

Местная терапия острой сенсоневральной тугоухости путем интратимпанального введения стероидов

Д.м.н., проф. С.Я. КОСЯКОВ, к.м.н. А.Г. АТАНЕСЯН, к.м.н., доц. А.В. ГУНЕНКОВ

Кафедра оториноларингологии (зав. — проф. С.Я. Косяков) Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Local therapy of acute sensorineural deafness by means of intratympanic administration of steroids

S.YA. KOSYAKOV, A.G. ATANESYAN, A.V. GUNENKOV

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель исследования — оценка эффективности местной терапии путем интратимпанального введения стероидов в лечении острой сенсоневральной тугоухости (ОСНТ). Проводилось исследование 73 пациентов с ОСНТ. Из них 24 человека получали местную терапию стероидами (через шунт) в течение 6 мес, 24 — традиционную системную терапию и 25 пациентов получали системную монотерапию стероидами (внутривенно) в течение 10 дней. Сравнивали тональные пороговые аудиограммы, которые проводились до лечения и через 1, 3, 6 мес от начала лечения. Эффективность местной терапии путем интратимпанального введения стероидов в течение 1 мес не отличалась от системной терапии. При длительной терапии в течение 6 месяцев интратимпанальная терапия более эффективна, чем системная терапия. Местная терапия стероидами может быть использована как самостоятельный и первичный метод лечения.

Ключевые слова: стероиды, интратимпанальное введение лекарственных веществ, острая сенсоневральная тугоухость.

Aim of the study: to estimate the efficacy of local therapy of acute sensorineural deafness by means of intratympanic administration of steroids. **Patients and methods:** the study included 73 patients presenting with acute sensorineural deafness (ACND). 24 of them were given local steroid therapy (through a shunt) during 6 months, another 24 patients received traditional systemic therapy, and 25 ones systemic steroid monotherapy (intravenously) for 10 days. The tonal threshold audiograms obtained before as well as 1, 3, and 6 months after the treatment were compared. It was shown that the efficacy of the intratympanic administration of steroids during 1 month was not significantly different from that of systemic therapy. The long-term therapy (for 6 months) by the intratympanic administration of steroids yielded better results than systemic therapy. **Conclusion:** the local intratympanic administration of steroids may be used as a self-contained method for the primary treatment of acute sensorineural deafness

Key words: steroids, intratympanic administration of medications, acute sensorineural deafness.

Совершенствование лечения острой сенсоневральной тугоухости (ОСНТ) является важной задачей современной оториноларингологии. Существуют различные методы лечения ОСНТ, однако на сегодняшний день самым эффективным и общепринятым является стероидная терапия. Стероидная терапия может проводиться системно (перорально или внутривенно) и местно (интратимпанальное введение стероидных препаратов). Возможные побочные эффекты, связанные с системным применением стероидных препаратов, могут быть обойдены при местном (интратимпанальном) введении. При местной терапии ОСНТ путем интратимпанального введения препаратов стероиды проникают в перилимфу через мембрану окна улитки, что приводит к высокой концентрации препарата во внутреннем ухе [2–4], и при этом не достигается высокая токсичность и системная абсорбция стероидов [1]. Последние фармакокинетические исследования показали, что при интратимпанальном введении, несмотря на низкую дозировку, достигается более высокая

концентрация препарата в жидкостях внутреннего уха по сравнению с системным применением [5–11].

Цель исследования — оценка эффективности местной терапии ОСНТ путем интратимпанального введения стероидов.

Материал и методы

В исследовании принимали участие 73 пациента с ОСНТ без предшествующего лечения ($n_n=73$). Из них 31 женщина и 42 мужчины в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст $43,4 \pm 11,9$ года). У 2 из них была выявлена двусторонняя ОСНТ (количество пораженных ушей — $n_y=75$). В исследование включались пациенты, у которых время от начала снижения слуха до начала терапии составляло не более 1 мес. В зависимости от применяемого метода лечения все пациенты ($n_n=73$; $n_y=75$) были объединены в 3 группы.

1-я группа — пациенты с ОСНТ ($n_n=24$; $n_y=25$), которым проводилась местная терапия путем интратимпанального введения стероидов (дексаметазон через шунт, установленный в барабанной перепонке, по схеме — 4 мг

каждый день в течение 10 дней, 4 мг через день в течение 20 дней, и 4 мг 2 раза в неделю в течение 5 мес).

