

Waldemar Narożny¹,
Janusz Siebert²,
Jarosław Płończak³

¹Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa,
Gardła i Krtani Akademii Medycznej
w Gdańsku

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Akademii Medycznej w Gdańsku

³Oddział Otolaryngologii
Szpitala Specjalistycznego
im. Św. Wojciecha Adalberta w Gdańsku

Leczenie zachowawcze niektórych chorób ucha wewnętrznego

STRESZCZENIE

Leczenie większości chorób ucha wewnętrznego jest zachowawcze. Autorzy dokonali przeglądu podstawowych sposobów dostarczania leków do ucha wewnętrznego, czyli drogi systemowej, przez zwiększenie utlenowania tkanek i drogi transtympanalnej (dobębenkowej).

Sporządzona przez autorów analiza postępów w leczeniu wybranych chorób ucha wewnętrznego wykazała wyższą skuteczność oraz precyzję terapii transtympanalnej niż systemowej. Autorzy przedstawili główne kierunki badań doświadczalnych i klinicznych prowadzonych nad patofizjologią zaburzeń ucha wewnętrznego, sygnalizując trwającą ewolucję sposobów terapii ucha wewnętrznego od metod objawowych w kierunku przyczynowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 5, 378–390

słowa kluczowe: ucho wewnętrzne, leczenie zachowawcze, leczenie dobiebenkowe, choroba Ménière'a, nagła głuchota, uraz akustyczny, choroba autoimmunologiczna ucha wewnętrznego

Leczenie zachowawcze jest w większości chorób ucha wewnętrznego jedynym sposobem ich terapii. Skuteczność leczenia zachowawczego chorób ucha wewnętrznego zależy od możliwości dostarczenia do jego struktur substancji leczniczych. Ucho wewnętrzne jest zaopatrywane w leki trzema sposobami:

1. systemowo (doustnie, domięśniowo, dożylnie);
2. przez zwiększone utlenowanie;
3. dobiebenkowo (transtympanalnie).

SYSTEMOWE PODAWANIE LEKÓW

Liczba oraz rodzaj leków podawanych systemowo w poszczególnych jednostkach chorobowych ucha wewnętrznego jest zróżnicowana. Różnice wynikają ze stopnia znajomości etiologii danego schorzenia. Przykładem schorzenia o nieznanym etiologii może być nagły niedosłuch czuciowo-nerwowy (NNCN, *sudden sensorineural hearing loss*) [1–3].

Rozważane są cztery teorie rozwoju NNCN: naczyniowa, wirusowa, autoimmunologiczna i pękniętych błon wewnętrznych

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Waldemar Narożny, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa,
Gardła i Krtani AMG
ul. Dębinki 7, bud. 16, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349–22–98, faks: (58) 346–11–97
e-mail: naroznyw@wp.pl

Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897–3590

błądnika. Brak sprecyzowanej każdorazowo etiologii tego schorzenia jest powodem stosowania polipragmazji przez zdecydowaną większość otolaryngologów. Najczęściej chorzy otrzymują równocześnie kilka leków ukierunkowanych na:

- poprawę mikrokrążenia przez stosowanie leków rozszerzających naczynia;
- hemodilucję (dekstran, mannitol, hydroksyetylowana skrobia [HES]);
- wpływ na układ krzepnięcia przez hamowanie agregacji płytek, obniżanie stężenia fibrynogenu, hamowanie uwalniania wolnych rodników;
- leczenie przeciwobrzękowe i przeciwzapalne (glikokortykoidy);
- leczenie przeciwwirusowe (acyklowir);
- leczenie tlenem hiperbarycznym;
- leczenie jonotropowe przez aktywację kanałów jonowych (lidokaina);
- farmakologiczne zmniejszenie objętości śródchłonki (glicerol, acetazolamid) [2–5].

Nieliczni autorzy, zwolennicy tzw. nihilizmu terapeutycznego, uważają, że brak sprecyzowanej etiologii tego schorzenia oraz możliwość samoistnego powrotu słuchu do normy upoważnia ich do kilkudniowego wstrzymania się od podjęcia leczenia [4].

Z odmienną sytuacją mamy do czynienia przy znajomości etiologii danej choroby ucha wewnętrznego. Przykładem może być autoimmunologiczna choroba ucha wewnętrznego (AIED, *autoimmune inner ear disease*). W takiej sytuacji uwaga badaczy i klinicystów może być zwrócona na wprowadzanie zmian w objawowym postępowaniu immunosupresyjnym bądź szukanie metod oddziaływania na zjawiska immunologiczne na poziomie komórkowym w celu uzyskania skutecznego, bezpiecznego, trwałego efektu końcowego terapii. Leczenie AIED opiera się na podawaniu kortykosteroidów (prednizonu lub deksametazonu) [3, 6, 7]. Alternatywnym lekiem przeznaczonym głównie dla opornych na leczenie steroidami bądź reagujących pogorszeniem słuchu na

ich odstawienie, chorych z AIED jest cyklofosfamid. W piśmiennictwie znajdują się doniesienia o próbach stosowania innych leków immunosupresyjnych, takich jak: cyklosporyna A czy FK 506 (takrolimus) [6]. Podejmowane są próby zastosowania w tej chorobie plazmaferezy, czyli podawania chorym ich własnej krwi pozbawionej uprzednio antygenów, przeciwciał, kompleksów immunologicznych i innych czynników odpowiedzi immunologicznej. Próby zastosowania w terapii AIED blokerów takich cytokin, jak TNF- α (*tumour necrosis factor α*) oraz przeciwciał przeciwko międzykomórkowej molekuule adhezyjnej ICAM-1 (*anti-intercellular adhesion molecule 1*) znajdują się w fazie badań klinicznych [7].

