

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2001
УДК 615.254.1.06:616.833.181-002

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

ОБ ОТОТОКСИЧНОСТИ ПЕТЛЕВЫХ ДИУРЕТИКОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

ON OTOTOXICITY OF LOOP DIURETICS

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

Ключевые слова: диуретики, снижение слуха, функция улитки.

Key words: loop diuretics, loss of hearing, cochlear function.

Способность ряда диуретиков оказывать ототоксическое действие, выражающееся в нарушении слуха, известна с середины 60-х годов. Этот побочный эффект, протекающий по типу кохлеарного неврита, является проявлением лекарственной интоксикации и свойствен в основном петлевым диуретикам. Как известно, кохлеарный неврит — полиэтиологическое заболевание, среди причин которого важнейшую роль играют лекарственные препараты [6]. При кохлеарном неврите развивается так называемая нейросекреторная тугоухость, характеризующаяся понижением слуха и субъективным шумом в ушах. В основе заболевания лежит нарушение функционирования чувствительных клеток внутреннего уха. Кроме диуретиков, кохлеарный неврит вызывают антибиотики аминогликозидного ряда, цитостатики, некоторые противотуберкулезные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, хинин, хинидин и ряд других веществ [5, 9, 13, 43].

Применительно к диуретикам отметим, что ототоксичность присуща в основном препаратам, нарушающим почечную реабсорбцию в восходящем отделе петли Генле, а именно: этакриновой кислоте, фуросемиду, буметаниду, пиретаниду, ксипамиду [54]. Самым токсичным из них, несомненно, является этакриновая кислота. Известен случай, когда у пациента с сердечной недостаточностью и гиперкреатинемией уже через 5 мин после введения этого диуретика произошло понижение слуха, а через 10 мин развилась полная глухота [4]. Другие петлевые диуретики обладают примерно одинаковой ототоксичностью. И хотя некоторые авторы все же склоняются к несколько более выраженной токсичности буметанида [26], по этому поводу существует и другое мнение [22, 28]. Встречаются единичные работы, указывающие на ототоксичность не петлевых диуретиков, среди которых

упоминаются спиронолактон [1] и ацетазоламид [65]. Особо следует подчеркнуть значительный вклад в изучение рассматриваемой проблемы группы исследователей Иллинойского университета США L.P.Rybak, C.Whitworth и др. Благодаря их усилиям получено много важных сведений относительно природы ототоксичности различных диуретиков.

Сегодня ясно, что существуют прямая зависимость выраженности этого эффекта диуретиков от применяемой дозировки и пути введения. Как правило, нарушения слуха возникают при применении весьма значительных доз препаратов, особенно в условиях их парентерального введения. Замечено, например, что риск ототоксичности у людей резко возрастает при использовании фуросемида в дозе более 500 мг [25]. А в эксперименте ототоксические проявления удается воспроизвести лишь при применении доз, значительно превышающих «терапевтические». Например, в опытах с фуросемидом нарушения слуха у различных животных (морские свинки, кролики, кошки, птицы) возникают при введении диуретика в дозах, превышающих 20 мг/кг, а иногда — и 200 мг/кг [15, 48, 58] при «терапевтических» дозах этого препарата от 1 до 5 мг/кг. Необратимой же потери слуха удается достичь лишь при введении фуросемида непосредственно в ушную улитку [20]. Когда диуретики используются в меньших дозах, ототоксическое действие, как правило, мало выражено или отсутствует вовсе [16, 53, 58]. Обычно ототоксическое действие диуретиков носит транзиторный характер, и острота слуха восстанавливается вскоре после отмены препарата. Известны, однако, случаи, когда в результате длительного приема диуретиков развивалась стойкая, а иногда и необратимая глухота, требовавшая постоянного применения слухового аппарата [4].

Отметим, что существуют ряд факторов, способствующих ототоксичности диуретиков. Первым из них следует назвать совместное применение с антибиотиками-аминогликозидами. Так, использование этакриновой кислоты и фуросемида в комбинации с канамицином, гентамицином и неомицином повышает риск ототоксического эффекта [7, 31, 37, 40]. При этом, как выяснилось в экспериментах *in vitro*, неомицин в 2 раза увеличивал связывание этакриновой кислоты с клетками внутреннего уха и синапсомы коры головного мозга морских свинок. В опытах же *in vivo* неомицин в 3–5 раз увеличивал накопление этого же диуретика кохлеарными структурами [47]. В другой работе показано, что этакриновая кислота, в свою очередь, способствовала проникновению гентамицина в сенсорные клетки [8]. Важно отметить, что усиление этакриновой кислотой ототоксичности гентамицина происходит лишь в условиях системного введения обоих препаратов. Когда же гентамицин применялся местно, подобного эффекта не наблюдалось. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что этакриновая кислота усиливает ототоксичность аминогликозидных антибиотиков за счет облегчения их попадания из системного кровотока в эндолимфу [17].