2-я группа — пациенты с ОНСТ ($n_n=24$; $n_y=25$), которым проводилась традиционная системная терапия, состоящая из ежедневного в течение 10 дней парентерального введения трентала 5,0 мл, кокарбоксилазы 100 мг, аскорбиновой кислоты 5% — 1 мл, панангина 5, 0 мл, 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно; мильгаммы 2,0 мл внутримышечно, а также ежедневного введения дексаметазона 0,1 мг на 1 кг массы тела в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим снижением дозы в течение 5 дней и отменой препарата на 5-е сутки.

3-я группа — пациенты с ОНСТ ($n_n=25$; $n_y=25$), которым проводилась системная терапия только стероидами (дексаметазон 0,1 мг на 1 кг массы тела в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида ежедневно в течение 10 дней внутривенно капельно с последующим снижением дозы в течение 5 дней и отменой препарата на 5-е сутки).

Пациенты каждой из трех групп получали соответствующее лечение в разные сроки от момента возникновения заболевания. Пациенты по данному признаку условно были подразделены на 3 подгруппы: а) пациенты, лечение которых начато в промежуток от начала заболевания по 7-е сутки; б) пациенты, лечение которых начато в промежуток с 8-е по 14-е сутки от начала заболевания; в) пациенты, лечение которых начато в промежуток начиная с 15-х суток от начала заболевания (табл. 1). Оценка различий между тремя исследуемыми группами по признаку срока начала лечения показала, что статистически значимых различий между группами при уровне значимости 0,05 не выявлено. Использован критерий χ^2 ; $\chi^2=0,527$; $\chi^2_{0,05}=9,488$ при $v=4$; ожидаемые числа >5 .

Эффективность лечения оценивалась на основании данных тональной пороговой аудиометрии до лечения, через 10 дней, 1, 3 и 6 мес от начала терапии. Оценка слуха проводилась следующим образом:

— полное восстановление слуха (ПВС) — восстановление в пределах 15 дБ;

— частичное восстановление слуха (ЧВС) — улучшение на 50% и более от исходного слуха;

— улучшение слуха (УС) — снижение порогов на 15 дБ и более;

— без изменений (БИ) — изменение порогов менее 15 дБ;

— ухудшение слуха — повышение порогов на 15 дБ и более.

Средние значения порогов (СЗП) при оценке слуха учитывались на четырех частотах (500, 1000, 2000 и 4000 Гц).

Длительность наблюдения за пациентами составила 6 мес.

Результаты и обсуждение

На первом этапе результаты были сгруппированы в 2 категории в зависимости от наличия или отсутствия положительного эффекта от лечения: с положительным эффектом терапии (подгруппа «эффект+») и с отсутствием эффекта терапии (подгруппа «эффект-»). В подгруппу «эффект+» были включены случаи полного восстановления, частичного восстановления и улучшения слуха, а в подгруппу «эффект-» — случаи без изменений и ухудшения слуха (табл. 2).

Результаты через 1 мес после начала лечения различались статистически незначимо ($p>0,05$). Через 6 мес после начала лечения различие было статистически значимым ($p<0,05$).

Через 6 мес наибольшая доля положительных клинических результатов (88%) была достигнута в 1-й группе, в то время как 2-я и 3-я группы различались между собой по данному показателю незначительно (48% и 56% соответственно) и статистически незначимо. Различие по эффективности 1-й группы от 2-й и 3-й групп в целом было

Таблица 1. Распределение пациентов с ОНСТ в зависимости от сроков начала лечения

Группы	Сроки начала лечения			всего
	по 7-е сутки	8—14-е сутки	с 15-х суток	
1-я	10	8	6	24
2-я	8	10	6	24
3-я	9	9	7	25
Всего	27 (37%)	27 (37%)	19 (26%)	73 (100%)

Таблица 2. Эффективность терапии в 3 группах в разные сроки от начала лечения

Сроки наблюдения	Сравниваемые группы	Эффект от лечения				Всего	
		«эффект+»		«эффект-»		абс.	%
		абс.	%	абс.	%		
Через 1 мес	1-я	17	68,0	8	32,0	25	100
	2-я	12	48,0	13	52,0	25	100
	3-я	15	60,0	10	40,0	25	100
Через 6 мес	1-я	22	88,0	3	12,0	25	100
	2-я	12	48,0	13	52,0	25	100
	3-я	14	56,0	11	44,0	25	100

Таблица 4. Разность средних значений порогов (Δ СЗП) в различных диапазонах частот