UTLENOWANIE TKANEK

Tlen jest lekiem. Utlenowanie różnych tkanek człowieka, w tym ucha wewnętrznego, może być prowadzone na drodze oddychania karbogenem (mieszanka gazów o składzie: 95% O₂ i 5% CO₂) bądź oddychania 100% tlenem w warunkach normobarycznych (NBO, *normobaric oxygen*) lub hiperbarycznych (HBO, *hyperbaric oxygen*) [2, 8, 9].

Drogi prowadzące do zwiększenia utlenowania ucha wewnętrznego na drodze oddychania karbogenem i oddychania 100-procentowym tlenem są różne. Zwiększenie utlenowania ucha wewnętrznego wywołane oddychaniem karbogenem jest konsekwencją gwałtownego wzrostu przepływu krwi w ślimaku, do którego prowadzi wdychanie powietrza o wysokiej zawartości CO₂. Karbogen prowadzi do wzrostu ciśnienia CO₂ w pęcherzykach płucnych, obniżając różnicę ciśnień między krwią żylną a powietrzem pęcherzykowym i zwalniając tempo uwalniania CO₂ z płuc. Powoduje to gromadzenie się CO₂ w tkankach i krwi (kwasicę oddechową). Jej wynikiem jest rozszerzenie naczyń obwodowych, między innymi ślimaka [8, 9].

Mechanizm utlenowania wszystkich tkanek człowieka, w tym również ucha we-



Utlenowanie ucha wewnętrznego, może być prowadzone na drodze oddychania karbogenem bądź oddychania 100% tlenem w warunkach normobarycznych lub hiperbarycznych

wewnętrzny, na drodze oddychania 100-procentowym tlenem w warunkach normo- i hiperbarycznych jest różny od poznanych już zmian biochemicznych w przebiegu oddychania karbogenem. W litrze utlenowanej krwi (wysycenie hemoglobiny tlenem około 100%) przy pO_2 100 mm Hg (13,3 kPa) znajduje się około 190–210 ml tlenu związanego z hemoglobina oraz niewielka ilość tlenu (ok. 3 ml/l) rozpuszczona w surowicy krwi. Oddychanie 100-procentowym tlenem w NBO zwiększa ilość tlenu rozpuszczonego w surowicy krwi do około 20 ml/l. Oddychanie 100-procentowym tlenem w warunkach HBO, na przykład 2,5 ATA (*absolute atmospheres*), prowadzi do wzrostu ilości tlenu rozpuszczonego w surowicy krwi do około 50 ml/l. Ta ilość tlenu wystarcza do pokrycia zapotrzebowania na tlen wszystkich tkanek człowieka pozostającego w spoczynku, a pozabawionego tlenu związanego z hemoglobina [8–10]. Potwierdzeniem tego założenia były wyniki eksperymentu Boeremy i wsp. z 1960 roku [11].

Transport tlenu do ślimaka odbywa się dwiema drogami: naczyniową i drogą dyfuzji tlenu przez błonę okienka okrągłego. Narząd Cortiego nie jest bezpośrednio zaopatrywany w krew, a tym samym w tlen i substancje odżywcze. Tlen dostaje się do niego drogą dyfuzji z prążka naczyniowego przez śródchłonkę przewodu ślimakowego oraz drogą dyfuzji z przestrzeni ucha środkowego przez błonę okienka okrągłego do przychłonki. Dyfuzja tlenu przez błonę okienka okrągłego możliwa jest przy wysokim pO_2 w jamie bębnekowej, a ilość tlenu przechodząca tą drogą pokrywa 10–15% zapotrzebowania tlenowego struktur głównie pierwszego zakrętu ślimaka. Zaopatrzenie w tlen przychłonki i śródchłonki drogą naczyniową jest odmienne. Tlen jest dostarczany do przychłonki w schodach przedsionka bezpośrednio przez tętnicę ślimakową biegnącą we wrzecionku do rozgałęzień znajdujących się na górnej i bocznej ścianie

ślimaka, dochodzących do końcowych naczyń w więzadle spiralnym. Do śródchłonki w przewodzie ślimakowym tlen dostarczany jest przez gęstą sieć naczyń znajdujących się w prążku naczyniowym [12]. Ze względu na wysoki poziom tlenowych przemian metabolicznych prążka naczyniowego tylko niewielka, pozostała część tlenu może przejść na drodze dyfuzji do śródchłonki. Dyfuzja tlenu zachodzi również przez błonę przedsionkową i błonę podstawną, mając jednak tylko nieznaczny wpływ na całość transportu tlenu w ślimaku [10, 12].

Wyniki licznych badań doświadczalnych ucha wewnętrznego poddanego działaniu czynników uszkodzających dowiodły, że jednym z efektów końcowych ich oddziaływania jest spadek pO_2 w płynach ślimaka. Za przyczynę tego obniżenia uważa się między innymi zaburzenia w mikrokrążeniu i zmniejszenie ilości tlenu dostarczonego do ślimaka. Każde obniżenie pO_2 w płynach ślimaka to niebezpieczeństwo jego uszkodzenia bądź zniszczenia. Lamm i wsp. [13] wykazali, że hałas szerokopasmowy (106 dB, 120 dB) oraz uraz akustyczny (156 dB) doprowadzają do kilkudziesięcioprocentowego obniżenia pO_2 w płynach ucha wewnętrznego świnek morskich, stwierdzonego podczas i kilkadziesiąt minut po ukończeniu ekspozycji.

