* relevă faptul că în cazul streptomino-terapiei, la o doză zilnică de 2 gr. efectele toxice apar în 20% a cazurilor, iar dacă doza zilnică este de 4 gr, complicațiile se ivesc într-o proporție de 60%. Desigur că în afară de mărimea dozelor, durata tratamentului are și ea o importanță deosebită. Date statistice americane publicate în 1957 arată că în cursul unei streptomino-terapiei de 200 zile, administrându-se o doză zilnică de 2 gr, s-au observat tulburări vestibulare în 94% a cazurilor, în timp ce această cifră a scăzut la 29% în cazul unei terapii identice, efectuată însă cu o doză zilnică de 1 gr. În general, autorii sînt de acord ca doza zilnică de streptonomicină să fie de 1 gr la adulți, puțind fi depășită numai în cazuri bine motivate. Se recomandă ca și atunci cînd se folosesc doze zilnice mai mici, acestea să fie administrate de două ori pe zi. Reacțiile secundare apar mai des, chiar dacă dozele zilnice mai mici se administrează deodată, decît în cazul folosirii dozelor mai mari, administrate fracționat.

Aceste observații au un caracter general. Rolul factorilor individuali, în parte încă necunoscuți, rezulta din cazurile cînd, de exemplu, administrarea unui gram de dihidrostreptomicină a cauzat o surditate totală, în timp ce administrarea a 450 gr. de streptonomicină unui alt bolnav, nu a produs nici o leziune la nivelul aparatului cochleo-vestibular.

Pe lîngă doza și fracționarea ei zilnică, un rol important are și modul de administrare. Administrarea subdurală este foarte periculoasă, iar administrarea cisternală cauzează aproape sigur complicații. De aceea aplicarea locală postoperatorie în substanță a streptominei în cavitățile mastoideiene este dăunătoare.

Tabloul clinic, apariția și evoluția tulburărilor cochleo-vestibulare prezintă o mare diversitate și sînt în legătură strînsă cu felul antibioticului, cu mărimea dozei și cu modul de administrare.

Tulburările vestibulare se manifestă mai ales prin vertigii. Vertigiile nu au un caracter rotatoric; bolnavii au senzație de nesiguranță, provocată de mișcarea bruscă a capului sau trunchiului. Se constată de asemenea năusee, vomnamente, tulburări vizuale, bolnavii nu pot delimita nel obiectele și uneori au și dificultăți de fixație. Nistagmusul spontan, sindromul lui Romberg și probele de deviație lipsesc numai rareori. Compensarea simptomelor vestibulare apare la copii mai repede decît la adulți.

Tulburările cochleare se pot manifesta încă în primele săptămîni sau luni, dar pot să apară și după un anumit interval de timp de la terminarea tratamentului. Din acest punct de vedere se pot deosebi forme clinice precoce, tardive și întîrziate. În majoritatea cazurilor tulburările cochleare se instalează pe nesimțite, producînd acuze subiective numai atunci cînd leziunea au atins și frecvențele vocii vorbite. În stadiul inițial, leziunea poate fi decelată audiometric, manifestîndu-se prin pierderea acuității auditive între frecvențele de 4000—8000. Singurul simptom subiectiv care însoțește scderea acuității auditive pusa în evidența audiometric, sînt acufenele. La sugari și copii mici simptomele acestea rămîn nedescoperite, iar continuarea tratamentului duce deseori la surdo-mutitate, care se descoperă de obicei numai după vîrsta de 2 ani. Afectiunea persistă deseori în forma clinica inițială nemanifesta prin scderea acuității auditive a frecvențelor înalte, cînd în percepția vocii de conversație nu se constată încă nici un deranj. Acest grad și această formă a afecțiunii merită a atenție deosebită, deoarece repetarea tratamentului sau folosirea unui alt antibiotic ototoxic poate să aibă consecințe neobișnuite de grave și rapide. În formele grave se produce în primele 24 ore o surditate totală, de obicei ireversibilă.

În legătură cu ototoxicitatea anumitor antibiotice, pe baza observațiilor clinice au fost întreprinse cercetări științifice stăruitoare pentru descoperirea caracteristicilor, a locului și a patomecanismului leziunilor. Pregătirea și examinarea preparatelor umane anatomo-patologice întîmpină serioase dificultăți din cauza alterărilor post-mortale și a deficiențelor tehnicii histopatologice. Rezultatele experiențelor pe animale nu pot fi aplicate în domeniul patologiei umane fără o interpretare critică judicioasă, îngreunată de faptul că metodele experimentale sînt foarte variate. Așa se explică de ce concluziile cercetărilor experimentale sînt diferite și uneori chiar contradictorii.

Referitor la localizarea leziunilor morfologice au fost formulate două păreri. Înainte de 1948, autorii au susținut localizarea centrală a leziunilor. În 1949, *Causse* a reușit să pună în evidență leziuni morfologice și la nivelul celulelor senzoriale ale cochleei și vestibulului, folosind streptomicina. Este aproape unanim acceptată părerea că se produc leziuni atît centrale, cît și periferice și ca aceste leziuni sînt urmarea unui proces identic. Afectiunea se manifestă la început prin modificări periferice, ca mai tîrziu să apară și modificări centrale în funcția de gravitatea și evoluția procesului.

Caracteristicile modificărilor morfologice în cazul leziunilor centrale le constituie procesul degenerativ al celulelor nervoase din nucleii vestibulari, cochleari și regiunea corticală corespunzătoare. Observațiile în legătură cu îngroșarea stratului ependimial se referă la faptul că leziunile se produc mai ales în acele teritorii care sînt în contact cu lichidul cefalo-rahidian.