Как бы там ни было, очевидно, что антибиотики аминогликозидного ряда и петлевые диуретики взаимно повышают ототоксичность, усиливая проникновение друг друга в гемолимфу и ткани внутреннего уха.

Здесь целесообразно привести интересные, на наш взгляд, наблюдения, касающиеся связи фармакокинетических особенностей некоторых диуретиков с возможностями развития (и предупреждения!) ототоксического действия. Оказалось, что ряд органических кислот (пенициллин, пробенецид, салицилат натрия) предотвращают угнетающее влияние фуросемида на эндокохлеарный потенциал улитки [55]. Примечательно, что все названные вещества транспортируются в проксимальных канальцах почек единой транспортной системой секреции органических кислот. Вполне возможно, что, как и в почках, пенициллин, пробенецид и подобные им препараты конкурентно нарушают проникновение фуросемида в клетки внутреннего уха.

Морфологически при совместном использовании аминогликозидов и диуретиков наблюдаются тяжелые дегенеративные изменения органа слуха, свидетельствующие о развитии полной глухоты. Так, уже через 48 ч после введения этакриновой кислоты на фоне гентамицина наблюдалось полное разрушение всех наружных волосковых клеток в улитке морских свинок [29]. Наступающая глухота является двусторонней и носит, как правило, необратимый харак-

тер. Даже через 3 года после однократного совместного введения кошкам канамицина и этакриновой кислоты в большинстве улиток полностью отсутствовали как наружные, так и внутренние волосковые клетки, а со стороны клеток спирального ганглия выявлялись тяжелые дегенеративные изменения [69]. В другой работе однократное совместное введение больших доз гентамицина и фуросемида морским свинкам приводило к полному подавлению кохлеарной функции через 72 ч, одной из причин которого, по мнению авторов, была дегенерация внутренних волосковых клеток [44]. Глубина повреждения органа слуха и легкая воспроизводимость токсического эффекта позволили даже использовать совместное введение аминогликозидных антибиотиков с этакриновой кислотой в качестве модели экспериментальной тугоухости. Кроме антибиотиков аминогликозидного ряда петлевые диуретики, как выяснилось, значительно усиливают ототоксичность тяжелых металлов. Так, хлорид кадмия резко повышал порог чувствительности слухового ответа ствола мозга у взрослых крыс лишь в условиях комбинированного применения с большими дозами (200 мг/кг) фуросемида. Электронная микроскопия показала экстенсивную потерю этими животными волосковых клеток улитки [68].

Интересно, что чувствительность к ототоксическим препаратам у различных животных не одинакова. Выяснилось, например, что наиболее восприимчивым к действию упомянутых комбинаций является орган слуха морских свинок, кошек и шиншил. Обезьяны оказались менее чувствительными к такому воздействию, а внутреннее ухо птиц, по-видимому, вообще невосприимчиво к воздействию ототоксических препаратов [21, 58, 60].

Среди других факторов отметим, что риск возникновения тугоухости при применении диуретиков значительно возрастает в условиях хронической почечной недостаточности. Этот факт отмечен рядом клиницистов [2, 4, 41] и обусловлен, вероятно, необходимостью применения больших доз диуретиков, а также увеличением в условиях ХПН плазменной концентрации препаратов в связи с ослаблением их экскреции почками. Косвенно это подтверждается экспериментальными наблюдениями, согласно которым буметанид, например, значительно медленнее выделяясь из организма по сравнению с фуросемидом и пиретанидом, обладал более выраженной ототоксичностью у кошек [26].

Определенную роль в увеличении риска ототоксичности диуретиков играет, по-видимому, неполноценное питание. В экспериментах на морских свинках показано, что при стандартной 18,5% белковой диете ототоксичность

комбинации гентамицина с этакриновой кислотой была значительно ниже, чем при 7% диете [37, 38]. Естественным выглядит также предположение о том, что существует зависимость выраженности ототоксического эффекта от степени связывания диуретиков с сывороточными альбуминами. У крыс с дефицитом альбумина в плазме неблагоприятное воздействие фуросемида на орган слуха было значительно более выраженным, что, по-видимому, обусловлено более высокой концентрацией свободной фракции диуретика в улитке [67].