Utlenowanie tkanek znalazło się wśród metod leczenia tych chorób ucha wewnętrznego, których etiologia może wiązać się z działaniem na ucho wewnętrzne czynnika uszkodzającego, między innymi NNCN oraz urazu akustycznego (UA). Spośród omawianych przez nas trzech metod utlenowania tkanek w praktyce klinicznej swoją wartość potwierdziła jedynie hiperbaria tlenowa. Wyniki badań doświadczalnych wskazują na kilkukrotny wzrost pO_2 w przychłonce zarówno u oddychających tlenem hiperbarycznym 2,6 ATA zdrowych świnek, jak i świnek uprzednio poddanych działaniu hałasu szerokopasmowego i UA [13]. W praktyce klinicznej HBO znajduje swoje zastosowanie zarówno



Utlenowanie tkanek znalazło się wśród metod leczenia tych chorób ucha wewnętrznego, których etiologia może wiązać się z działaniem na ucho wewnętrzne czynnika uszkodzającego

w monoterapii pierwotnej NNCN (rzadziej), jak i leczeniu NNCN prowadzonym po uprzednio nieskutecznym leczeniu farmakologicznym (częściej). Klinicyści podkreślają dużą wartość HBO jako uzupełnienia dotychczas stosowanych metod postępowania w NNCN [8, 14].

Pozostałe metody utlenowania tkanek, po okresie badań doświadczalnych i obserwacji klinicznych, nie uzyskały aprobaty i zostały odrzucone jako metody postępowania leczniczego w wybranych chorobach ucha wewnętrznego. W przypadku karbogene- nu wyniki doświadczalnych i klinicznych obserwacji prowadzonych w latach 80. XX wieku nad jego wpływem na stan ucha wewnętrznego były zachęcające, jednak ostatecznie mieszanina tych gazów nie znalazła szerszego klinicznego zastosowania w leczeniu patologii ucha wewnętrznego. Niewątpliwie wiązało się to z ryzykiem pojawienia się w trakcie prowadzenia terapii karbogenem takich objawów ubocznych jak wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz brak wiarygodnych wyników leczenia tym lekiem schorzeń ucha wewnętrznego [8].

FARMAKOTERAPIA TRANSTYMPANALNA

Transtympanalne podawanie leku jest metodą szybką, prostą, możliwą do wykonania ambulatoryjnego u większości chorych. Pozwala uniknąć leczenia chirurgicznego i jest stosunkowo tanią terapią niektórych chorób ucha wewnętrznego. Przez ponad pół wieku ta droga podawania leków znalazła swoje miejsce w terapii chorych z między innymi chorobą Ménière'a (MD, *Ménière disease*), NNCN, AIED i UA. Droga dołębenkowa pozwala na ograniczenie dawki podawanego leku. Transtympanalna droga podania umożliwia zastosowanie leków, których systemowe podawanie wiązałoby się z możliwością pojawienia się niekorzystnych objawów ubocznych bądź byłoby, ze względu na przeciwwskazania, niemożliwe. Farmakoterapia dołębenkowa pozwala na

ograniczenie zakresu działania leku tylko do jednego ucha, co jest szczególnie ważne przy jednostronnym procesie chorobowym ucha wewnętrznego [15–17]. Obecność stałego drenażu ucha środkowego umożliwia choremu samodzielne podawanie leku, pozwalając na natychmiastową reakcję na objawy prodromalne napadu zawrotów głowy oraz realizację ustalonego przez lekarza schematu leczenia [6, 15–17].

Najczęściej podawanymi tą drogą lekami są gentamycyna i deksametazon. W okresie ostatnich kilku lat rozpoczęły się badania kliniczne nad innymi lekami, między innymi nad zastosowaniem u chorych z UA terapii dołębenkowej białkiem AM-111. Jest to inhibitor kinazy domeny N-końcowej białka Jun, enzymu będącego fragmentem kaskady enzymatycznej procesu apoptozy między innymi komórek ucha wewnętrznego [18]. Ponadto trwają próby kliniczne leczenia procesów autoimmunologicznych ucha wewnętrznego drogą dołębenkową podawania przeciwciał monoklonalnych przeciw prozapalnej cytokinie TNF- α (infliximab) [19]. Idea transtympanalnej farmakoterapii jest na tyle atrakcyjna, że należy spodziewać się jej dalszego, dynamicznego rozwoju, zwłaszcza w zakresie dołębenkowego podawania antyoksydantów, czynników wzrostu, terapii genowej itp. W 2007 roku Bird i wsp. [20] jako pierwsi na świecie opracowali i zastosowali w swoich badaniach skuteczną metodę przyżyciowego pobierania i oceny ludzkiej przychłonki. Otworzyło to przed terapią dołębenkową nowe perspektywy.

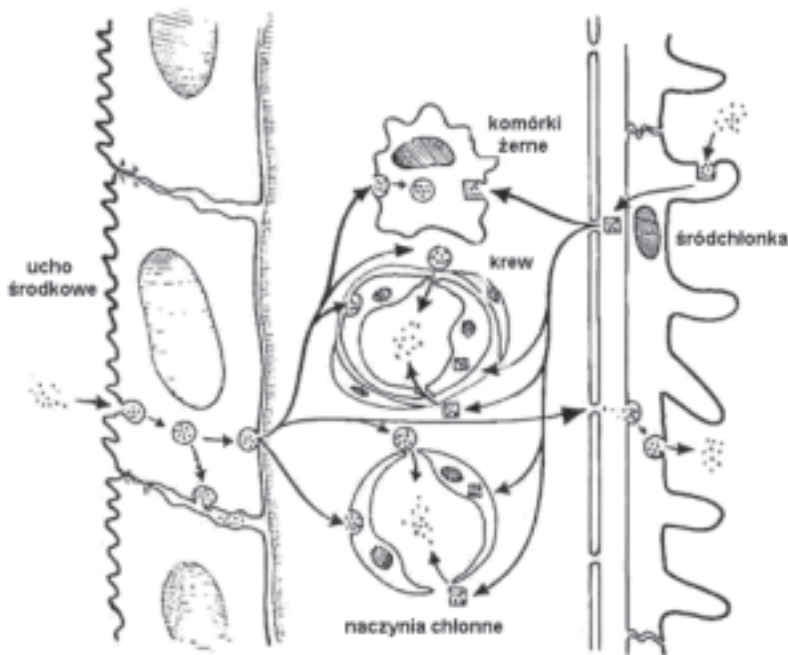
W 1997 roku Silverstein i wsp. [21] określili warunki niezbędne do uzyskania optymalnego wyniku dołębenkowej farmakoterapii. Jest on zależny od czasu oddziaływania podanego leku na błonę bębenkową wtórną, jego stężenia oraz budowy anatomicznej okienka okrągłego. Czas oddziaływania leku na błonę bębenkową wtórną oraz jego stężenie zależą od przyjętej przez dany ośrodek kliniczny bądź autora metody trans-