Modificările periferice se întîlnesc la nivelul fibrelor radiculare, al ganglionilor spirali și pe epiteliul senzorial al urechii interne. Particularitatea modificărilor anatomo-patologice constată în atrofia epiteliului senzorial, dispariția cililor celulelor ciliare și alte procese degenerative. Aceste constatări sînt confirmate și de examinările efectuate la microscopul electronic. Leziunile incipiente decelate anatomo-patologic pe celulele senzoriale ale primului tur de spirală sînt în concordanță cu observațiile clinice.

Paralel cu descoperirea substratului anatomo-patologic problema patogeniei și a patomecanismului a devenit o preocupare primordială. După un timp relativ scurt de la introducerea în terapie a streptominei și a altor antibiotice ototoxice s-a stabilit că dintre toate tesuturile organismului, sistemul nervos central este acela care le reține cel mai mult timp. Punctul cel mai vulnerabil l-ar constitui stria vasculară. Endolimfa este secretată de stria vasculară din care o parte însemnată este resorbită de către ligamentul spiral. Leziunile vasculare ale acestor formațiuni anatomice produc o disfuncție în secreția și resorbția endolimfei. Modificările tensiunii endolimfei determină apoi leziunile elementelor senzoriale ale organului lui Corti. Pe baza altor cercetări s-a pus în evidență că substanțele ototoxice, în special streptomina, determină o scădere însemnată a conținutului în proteine din celulele senzoriale labirintice care de asemenea înlesnesc instalarea leziunilor morfo-funcționale.

Apariția și gravitatea ototoxicității antibioticelor sînt determinate de mai mulți factori. Autorii situează pe primul plan importanța stării funcționale a rinichilor și ficatului precum și leziunile pe care le-a avut în trecut organul statoacustic.

În cazul disfuncțiilor renale, eliminarea defectuoasă cauzează ridicarea concentrației antibioticului în sânge și țesuturi, fapt care favorizează manifestările efectelor toxice într-o formă mai gravă și rapidă. Controlarea stării funcționale a rinichiului are o importanță deosebită înainte de instituirea unei terapii cu neomicina și kanamicină, deoarece aceste antibiotice au o toxicitate directă asupra epiteliului renal. Noi am avut un caz cînd în prezența leziunilor renale a fost necesară administrarea neomicinei și s-a instalat o surditate bilaterală completă după o doză de numai 3 gr.

Cercetările cele mai recente atrag atenția și asupra stării funcționale a ficatului, deoarece și în acest domeniu ficatul are un rol desintoxicant important. Prin administrare de substanțe care măresc rezistența celulelor hepatice s-a putut diminua efectul toxic al streptominei și neomicinei.

Importanța leziunilor antecedente ale labirintului devine evidentă dacă luăm în considerare faptul că cele mai multe din ele rămîn mascate, iar instituirea unei terapii cu antibiotice ototoxice are ca urmare manifestarea rapidă a efectelor secundare toxice. O deosebită importanță au afecțiunile inflamatoare ale urechii din vîrstă copilăriei.

pierderea acuității auditive în zona frecvențelor înalte precum și traumatismele produse prin zgomote, trepidații și vibrații, cărora în ultimul timp li se acordă o importanță din ce în ce mai mare. Tot din acest punct de vedere trebuie privite și tratamentele efectuate prealabil cu antibiotice ototoxice. Toate aceste pot fi puse în evidență numai prin examinări amănunțite care trebuie să constituie o preocupare absolut necesară înaintea instituirii unei antibioterapii mai îndelungate.

Cu toate că s-au făcut o mulțime de experiențe pentru a preveni și a combate efectele secundare toxice, rezultatele obținute sînt neconcludente, ba chiar uneori contradictorii. Pentru păstrarea eficacității și reducerea toxicității antibioticelor s-a încercat administrarea streptomocinei și dihidrostreptomocinei în proporții egale, dar rezultatul nu a corespuns așteptărilor. Pentru prevenirea efectelor secundare toxice și pentru tratarea leziunilor deja instalate s-au elaborat numeroase procedee medicamentoase. Deși se recomandă în acest scop numeroase produse farmaceutice, nu dispunem pînă în prezent de medicamente absolut eficiente. De asemenea se recomandă vitaminele A, C și grupul B, BAL, hidrazida acidului izonicotinic, glicina și derivații ei. Trebuie să remarcăm însă că eficacitatea acestor medicamente depinde de marea variabilitate a toleranței individuale față de antibiotice.

Keller a obținut rezultate bune în prevenirea ototoxicității streptomocinei, folosind un amestec de dihidrostreptomocină cu acid panthotemic în proporție de 20%. Întrucît constatările acestea au fost confirmate și de alți autori, s-a trecut la producerea industrială a streptomocinei amestecată cu acid panthotemic (streptothemat). În ce privește acțiunea protectoare, dar în special efectul curativ al acidului panthotemic, cercetările recente nu au confirmat rezultatele așteptate.

Nepunîndu-ne baza pe o medicație sigură care să prevină sau să vindece efectele toxice secundare ale antibioticelor, în cursul instituirii tratamentului trebuie să adoptăm o atitudine circumspectă. Pe lângă respectare precisă a dozelor și a modului de administrare, trebuie să ținem seama întotdeauna de marea variabilitate a sensibilității individuale precum și de importanța funcțională a rinichiului și ficatului. În cursul tratamentelor îndelungate este foarte necesar controlul stării funcționale a rinichiului și ficatului precum și controlul repetat de preferință audiometric al acuității auditive, în cadrul posibilităților existente.

Diversitatea și bogăția datelor din literatura de specialitate referitoare la efectele secundare ale antibioticelor constituie un motiv pentru a fi deosebit de circumspecți față de indicațiile și dozarea exagerată, uneori nejustificată, a antibioticelor ototoxice.

Sosit la redacție: 21 ianuarie 1963.