Отметим также, что растущий организм, возможно, более чувствителен к ототоксичности лекарственных препаратов, в том числе и диуретиков, по сравнению со взрослым. Это связывается с недостаточным развитием специфических биохимических процессов в слуховом аппарате развивающегося организма, что делает его уязвимой мишенью для различных ксенобиотиков [30]. При обследовании 547 недоношенных детей у 8 новорожденных (1,46%) была выявлена тяжелая прогрессирующая двусторонняя нейросекреторная потеря слуха [11]. Выявленная патология, как отмечают авторы, обусловлена применением будущими матерями больших доз аминогликозидных антибиотиков и фуросемида в период беременности. На этот счет, однако, имеется и несколько иная точка зрения. Известно, например, что кошки рождаются глухими, и развитие слуховой периферии у них начинается с конца 1-й недели и активно происходит в течение 2-й недели после рождения. Исследование, проведенное на новорожденных котят, показало, что если гентамицин с этакриновой кислотой вводили до начала развития слуховой функции, то последующие нарушения слуха были менее выраженными, чем у взрослых животных [61]. Сходные результаты были получены и на крысах, когда однократное введение больших доз гентамицина и фуросемида на 6–7-й день после рождения не отразилось впоследствии на слуховом восприятии взрослых животных. Применение же указанной комбинации на 10-й постнатальный день (что, примерно, соответствует времени появления слуховой функции) обеспечивало в дальнейшем развитие глухоты практически у всех экспериментальных животных [45]. Так что, очевидно, решающую роль здесь играет совпадение момента приема ототоксических препаратов с появлением слуховой функции.

В результате анализа литературы, посвященной проблеме ототоксичности диуретиков, становится ясным, что данный побочный эффект обусловлен прямым влиянием препаратов на сложные сенсорные процессы, происходящие во внутреннем ухе. При этом происходит наруше-

ние функционирования чувствительных волосковых клеток, в первую очередь наружных, что, в свою очередь, ведет к изменениям звуковой рецепции. Отмеченные нарушения при применении диуретиков могут быть обусловлены прямым токсическим влиянием на волосковые клетки и/или воздействием на сосудистую полость внутреннего уха, что отражается на составе эндолимфатической жидкости. В результате происходит угнетение различных электрических потенциалов внутреннего уха. В частности, заметно уменьшается амплитуда микрофонного потенциала [16, 57], а также снижаются эндокохлеарный потенциал [3, 52] и потенциал действия слухового нерва [20, 50]. Все перечисленные нарушения приводят к обратимому повышению порога стволового нервно-мозгового слухового ответа, как показателя общей чувствительности улитки, а также к изменениям активности процессов кохлеарного усиления [23, 42].

Установлено, что в результате применения диуретиков воздействию подвергаются в основном наружные волосковые клетки, со стороны которых выявляются как морфологические, так и гистохимические изменения. Так, в результате инъекции фуросемида морским свинкам в дозе 40 мг/кг на фоне небольших электрофизиологических изменений наблюдались выраженные морфологические изменения волосковых клеток в базальном завитке улитки [16]. Эти изменения фиксировались в первые часы после введения диуретика и заключались в появлении шероховатости поверхности стереоцилий и нарушении целостности тяжей, связывающих между собой стереоцилии 1-го ряда. Кутикулярные пластинки и стереоцилии теряют филаменты актина. В регионе погибших волосковых клеток происходит формирование рубцовой ткани. Рубец образуется из поддерживающих клеток, которые расширяются и захватывают весь регион, прежде занимаемый волосковыми клетками [51].

Кроме отмеченных морфологических изменений, следует остановиться на появляющихся в последнее время сведениях относительно вмешательства диуретиков в метаболические процессы, во многом определяющие нормальное функционирование органа слуха. Так, показано, что базальное содержание меченой деоксил-глюкозы в клетках нижних полукружных канальцев морских свинок значительно снижалось через 9 нед после развития глухоты, возникшей в результате применения канамицина и этакриновой кислоты [59]. И даже острая электрическая стимуляция улитки, приводящая, обычно, к значительному повышению содержания данного метаболита, оказалась безрезультатной у этих животных.

Другие исследователи обратили внимание на то, что различные ксенобиотики (неомицин, этакриновая кислота, цисплатин и хлорид ртути), несмотря на отсутствие какого-либо химического сходства, дают сопоставимый ототоксический эффект. Оказалось, что все перечисленные вещества ингибируют образование инозитол фосфата, стимулируемое карбахолом или глутаматом в синаптонейросомах мозга крыс [27]. По мнению авторов, этот биохимический каскад является ключевым механизмом функционирования и даже выживания данных клеток. Соответственно, его угнетение приводит к развитию нарушений слуховой функции.

Существует точка зрения о связи ототоксического эффекта диуретиков с влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Предварительное введение морским свинкам ингибиторов тромбоксановых рецепторов, равно как и специфического антагониста (фактора, активирующего тромбоциты), приводило к значительному ослаблению угнетающего влияния фуросемида на величину эндокохлеарного потенциала [19]. Попутно заметим, что полученные результаты позволили авторам приведенной работы сделать вывод о модулирующей роли тромбоксановых рецепторов в отношении транспорта электролитов в улитке.