**Najczęściej podawanymi
tą drogą lekami
są gentamycyna
i deksametazon**



**Droga dołębenkowa
pozwała na ograniczenie
dawki podawanego leku**



Rycina 1. Schemat drogi przejścia substancji leczniczych przez okienko okrągłe (wg Goycoolea [23], w modyfikacji własnej)

dynczego szeregu sześciennych komórek nabłonkowych połączonych ze sobą ścisłymi połączeniami tzw. *tight junctions*; środkowej — wypełnionej tkanką łączną z zawartymi w niej naczyniami krwionośnymi i limfatycznymi; wewnętrznej — utworzonej przez warstwę płaskich komórek nabłonka zawierających pęcherzyki mikropinocytarne. W pierwszym etapie transport substancji znajdującej się na powierzchni błony bębenkowej wtórnej przez warstwę zewnętrzną odbywa się na drodze mikropinocytozy. W warstwie środkowej pęcherzyki zawierające transportowaną substancję mogą być sfagocytowane przez komórki żerne lub być przekazane drogą naczyń krwionośnych bądź chłonnych między innymi do przyczłonki bądź docierają do niej, przekraczając warstwę wewnętrzną błony. Substancja dostarczona do przyczłonki może drogą wodociągu ślimaka dotrzeć do płynu mózgowo-rdzeniowego bądź przez szparę osklepka — do śródchłonki (ryc. 1). Prędkość przejścia danej substancji przez błonę bębenkową wtórną zależy od stanu patofizjologicznego błony oraz cech fizykochemicznych transportowanej przez nią substancji (ciężar właściwy, budowa, stężenie, ładunek elektryczny, rozpuszczalność w tłuszczach). Błona bębenkowa wtórna jest najważniejszym, choć nie jedynym możliwym, miejscem przechodzenia substancji z ucha środkowego do ucha wewnętrznego [22, 23].

Obecność u 29–33% ludzi rzekomej błony bębenkowej wtórnej przesłaniającej częściowo lub całkowicie wejście do niszy okienka okrągłego może w części lub całkowicie uniemożliwiać penetrację przez leki podawane transtympanalnie do powierzchni błony bębenkowej wtórnej. Obserwacja ta czyni zasadnymi sugestie niektórych autorów o potrzebie endoskopii okienka okrągłego przed rozpoczęciem terapii transtympanalnej [21].

Leki mogą być podawane do bębenkowo: — na drodze tympanopunkcji;

tympanalnej terapii. Oto podstawowe uwagi anatomiczne dotyczące okolicy okienka okrągłego i wynikające z nich uwarunkowania kliniczne.

Błona bębenkowa wtórna (*membrana tympani secundaria*) jest umiejscowiona na ścianie przyśrodkowej ucha środkowego, wewnątrz niszy okienka okrągłego i oddziela ucho środkowe od schodów bębenka. Wejście do niszy okienka okrągłego (*fossula fenestrae cochleae*) ma kształt trójkątny i znajduje się do tyłu i dołu od promontorium. Jest ono u części ludzi (29–33%) częściowo bądź całkowicie przesłonięte przez fałd błony śluzowej ucha środkowego zwany rzekomą (fałszywą) błoną bębenkową wtórną. Jest ona trójwarstwowa, jednak w odróżnieniu od błony bębenkowej wtórnej nabłonek z obu stron błony rzekomej ma identyczną budowę histologiczną. Błona bębenkowa wtórna jest wpuklona ku schodom bębenka. Jej grubość wynosi 70 μm i jest niezmienna w ciągu całego życia. Błona ta jest zbudowana z trzech warstw: zewnętrznej — utworzonej z poje-

**”
Błona bębenkowa wtórna jest najważniejszym miejscem przechodzenia substancji z ucha środkowego do ucha wewnętrznego**

- przez założoną uprzednio do jamy bębenkowej szpulkę wentylacyjną;
- przez założony drogą szpulkę wentylacyjnej do niszy okienka okrągłego specjalny mikrokateter MicroWick;
- przez mikrocewnik poprowadzony pod skórą przewodu słuchowego zewnętrznego i pierścieniem włóknistym z lub bez rozszerzenia umożliwiające jego umieszczenie w niszy okienka okrągłego;
- przez drenik założony do trąbki słuchowej.

Mikrokateter MicroWick jest stale nasączony lekiem i uwalnia go systemem ciągłym do niszy okienka okrągłego. Założenie mikrocewnika jest procedurą inwazyjną, związaną najczęściej z hospitalizacją, jednakże dzięki niej możliwe jest użycie minipomp infuzyjnych i nieprzerwane mikrodozowanie leku w bezpośredniej bliskości błony okienka okrągłego [15].