Группы	Диапазон частот (Гц)	Исходный уровень слуха (СЗП), дБ	Δ СЗП (до лечения — через 1 мес), дБ	Δ СЗП (до лечения — через 6 мес), дБ
1-я	125—250	35,1±19,6	10,5±4,37	23,6±6,63
	500—2000	38,5±16,1	17,2±4,79	23,7±5,88
	4000—8000	50,1±15,0	19,0±5,53	27,1±6,66
	125—8000	41,0±12,9	15,9±4,38	24,8±5,83
2-я	125—250	32,9±22,0	9,5±3,59	8,8±3,47
	500—2000	35,2±17,0	9,5±3,35	9,8±3,42
	4000—8000	44,3±18,4	8,8±2,88	8,0±2,68
	125—8000	37,1±16,7	9,4±3,08	9,0±3,02
3-я	125—250	33,1±21,3	13,5±4,21	12,9±4,11
	500—2000	38,4±22,0	15,1±3,97	15,1±4,02
	4000—8000	45,8±18,5	13,1±3,34	13,1±3,40
	125—8000	39,1±17,0	14,3±3,62	14,0±3,58

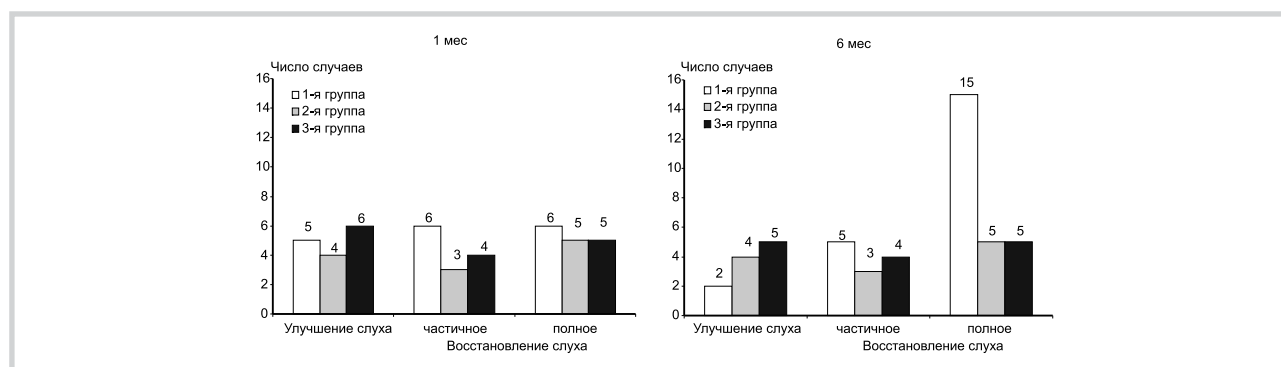


Рис. 1. Результаты лечения через 1 и через 6 мес.

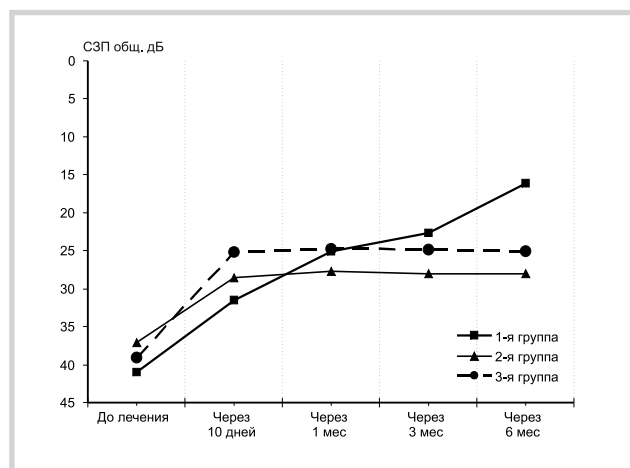


Рис. 2. Динамика изменения слуха в 3 группах в течение 6 мес.

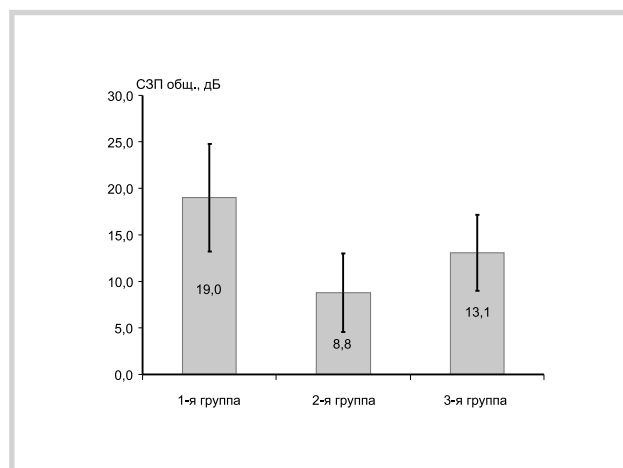


Рис. 3. Изменения СЗП_{вч} (Δ СЗП_{вч}) через 1 мес после начала терапии.