Отметим, наконец, предположение о свойстве некоторых препаратов активировать процесс перекисного окисления липидов, что, в свою очередь, способствует развитию ототоксического эффекта [14]. В приведенной работе эксплантаты улитки в течение 10 мин инкубировали в искусственной перилимфе с различными ототоксическими веществами, среди которых аминогликозидные антибиотики, петлевые диуретики (фуросемид и этакриновая кислота), цисплатин и хинин. Оказалось, что все перечисленные вещества способствовали дополнительному образованию гидроксильных радикалов. Параллельно авторами установлено, что те же препараты подавляли перекисные уровни, что указывает на возможную конверсию H_2O_2 в $OH\cdot$.

Таким образом, получен ряд свидетельств, указывающих на возможное прямое воздействие диуретиков на чувствительные клетки органа слуха, обусловленное нарушением нормального протекания в них метаболических процессов.

Отдавая себе отчет в том, что метаболические и транспортные процессы в клетках неразрывно связаны, все же рискнем предположить, что основным механизмом, определяющим возникновение ототоксического эффекта, является воздействие диуретиков на ионный транспорт через мембраны клеток внутреннего уха, что приводит к изменениям электролитного состава эндолим-

фы и нарушает, таким образом, процесс звуковой рецепции. Для конкретизации высказанного предположения напомним, что основную роль в трофике спирального органа играет сосудистая полоска, благодаря которой происходит насыщение эндолимфы кислородом и создание в улитке потенциала покоя (эндокохлеарный потенциал), который является здесь усилителем всех микроэлектрических процессов. Кроме того, сосудистая полоска определяет состав эндолимфы, которая по своему ионному гомеостазу подобна внутриклеточной жидкости с содержанием ионов калия и натрия в соотношении 22:1 [6]. Это соотношение обеспечивается функционированием здесь ряда ионообменных и котранспортных механизмов [32, 57, 63, 64]. Поэтому совершенно естественным выглядит предположение о том, что диуретики, основным механизмом действия которых является, как известно, влияние на такой фундаментальный процесс, как трансмембранный перенос ионов, вполне могут воздействовать на транспорт электролитов и в области улитки. Нарушение же ионного равновесия в жидкостях внутреннего уха приводит к утрате слуховой функции. Так что ничего удивительного нет в том, что тугоухость, развивающаяся в результате применения диуретиков, можно связать с нарушениями функции сосудистой полоски.

Действительно, полученные экспериментальные данные подтверждают эту возможность. Выяснилось, например, что диуретики вызывают ишемию и отек сосудистой полости, изменяют объем маргинальных и интермедиальных клеток. Это приводит к нарушению проницаемости клеток сосудистой полоски и изменениям ее интегративных взаимосвязей с Кортиевым органом. В результате — снижение эндокохлеарного потенциала, следствием чего является ухудшение слухового восприятия [3, 12, 18, 39, 52, 56, 66].

На интимном уровне действие диуретиков заключается, по-видимому, в нарушении транспорта ионов, в первую очередь натрия, калия, хлора, что обуславливает изменение состава эндолимфы. При этом угнетается как Na^+ , Cl^- -котранспорт через мембраны маргинальных клеток, прилежащие к эндокохлеарному пространству, так и функционирование Na^+ , K^+ -насоса с противоположной стороны мембраны [1, 34, 57, 62].

Нельзя исключить, что определенный вклад в механизмы ототоксичности диуретиков вносит их ингибирующее воздействие на транспорт электролитов и воды через апикальные мембраны эпителиальных клеток среднего уха. Известно, что важную роль в оптимизации передачи звукового сигнала с барабанных перепонки на чувствительные клетки внутреннего уха играет

состояние полостей среднего уха. В норме они заполнены воздухом, что создает необходимые условия для передачи звуковых колебаний. Такое состояние поддерживается постоянным функционированием насоса, обеспечивающего удаление натрия и воды через апикальные мембраны клеток [49]. Соответственно, нарушение абсорбции Na^+ , наблюдаемое, например, в условиях гипоксии или воспалительного процесса в среднем ухе, ослабляет звуковое восприятие. В этой связи логичным выглядит предположение о том, что такие мощные ингибиторы трансмембранного переноса ионов, каковыми являются диуретики, вполне могут оказать свое воздействие и на этот процесс.

Интересными представляются результаты исследования роли гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в качестве возможного нейромедиатора в эфферентных нервных волокнах улитки [10]. Работа проведена с целью проверки предположения о том, что высвобождение ГАМК происходит здесь под влиянием высоких концентраций ионов калия. В опытах с перфузией улитки морских свинок искусственной перилимфой с различным содержанием K^+ оказалось, что высокие концентрации иона обеспечивали значительное увеличение содержания ГАМК и других 18 первичных аминов в жидкости, оттекающей от улитки. Этот эффект в значительной степени подавлялся при использовании улиток животных, предварительно получавших канамицин и этакриновую кислоту. Здесь уместно привести данные о недавно выявленных антагонистических свойствах некоторых диуретиков в отношении центральных ГАМК-рецепторов. Эти свойства в наибольшей степени присущи фуросемиду, который, по современным представлениям, является первым субтип-селективным антагонистом ГАМК [33, 36]. Так что не исключено, что отмеченный эффект фуросемида может проявляться и на уровне рецепторов клеток улитки и посредством этого воздействовать здесь на ионный транспорт.