Technika transtympanalnego podawania leku do jamy bębenkowej jest stosunkowo prosta. Najczęściej zabieg wykonuje się w warunkach ambulatoryjnych. Niezbędnym do jego precyzyjnego wykonania urządzeniem medycznym jest uszny mikroskop operacyjny. Trzeba uzyskać zgodę pacjenta na zabieg, następnie polecić mu położenie się na plecach i znieczulić miejscowo skórę tylnej ściany przewodu słuchowego zewnętrznego oraz błonę bębenkową 1-procentową lignokainą. Nakłuwając cienką igłą ($\varnothing 0,5-0,6$ mm) błonę bębenkową w jej tylnodolnym kwadrancie, należy podać do wnętrza jamy bębenkowej 0,3–0,5 ml leku. Po podaniu leku pacjent pozostaje około 30 min w pozycji leżącej, z głową ułożoną tak, by ucho środkowe skierowane było ku górze. W tym czasie pacjent nie powinien przełykać, co ma zapobiec przechodzeniu leku trąbką słuchową z ucha środkowego do gardła [6, 17, 24] (ryc. 2).

Farmakoterapia dobiebenkowa jest dobrze znoszona przez pacjentów, a powikłania zdarzają się rzadko. W piśmiennictwie spotyka się kazuistyczne opisy przetrwałej

perforacji błony bębenkowej, pogorszenia słuchu, nasilenia szumów usznych, rozwoju zapalenia ucha środkowego czy zapalenia wyrostka sutkowatego [25–27].

Farmakoterapia transtympanalna jest stosunkowo nową metodą, wciąż „szuka swojego miejsca” w terapii chorób ucha wewnętrznego.

Poniżej przedstawiono syntetyczny przegląd metod leczenia wybranych chorób ucha wewnętrznego, ze zwróceniem szczególnej uwagi na miejsce leczenia dobiebenkowego w tym procesie.

CHOROBA MÉNIÈRE'A (MD)

Pierwsze doniesienia o wynikach dobiebenkowej terapii streptomycyną 8 chorych z jednostronną MD przedstawił w 1956 roku Schuknecht [28]. Uzyskał on ustąpienie zawrotów głowy u 5 z 8 chorych (63%), ale u tych samych 5 chorych wystąpiła głuchota. Zły wynik miejscowej terapii MD spowodował odejście od tej metody leczenia. Ponowne zainteresowanie leczeniem dobiebenko-



Rycina 2. Elementy techniki farmakoterapii dobiebenkowej; widoczne — 1% Lignokaina (do znieczulenia miejscowego), Dexaven i Gentamycyna (najczęściej podawane dobiebenkowo leki), strzałka wskazuje na miejsce wkłucia igły w błonę bębenkową i podania leku



Celem dobowbenkowego podawania gentamycyny jest zniesienie funkcji przedsionkowych ucha, a tym samym ograniczenie częstości i natężenia ataków zawrotów głowy

wym pojawiło się w 1978 roku po opublikowaniu przez Becka i wsp. [29] wyników leczenia MD dobowbenkowo podawaną gentamycyną — udało się im zlikwidować zawroty głowy u ponad 90% chorych przy zachowaniu słuchu u 42% leczonych. Choć prowadzone w kolejnych latach prace doświadczalne i obserwacje kliniczne dostarczyły wielu informacji dotyczących oddziaływania gentamycyny na nabłonek zmysłowy błędniaka i wpływu transtympanalnego podawania tego leku na objawy MD, wiele zagadnień pozostaje nadal nierozstrzygniętych [5, 25].

Celem dobowbenkowego podawania gentamycyny jest zniesienie funkcji przedsionkowych ucha, a tym samym ograniczenie częstości i natężenia ataków zawrotów głowy. Wiadomo że komórki zmysłowe przedsionka są wrażliwsze na uszkodzające działanie gentamycyny niż komórki rzesate ślimaka. Jak wskazują wyniki badań na modelu zwierzęcym, korzystny klinicznie wynik transtympanalnego podawania gentamycyny MD to rezultat uszkodzenia komórek ciemnych odpowiedzialnych w tej chorobie za nadmierną produkcję śródchłonki, znajdujących się głównie w grzebieniach ampulek kanałów półkolistych [5, 25, 27].

W bogatej literaturze naukowej dotyczącej tego zagadnienia istnieje duża różnorodność propozycji terapeutycznych dotyczących zarówno sposobu podawania leku, dawki jednorazowej i całkowitej, schematu leczenia oraz sposobu określania czasu zakończenia terapii [17, 25]. Każdy lekarz rozpoczynający leczenie tą metodą staje przed pytaniem o cel, jaki chce osiągnąć kosztem całkowitego zniszczenia przedsionka czy tylko jego uszkodzenia i związanego z tym różnie nasilonego uszkodzenia słuchu. Zniszczenie przedsionka doprowadza u 92,1% chorych do ustąpienia zawrotów głowy z jednoczesnym pogorszeniem słuchu u 36,7%. Częściowa ablacja przedsionka wiąże się z ustąpieniem zawrotów głowy u mniejszej liczby chorych (74,8%), ale pogorszenie słu-

chu stwierdza się również rzadziej (24,8%) [27, 28].

Dokonany w 2000 roku przez Blakleya [30] przegląd piśmiennictwa oraz analiza wyników badań klinicznych zawartych w 18 pracach poświęconych leczeniu MD metodą transtympanalnego podawania gentamycyny nie pozwoliła autorowi na wykazanie wyższości żadnego z analizowanych schematów leczenia. Decydujące w wyborze, według autora, mogą okazać się czynniki pozamedyczne (wygoda chorego, jego bezpieczeństwo, koszt terapii).

Chia i wsp. [31] dokonali w 2004 roku analizy 27 anglojęzycznych prac klinicznych opublikowanych w latach 1978–2002, poświęconych terapii MD gentamycyną podawaną dobowbenkowo i spełniających warunki włączenia do badań, takie jak jasno określony schemat leczenia oraz sposób oceny jego wyników. Wyróżnili 5 protokołów terapii:

1. lek podawano 3 × dz. przez ≥ 4 dni;
2. lek podawano 1 × tyg. przez 4 tyg.;
3. lek podawano 1 lub 2 razy z możliwością kontynuacji leczenia przy nawrocie zawrotów głowy;
4. lek mikrodozowano przez mikrokateter;
5. lek podawano metodą miareczkowania, dawkę i czas terapii uzależniano od nasilenia objawów przedsionkowych.