Поэтому при наличии положительной динамики по данным тональной пороговой аудиометрии необходимо продолжить лечение и прекращать его только при отсутствии динамики. Например, при получении двух одинаковых аудиограмм с интервалом 1 мес при проведении ежемесячных контрольных исследований слуха.

Результаты лечения в 3 группах, выраженные в понижении средних значений порогов слуха в диапазоне низких, средних и высоких частот, а также в среднем по всем частотам, представлены в табл. 4.

Результаты анализа показали, что через 1 мес после начала терапии статистически значимые различия между

группами имеются в диапазоне высоких частот, а через 6 мес — по всему диапазону частот ($p < 0,05$). Дальнейший анализ показал, что различия в диапазоне высоких частот через 1 мес после начала лечения обусловлены более высоким эффектом ($p < 0,05$) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. Различия между 2-й и 3-й группами оказались статистически незначимы (рис. 3).

Через 6 мес после начала терапии изменение средних значений порогов слуха в 1-й группе было выше изменений этого показателя по сравнению со 2-й и 3-й группами в диапазоне высоких частот и в среднем по всему диапазону частот ($p < 0,05$). 2-я и 3-я группы по уровню эффекта на различные частоты отдельно и по всему диапазону частот различались статистически незначимо ($p > 0,05$).

Таким образом, через 1 мес терапии результаты лечения во всех 3 группах отличались только по влиянию на высокие частоты. В 1-й группе в диапазоне высоких частот выявлена достоверно большая эффективность терапии по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$). Через 6 мес в 1-й группе эффект в диапазоне высоких частот и в среднем по всему диапазону частот оказался большим по сравнению со 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$). 2-я и 3-я группы по всем показателям не отличались.

Заключение

Эффективность лечения путем интратимпанального введения стероидов в течение 1 мес не отличалась от системной традиционной терапии и системной монотерапии стероидами. Это позволяет использовать данный вид терапии как самостоятельный и первичный метод лечения у пациентов, имеющих противопоказания к системной терапии стероидами и у пациентов с преимущественно высокочастотной ОСНТ. При длительной терапии в течение 6 мес путем интратимпанального введения стероидов эффективность данного вида лечения выше, чем при традиционной терапии и монотерапии стероидами. Традиционное лечение и системная терапия только стероидами ни по одному из исследуемых показателей не отличались. Во время исследования серьезных нежелательных явлений, связанных с системным применением стероидов, отмечено не было. Некоторые пациенты (9 пациентов во 2-й группе и 12 пациентов в 3-й группе) отмечали нарушение сна, которое полностью проходило после отмены препарата. При интратимпанальном введении нежелательных явлений, связанных с приемом стероидов, отмечено не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chandrasekhar S.S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001; 22: 1: 18—23.
2. Goycoolea M.V., Muchow D., Schachern P. Experimental studies on sound window structure: function and permeability. *Laryngoscope* 1988; 98: 6 Pt 2 Suppl 44: 1—20.
3. Spandow O., Anniko M., Hellström S. Hydrocortisone applied to the round window niche causes electrophysiological dysfunction of the inner ear. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989; 51: 2: 94—102.
4. Nomura Y. Otolological significance of the round window. *Adv Otorhinolaryngol* 1984; 33: 1—162.
5. Plontke S.K., Siedow N., Wegener R. et al. Cochlear pharmacokinetics with local inner ear drug delivery using a three-dimensional finite-element computer model. *Audiol Neurootol* 2007; 12: 1: 37—48.
6. Plontke S.K., Biegner T., Kammerer B. et al. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. *Otol Neurootol* 2008; 29: 3: 401—406.
7. Hibi T., Suzuki T., Nakashima T. Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 3: 336—341.
8. Chen Z., Duan M., Lee H. et al. Pharmacokinetics of caroverine in the inner ear and its effects on cochlear function after systemic and local administrations in Guinea pigs. *Audiol Neurootol* 2003; 8: 1: 49—56.
9. Plontke S.K., Salt A.N. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner ear fluids using computer simulations. *Hear Res* 2003; 182: 1—2: 34—42.
10. Plontke S.K., Löwenheim H., Mertens J. et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2009; 119: 2: 359—369.
11. Salt A.N. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. *Otol Neurotol* 2008; 29: 3: 401—406.