Отметим также сведения о высокой аденилатциклазной активности клеток сосудистой полоски [35]. Выяснилось, что на их наружной мембране аденилатциклаза сопряжена с рецепторным комплексом протеинов типа G. Очевидно, этот комплекс играет важную роль посредника в функционировании клеток сосудистой полоски. Инкубирование этих клеток в присутствии таких ототоксических препаратов, как фуросемид, этакриновая кислота и цисплатин, приводило к ингибированию активности аденилатциклазного комплекса и нарушению функционирования клеток. При этом авторы предполагают, что мишенью для ксенобитиков является протеиновая часть комплекса, а не молекула

энзима как таковая. Приведенные данные приобретают особое значение в контексте появившихся совсем недавно сведений относительно важной роли цАМФ в обеспечении трансэпителиального переноса ионов Na^+ и K^+ в маргинальных клетках сосудистой полоски [64].

Нельзя забывать и о том, что структуры спирального органа нуждаются в активном потреблении кислорода, который поступает из эндолимфы. Эндолимфа же получает кислород благодаря процессам интенсивного дыхания эпителиальных клеток сосудистой полоски. Хорошо известно, что большинство петлевых диуретиков (особенно это касается этакриновой кислоты) в значительной степени способны подавлять процессы дыхания и окислительного фосфорилирования в клетках различных органов. Так что не исключено, что угнетение функциональной активности спирального органа, хотя бы частично, обусловлено развитием гипоксии в клетках сосудистой полоски. Указанная возможность подтверждается недавними экспериментальными наблюдениями. Показано, что искусственно созданная гипоксия и этакриновая кислота оказывала сходное токсическое воздействие на орган слуха кошек [23]. Оно выражалось в обратимом повышении порога слухового ответа вследствие угнетения эндокохлеарного потенциала и снижения функциональной активности волосковых клеток. Подобная картина наблюдалась и в других исследованиях, в которых было выявлено потенцирование ингибирующих влияний аноксии и диуретиков ацетазоламида и фуросемида на эндокохлеарный потенциал [46, 65].

Приведенные данные о нарушениях слуховой функции, обусловленные подавлением транспортных процессов во внутреннем ухе, позволяют предполагать возможность сходного влияния диуретиков и на вестибулярную функцию. Обоснованность такого предположения доказана совсем недавно в экспериментах на крысах. Более того, показано, что у одних и тех же животных внутривенное введение фуросемида приводило к более значительному депрессивному воздействию на амплитуду потенциала, генерируемого в вестибулярном аппарате [24].

Следует, наконец, сказать и о том, что значительная токсичность этакриновой кислоты может быть связана и с возможностью, упомянутой в обзоре М.С.Плужникова и соавт. [4]. Ряд авторов допускают, что ототоксичность диуретика обусловлена образованием при его расщеплении одного из производных цистеина, вещества, вызывающего у пациентов стойкую глухоту. Вообще же, не исключено, что давно известная способность этакриновой кислоты блокировать сульфгидрильные группировки

ферментов в значительной мере определяет наибольшую токсичность этого диуретика, в том числе и по отношению к органу слуха.