Całkowite ustąpienie zawrotów głowy uzyskano u 73,6% spośród 980 chorych. Najlepszy wynik leczenia uzyskano w grupie leczonych metodą miareczkowania (81,7%), a najgorszy — metodą małych dawek (66,7%). Do pogorszenia słuchu doszło u 25,1% wszystkich badanych. Najrzadziej wystąpiło ono u chorych, którym podawano lek raz w tygodniu (13,1%), najczęściej zaś w grupie chorych, którym lek podawano kilka razy dziennie (34,7%).

Drugim podawanym dobowbenkowo lekiem, który znalazł zastosowanie w leczeniu MD, jest deksametazon. Racjonalność terapii steroidowej w MD (zarówno systemowej,

jak i dobębenkowej) wynika z obserwacji histologicznych wskazujących na ważną rolę immunologiczną woreczka śródchłonki, obecność kompleksów immunologicznych skierowanych przeciw antygenom ucha wewnętrznego i wykazania w ślimaku i prążku naczyniowym receptorów steroidowych [3, 9].

Transtympanalne podawanie steroidów pozwala, ze względu na wykazaną doświadczalnie przepuszczalność błony okienka okrągłego dla tych leków, na proste, bezpośrednie podanie ich do miejsca zaburzeń immunologicznych — ucha wewnętrznego [22, 31]. Parnes i wsp. [27] na modelu zwierzęcym wykazali większą przepuszczalność bariery krew–płyn błędniaka przy podawaniu steroidów (zwłaszcza deksametazonu) drogą transtympanalną niż przyjmowanych systemowo. Wyniki Parnesa i wsp. potwierdzili Bird i wsp. [20] u ludzi. Badacze ci, podając pacjentom dobębenkowo bądź dożylnie metylprednizolon, wykazali w ich przychłonce znacznie wyższe (33–126 razy) stężenia tego leku aplikowanego drogą transtympanalną niż dożylną.

Pierwszą pracę omawiającą wyniki leczenia MD drogą dobębenkowego podawania steroidów przedstawili w 1991 roku Itoh i wsp. [32]. Doyle i wsp. [33] w 2004 roku dokonali przeglądu piśmiennictwa z lat 1996–2003 dotyczącego tego zagadnienia. Analiza wyników leczenia MD zawartych w pięciu spełniających warunki analizy pracach nie pozwoliła autorom na uznanie leczenia MD metodą dobębenkowego podawania steroidów za sposób skuteczny.

Według większości autorów leczenie MD powinno być kilkietapowe. Pierwszy etap to kilkumiesięczna terapia zachowawcza (diuretyki, dieta bogatobiałkowa, unikanie CATS [*coffee, alkohol, tabacco, stress*], beta-histyna). Dopiero brak wyraźnej poprawy po tym leczeniu usprawiedliwia wprowadzenie terapii dobębenkowej z użyciem steroidu i/lub gentamycyny [17, 24]. Pierchała i wsp.

[17] proponują przy ubytku słuchu nie większym niż 40 dB dobębenkowe podawanie Dexavenu, przy niedosłuchu większym niż 40 dB — leczenie miejscowe gentamycyną. Sennaroglu i wsp. [34] rozpoczynają terapię dobębenkową od deksametazonu, podając go przez 3 miesiące. Utrzymywanie się dolegliwości przy pogarszającym się słuchu jest wskazaniem do kontynuacji tej metody leczenia lecz z użyciem gentamycyny. Utrzymywanie się dolegliwości przy niezmiennym słuchu jest według autorów doniesienia wskazaniem do przecięcia nerwu przedsionkowego. Algorytm postępowania w MD stosowany w Klinice Otolaryngologii AM przedstawia rycina 3.

NAGŁY NIEDOSŁUCH CZUCIOWO- -NERWOWY (NNCN)

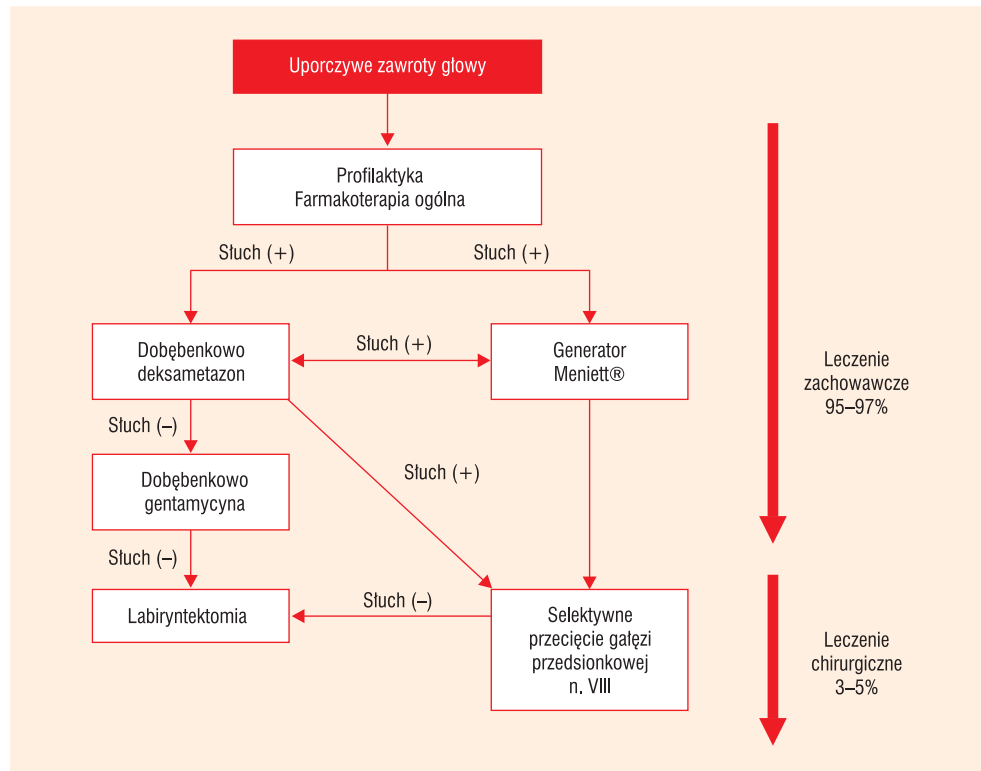
Leczenie każdego chorego z NNCN jest wyzwaniem dla lekarza ze względu na brak ściśle określonej etiologii tego schorzenia oraz jego nieprzewidywalny charakter. W większości przypadków opiera się ono na polipragmazji, a dobór leków jest wynikiem najczęściej doświadczenia klinicznego danego lekarza. Wśród najchętniej stosowanych systemowo leków znajdują się steroidy, uważane przez większość otolaryngologów za „złoty standard” w leczeniu NNCN [2, 3, 5, 14]. W 2007 roku Conlin i wsp. [4] dokonali analizy 21 randomizowanych prac anglojęzycznych poświęconych terapii NNCN, opublikowanych w latach 1966–2006, pod kątem wypełniania przez nie dziesięciu kryteriów wiarygodności prezentowanych w nich wyników. Wśród nich było siedem prac poświęconych leczeniu NNCN drogą systemowej steroidoterapii. Wyniki tego przeglądu nie pozwoliły autorom na uznanie analizowanych sposobów leczenia (w tym systemowej steroidoterapii) za skuteczne. Najczęściej spotykane słabości analizowanych prac to różnice w stosowanych kryteriach NNCN, metodach oceny wyników leczenia oraz ich niska