Суммируя представленные здесь данные клинических и экспериментальных наблюдений, можно заключить, что ототоксический эффект, присущий в основном петлевым диуретикам, проявляется при применении больших доз препаратов в виде кохлеарного неврита, что ведет к развитию, как правило, транзиторной тугоухости. Ототоксичность мочегонных препаратов значительно возрастает при их совместном использовании с антибиотиками аминогликозидного ряда. Токсическое воздействие диуретиков на орган слуха может быть связано с их прямым воздействием на волосковые клетки улитки, но главным образом обусловлено угнетением функции сосудистой полоски, в результате чего нарушаются ионный гомеостаз эндолимфы и процесс снабжения кислородом клеток спирального органа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арутюнян А.Г. Изменения в ионном составе перилимфы улитки при введении фуросемида и верошпирона в эксперименте // Вестн. оториноларингол.—1985.—№ 2.—С. 31–33.
2. Глезер Г.А. Диуретики.—М.: Интербук, 1993.—352 с.
3. Мазо И.Л. Изучение в эксперименте превентивного влияния некоторых фармакологических препаратов на действие ототоксического вещества по показаниям эндокохлеарного потенциала // Сб. тр. Московск. НИИ уха, горла и носа.—1980.—№ 26.—С. 19–23.
4. Плужников М.С., Кожевникова А.П., Бондаренко Б.Б. Нарушение слуха при хронической почечной недостаточности // Вестн. оториноларингол.—1977.—№ 1.—С. 95–99.
5. Портенко Г.М., Яблонева В.Н. К вопросу об ототоксичности лекарств // Тез. докл. II Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М: Фармединфо, 1995.—С.277.
6. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии.—М.: Медицина, 1994.—608 с.
7. Alam S.A., Ikeda K., Kawase T. et al. Acute effects of combined administration of kanamycin and furosemide on the stria vascularis studied by distortion product otoacoustic emission and transmission electron microscopy // Tohoku J. Exp. Med.—1998.—Vol. 186, № 2.—P. 79–86.
8. Aran J.M., Portmann M. Synergism between noise and ototoxic drugs: new experimental data // Bull. Acad. Natl. Med.—1990.—Vol. 174, № 7.—P. 939–944.
9. Blondiau P., Sternon J. L'otopathologie cochleo-vestibulaire d'origine medicamenteuse // Rev. Med. Bruxelles.—1985.—Vol. 6, № 5.—P. 365–369.
10. Bobbin R.P., Ceasar G., Fallon M. Potassium induced release of GABA and other substances from the guinea pig cochlea // Hear. Res.—1990.—Vol. 46, № 1–2.—P. 83–93.
11. Borradori C., Fawer C.L., Buclin T., Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants // Biol. Neonate.—1997.—Vol. 71, № 1.—P. 1–10.
12. Chen X.M., Din D.L., Luo D.F. et al. Deafness, induced by sodium ethacrylate in guinea pigs, alleviated by microwave treatment // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord).—1992.—Vol. 113, № 2.—P. 133–135.
13. Chiodo A.A., Alberti P.W. Experimental, clinical preventive aspects of ototoxicity // Eur. Arch. Otorhinolaryngol.—1994.—Vol. 251, № 7.—P. 375–392.
14. Clerici W.J., Hensley K., DiMartino D.L., Butterfield D.A. Direct detection of ototoxicant-induced reactive oxygen species generation in cochlear explants // Hear. Res.—1996.—Vol. 98, № 1–2.—P. 116–124.
15. Comisk S.D., Pratt S.R., Hayward T.L. The effect of furosemide, piretanide and bumetanide on cochlear succinic dehydrogenase // Neuropharmacology.—1981.—Vol. 20, № 4.—P. 405–407.
16. Comisk S.D., Osborne M.P., Jeffries D.J.R. Effect of hair bundles in guinea pig cochlear hair cells // Acta otolaryngol.—1990.—Vol. 109, № 1–2.—P. 49–56.
17. Conlon B.J., McSwain S.D., Smith D.W. Topical gentamicin and ethacrynic acid: effects on cochlear function // Laryngoscope.—1998.—Vol. 108, № 7.—P. 1087–1089.
18. Duvall A.J.3d, Robinson K.S. Effects on cochlear morphology of repeated insults to the stria vascularis // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.—1991.—Vol. 100, № 7.—P. 572–576.
19. Ernst A., Syka J., Mest H.J. Arachidonate metabolites change furosemide-induced cochlear potentials // Hear. Res.—1989.—Vol. 40, № 1–2.—P. 39–44.
20. Evans E.F., Klinke R. The effect of intracochlear and systemic furosemide on the properties of single cochlear nerve fibres in the cat // J. Physiol. (Gr. Brit.).—1982.—Vol. 331.—P. 409–427.
21. Fikes J.D., Render J.A., Keed W.M. et al. Insensibility of the chicken embryo to the ototoxicity of aminoglycoside antibiotics and a loop diuretic // Toxicol. Pathol.—1994.—Vol. 22, № 1.—P. 10–14.
22. Flamenbaum W., Friedman R. Pharmacology, therapeutic efficacy, and adverse effects of bumetanide, a new «loop» diuretic // Pharmacotherapy.—1982.—Vol. 2, № 4.—P. 213–222.
23. Freeman S., Goitein K., Attias J. et al. Effect of hypoxemia and ethacrynic acid on ABR and distortion product emission thresholds // J. Neurol. Sci.—1995.—Vol. 131, № 1.—P. 21–29.
24. Freeman S., Plotnik M., Elidan J., Sohmer H. Differential effect of the loop diuretic furosemide on short latency auditory and vestibular-evoked potentials // Am. J. Otol.—1999.—Vol. 20, № 1.—P. 41–45.
25. Gonzalez J.F.N., Perez J.J.G. Diuretics, ACE inhibitors, and cardiac failure // Lancet.—1995.—№ 8976.—P. 700–701.
26. Gottl K.H., Roesch A., Klinke R. Quantitative evaluation of ototoxic side effects of furosemide, piretanide, bumetanide, azosemide and asolinone in the cat: a new approach to the problem of ototoxicity // Naunin-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.—1985.—Vol. 331, № 2–3.—P. 275–282.
27. Guiramand J., Lenoir M., Pujol R., Recasens M. Ototoxic and nephrotoxic drugs inhibit agonist-induced inositol phosphate formation in rat brain synaptoneurosomes // Toxicol. Lett.—1990.—Vol. 51, № 3.—P. 331–338.
28. Halstenson C.E., Matzke G.R. Bumetanide: a new loop diuretic // Drug Intel. Clin. Pharm.—1983.—Vol. 17, № 11.—P. 786–797.
29. Hayashida T., Hiel H., Dulon D. et al. Dynamic changes following combined treatment with gentamicin and ethacrynic acid with and without acoustic stimulation. Cellular uptake and functional correlates // Acta otolaryngol. (Stockh).—1989.—Vol. 108, № 5–6.—P. 404–413.
30. Henley C.M., Rybak L.P. Ototoxicity in developing mammals // Brain Res. Rev.—1995.—Vol. 20, № 1.—P. 68–90.
31. Hiel H., Schamel A., Erre J.P. et al. Cellular and subcellular localization of tritiated gentamicin in the guinea pig