Transtympanalne podawanie steroidów pozwala na proste, bezpośrednie podanie ich do miejsca zaburzeń immunologicznych — ucha wewnętrznego



Wśród najchętniej stosowanych systemowo leków znajdują się steroidy, uważane przez większość otolaryngologów za „złoty standard” w leczeniu NNCN



Rycina 3. Algorytm postępowania w MD stosowany w Klinice Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani AMG

**”
Dobębenkowa
steroidoterapia w NNCN
może być stosowana
jako pierwotny sposób
leczenia, terapia ratująca
słuch bądź leczenie
skojarzone
z równoczesnym
dobębenkowym
i dożylnym podawaniem
steroidów**

(w skali 1–9) wartość naukowa. Oceniane przez nich były takie parametry wartości naukowej, jak: randomizacja, stosowanie podwójnie ślepej próby, jednolitość analizowanych grup chorych, oparcie badań klinicznych na poprzedzających je pracach badawczych, skuteczność *follow-up* itp.

Zainteresowanie dobębenkowym podawaniem steroidów w NNCN pojawiło się na początku XXI w. W 2001 roku zostały opublikowane pierwsze trzy prace poświęcone temu zagadnieniu. Chandrasekhar [35], lecząc tą metodą 10 chorych z NNCN, stwierdził u 8 z nich poprawę słuchu. Gianoli i wsp. [36] u 44% chorych z NNCN uzyskali znaczącą poprawę słuchu, stosując steroidy dobębenkowo po uprzednim niepowodzeniu leczenia systemowego. Kopke i wsp. [37] potwierdzili obserwacje Gianoli’ego i wsp., wykazując jednocześnie istnienie przy trans tympanalnej steroidoterapii dłuższego „okna terapeutycznego” (skuteczność leczenia przez 6 tyg. od początku choroby)

niż przy systemowym podawaniu steroidów (10–14 dni).

Dobębenkowa steroidoterapia w NNCN może być stosowana jako pierwotny sposób leczenia, terapia ratująca słuch (*salvage therapy*), czyli prowadzona po nieskutecznym, pierwotnym leczeniu systemowym, bądź leczenie skojarzone z równoczesnym dobębenkowym i dożylnym podawaniem steroidów. Szczególnie obiecujące wyniki skojarzonego leczenia steroidami chorych z NNCN przedstawili w 2008 roku Battaglia i wsp. [1]. Autorzy ci uzyskali szybszą i zdecydowanie większą poprawę słuchu u chorych leczonych sposobem skojarzonym niż jedynie dobębenkowo bądź systemowo. Przyczynę tego stanu rzeczy upatrują w uruchomieniu, obok wewnątrzślimakowej drogi naczyniowej transportu steroidów, również ich dyfuzji przez okienko okrągłe. W opinii autorów wysoki poziom steroidów w płynach ucha wewnętrznego opóźnia bądź zapobiega rozwojowi apoptozy uszkodzo-

nych tkanek, zmniejsza stan zapalny prążka naczyńniowego, przeciwdziałając ograniczeniu przepływu naczyńniowego oraz stabilizuje homeostazę śródchłonki.

CHOROBA AUTOIMMUNOLOGICZNA UCHA WEWNĘTRZNEGO (AIED)

Podstawą dotychczasowej terapii AIED jest systemowa immunosupresja (steroidy, cyklofosfamid, cyklosporyna, FK 506) [7]. W 2000 roku Yang i wsp. [38] przeprowadzili na modelu zwierzęcym badania nad wpływem podawanych dobieńkowo leków immunosupresyjnych (deksametazon, cyklosporyna, fluorouracyl, FK 506) na obraz wywołanego drogą immunizacji zapalenia błędnika. Leki te nie wywarły żadnego wpływu na obraz procesów zapalnych ucha wewnętrznego i stan słuchu u badanych zwierząt. Wyniki badań innych autorów na podobnym modelu zwierzęcym wykazały szybkie gromadzenie się w takim uchu wewnętrznym komórek zapalnych, z których znaczna część posiada zdolność produkcji TNF- α (ryc. 4). Jest to prozapalna cytokina, stworzona przez aktywowane makrofagi, monocyty, komórki B i T oraz fibroblasty. Jej rolą jest tworzenie w tkance nacieku zapalnego z komórek immunokompetentnych oraz wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej. Spowodowało to zainteresowanie badaczy i klinicystów lekami wpływającymi hamująco na aktywność TNF- α [6, 39, 40].