- cochlea following combined treatment with ethacrynic acid // *Hear. Res.*—1992.—Vol. 57, № 2.—P. 157–165.
32. Iwasa K.H., Mizuta K., Lim D.J. et al. Amiloride-sensitive channels in marginal cells in the stria vascularis of the guinea pig cochlea // *Neurosci. Lett.*—1994.—Vol. 172, № 1–2.—P. 163–166.
33. Jackel C., Kleinz R., Makela R. et al. The main determinant of furosemide inhibition on GABA (A) receptors is located close to the first transmembrane domain // *Eur. J. Pharmacol.*—1998.—Vol. 357, № 2–3.—P. 251–256.
34. Jorgensen F., Ohmori H. Amiloride blocks the mechano-electrical transduction channel of hair cells of the chick // *J. Physiol. (Gr. Brit.)*—1988.—Vol. 403.—P. 577–588.
35. Koch T., Gloddek B. Inhibition of adenylate-cyclase-coupled G protein complex by ototoxic diuretics and cis-platinum in the inner ear of the guinea pig // *Eur. Otorhinolaryngol.*—1991.—Vol. 248, № 8.—P. 459–464.
36. Korpi E.R., Ludens H. Furosemide interactions with brain GABA (A) receptors // *Br. J. Pharmacol.*—1997.—Vol. 120, № 5.—P. 741–748.
37. Lautermann J., Schacht J. Reduced nutritional status enhances ototoxicity // *Laryngorhinootologie.*—1995.—Bd. 74, № 12.—S. 724–727.
38. Lautermann J., Schacht J. A sensitive animal model to assess acute and chronic ototoxic effects // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*—1996.—Vol. 122, № 8.—P. 837–840.
39. Liu J.X., Zhou X.N., Yuan Y.G. Effects of furosemide on intracochlear oxygen tension in the guinea pig // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1996.—Vol. 253, № 6.—P. 367–370.
40. Lyung R.W., Miller J.M., Cannon S.C. Evaluation of light nerve integrity by the electrically evoked middle latency response // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*—1989.—Vol. 101, № 6.—P. 670–682.
41. Mancini M.L., Dello Strologo L., Bianchi P.M. et al. Sensorineural hearing loss in patients reaching chronic renal failure in childhood // *Pediatr. Nephrol.*—1996.—Vol. 10, № 1.—P. 38–40.
42. Martin G.K., Jassir D., Stagner B.B., Lonsbury-Martin B.L. Effects of loop diuretics on the suppression tuning of distortion-product otoacoustic emissions in rabbits // *J. Acoust. Soc. Amer.*—1998.—Vol. 104, № 2, Pt.1.—P. 972–983.
43. Moina H.H. *Farmacologia auditiva y vestibular* // *Prensa Med. Argent.*—1986.—Vol. 73, № 8.—P. 354–357.
44. Mulheran M., Harpur E.S. The effect of gentamicin and furosemide given in combination on cochlear potentials in the guinea pig // *Br. J. Audiol.*—1998.—Vol. 32, № 1.—P. 47–56.
45. O Leary S.J., Moore D.R. Development of cochlear sensitivity to aminoglycoside antibiotics // *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.*—1998.—Vol. 107, № 3.—P. 220–226.
46. Ono T., Tachibana M. Origin of the endolymphatic DC potential in the cochlea and ampulla of the guinea pig // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1990.—Vol. 248, № 2.—P. 99–101.
47. Orsulakova A., Schacht J. A biochemical mechanism of the ototoxic interaction between neomycin and ethacrynic acid // *Acta oto-laryngol.*—1982.—Vol. 93, № 1–2.—P. 43–48.
48. Ozaki H., Kurata K., Horinouchi A., Ando T. Auditory brainstem response (ABR) and effects of furosemide on ABR in conscious F344 rats // *J. Toxicol.*—1996.—Vol. 21, № 3.—P. 167–175.
49. Portier F., van den Abbeele T., Lecain E. et al. Oxygen modulates Na⁺ absorption in middle ear epithelium // *Am. J. Physiol.*—1999.—Vol. 276, № 2, Pt. 1.—P. C312–C317.
50. Pose J., Monti J.M., Velluti R. Effect of xipamide and furosemide on guinea pig cochlear recorded potentials // *Bras. J. Med. and Biol. Res.*—1983.—Vol. 16, № 4.—P. 317–320.
51. Raphael Y., Altschuler R.A. Scar formation after drug-induced cochlear insult // *Hear Res.*—1991.—Vol. 51, № 2.—P. 173–183.
52. Rybak L.P. Ototoxicity of loop diuretics // *Otolaryngol. Clin. North. Am.*—1993.—Vol. 26, № 5.—P. 829–844.
53. Rybak L.P., Whitworth C. Comparative ototoxicity of furosemide and piretanide // *Acta oto-laryngol.*—1986.—Vol. 101, № 1–2.—P. 59–65.
54. Rybak L.P., Whitworth C., Scott V. Comparative acute ototoxicity of loop diuretic compounds // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1991.—Vol. 248, № 6.—P. 353–357.
55. Rybak L.P., Whitworth C., Morris C. et al. Cochlear effects of indacrinone are not altered by penicillin // *Hear. Res.*—1995.—Vol. 85, № 1–2.—P. 122–126.
56. Santi P.A., Lakhani B.N. The effect of bumetanide on the stria vascularis: A stereological analysis of cell volume density // *Hear. Res.*—1983.—Vol. 12, № 2.—P. 151–165.
57. Sato Y. Effect of intravenously applied furosemide on endocochlear DC potential and cochlear microphonics correlated with structural changes in guinea pigs // *Kawasaki Med. J.*—1987.—Vol. 13, № 2.—P. 79–85.
58. Schermuly L., Gottl K.H., Klinke R. Little ototoxic effect of furosemide on the pigeon inner ear // *Hear. Res.*—1983.—Vol. 10, № 3.—P. 279–282.
59. Schwartz D.R., Schacht J., Miller J.M. et al. Chronic electrical stimulation reverses deafness-related depression of electrically evoked 2-deoxyglucose activity in the guinea pig inferior colliculus // *Hear. Res.*—1993.—Vol. 70, № 2.—P. 243–249.
60. Shepherd R.K., Xu S.A., Clark G.M. Partial hearing loss in the macaque following the co-administration of kanamycin and ethacrynic acid // *Hear. Res.*—1994.—Vol. 72, № 1–2.—P. 89–98.
61. Shepherd R.K., Martin L. Onset of ototoxicity in the cat is related to onset of auditory function // *Hear. Res.*—1995.—Vol. 92, № 1–2.—P. 131–142.
62. Suzuka Y., Tomoda K., Chen L. et al. Anionic sites of charge barrier in the guinea pig crista ampullaris // *Acta otolaryngol. Suppl. (Stockh.)*—1997.—Vol. 528.—P. 15–18.
63. Ten Cate W.J., Curtis L.M., Rarey K.E. Effects of low-sodium high-potassium dietary intake on cochlear lateral wall Na⁺, K⁺-ATPase // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*—1994.—Vol. 251, № 1.—P. 6–11.
64. Tu T.Y., Chiu J.H., Shu C.H., Lien C.F. cAMP mediates transepithelial K⁺ and Na⁺ transport in a strial marginal cell line // *Hear. Res.*—1999.—Vol. 127, № 1–2.—P. 149–157.
65. Uozumi N., Mori N., Sakai S. The effect of acetazolamide on the endolymphatic sac DC potential // *Acta oto-laryngol.*—1991.—Vol. 111, № 5.—P. 921–925.
66. Wang L. Effects of furosemide on endocochlear potentials, auditory action potentials and summing potentials and the changes of inner ear pathology // *Cung. Hua. Erh. Pi. Yen. Hou. Ko. Tsa. Chin.*—1992.—Vol. 27, № 2.—P. 70–72, 124.
67. Whitworth C., Morris C., Scott V., Rybak L.P. Dose-response relationships for furosemide ototoxicity in rat // *Hear. Res.*—1993.—Vol. 71, № 1–2.—P. 202–207.
68. Whitworth C., Hudson T.E., Rybak L.P. The effect of combined administration of cadmium and furosemide on auditory function in the rat // *Hear. Res.*—1999.—Vol. 129, № 1–2.—P. 61–70.
69. Xu S.A., Shepherd R.K., Chen Y., Clark G.M. Profound hearing loss in the cat following the single co-administration of kanamycin and ethacrynic acid // *Hear. Res.*—1993.—Vol. 70, № 2.—P. 205–215.

Поступила в редакцию 26.06.2000 г.