Wyniki badań na modelu zwierzęcym Satoh i wsp. [40] z 2002 roku potwierdzone przez Wanga i wsp. [41] w 2003 roku nad skutecznością blokera TNF- α — etanerceptu podawanego transtympanalnie, wykazały jego hamujący wpływ na wywołane doświadczalnie zapalenie błędnika i przyniosło poprawę słuchu. Jednak wyniki badań Cohena i wsp. [42] z 2005 roku u chorych z AIED leczonych doustnie tym lekiem nie potwierdziły jego skuteczności. W 2006 roku Wijk i wsp. [19] przedstawili wyniki kliniczne podawanego dobieńkowo innego inhibitora TNF- α

— infliximabu — u chorych z AIED. Lek ten podawany drogą transtympanalną raz na tydzień, przez 4 tygodnie prowadził do cofania się objawów chorobowych AIED. Autorzy uważają, że u chorych z AIED leczenie transtympanalne infliximabem może stać się alternatywą systemowej steroidoterapii i nadzieją dla chorych, u których po leczeniu systemowym doszło do nawrotu choroby.

URAZ AKUSTYCZNY (UA)

Dotychczasowe leczenie uszkodzenia słuchu wywołanego UA oparte jest na stosowaniu steroidów, leków rozszerzających naczynia, środków wypełniających łożysko naczyniowe i terapii hiperbarycznej [3, 5, 8–10]. Na podstawie publikowanych w ostatnich latach prac przedstawiających podłoże zmian patofizjologicznych zachodzących podczas oddziaływania hałasu na zwierzęta i człowieka oraz wyników badań doświadczalnych i klinicznych niezbędne wydają się zmiany w sposobie terapii następstw UA. Poniżej przedstawiono wybrane dowody naukowe na poparcie tej tezy.



Rycina 4. Mikrofotografia zmienionego zapalnie zakrętu środkowego ślimaka świnki morskiej; komórki immunokompetentne poza naczyniami widoczne są w obrębie kanału otaczającego żyłę spiralną wrzecionka (SMV, *spiral modiolar vein*) oraz na drodze przepływu krwi do schodów bębienka (reprodukowane za zgodą [6])

**”
Wyższosc drogi
transtympanalnej
nad systemow^a
dostarczania leku do
ucha wewnetrznego
jest niezaprzeczalna**

Najwazniejszymi procesami patofizjologicznymi prowadzacyimi do slimakowego pogorszenia sluchu a uruchamianymi na drodze UA sa: apoptoza i proces destrukcji (nekrozy) komorek sluchowych.

Apoptoza jest procesem czynnym, prowadzonym do stopniowego, enzymatycznego uszkodzenia komorek sluchowych (droga m.in. aktywacji kaspazy), podczas gdy destrukcja (nekroza) komorek sluchowych jest procesem biernym, prowadzonym droga zniszczenia blony komorkowej do utraty organeli i tworzenia nacieku zapalnego [43]. Apoptoza rozpoczyna sie wczesnie, niezwlocznie po dzialaniu UA. Przebiega ona dwiema drogami: zalezna od receptorow smierci komorkowej (TNF) i mitochondrialna, zalezna od aktywacji stresu oksydacyjnego. Te dwie drogi sa on siebie niezalezne, wielostopniowe i tylko okresowo stykaja sie ze soba przez aktywacje kaspazy, glownie kaspazy 3 [44].

Prowadzone na zwierzetach prace badawcze koncentruja sie na stosowaniu u nich przed lub po UA sredkow „wymiatajacych” wolne rodniki, uzupealnianiu glutationu, wzmacnianiu mechanizmow obrony antyoksydacyjnej oraz wplywaniu na kaskade kaspazy. Inny kierunek badan to dzialanie przez blokowanie aktywowanej przez stres kinazy domeny N-końcowej bialka Jun na drodze podawania takich lekow, jak na przyklad AM-111 [45]. Pirvola i wsp. [46] w 2000 roku jako pierwsi na swiecie wykazali na zwierzetach otoprotekcyjne wlasnosci tego leku zastosowanego systemowo przed zadzialaniem UA. Wyniki badan Colemana i wsp. [18] z 2007 roku potwierdzily ponadto dobebenkow^a skutecznośc tego leku i to nie tylko zastosowanego przed UA, ale rowniez do 4 godz. po nim. Suckfuell i wsp. [47] przeprowadzili w 2007 roku prospektywne, randomizowane, wstepne badania kliniczne oceniajace skutecznośc podawania dobebenkowego AM-111 u ludzi w czasie do 24 godz. po urazie akustycznym. Wyniki tych badan potwierdzily otoprotekcyjne wlasnosci tego leku

w UA, dajac jednoczesnie nadzieje wszystkim chorym z tymi schorzeniami ucha wewnetrznego, ktorzych patogenez^a jest niejasna.

PODSUMOWANIE

Leczenie wiecekszości chorób ucha wewnetrznego jest zachowawcze. Jedyne w nielicznych przypadkach, w wybranych sytuacjach moze byc ono uzupealnione o leczenie chirurgiczne (przecięcie nerwu przedsionkowego w MD) b^adcz opierac sie na postepowaniu operacyjnym (guzy nerwu przedsionkowo-slimakowego). Leki mog^a byc podawane systemowo i/lub dobebenkowo.

Wyższosc drogi transtympanalnej nad systemow^a dostarczania leku do ucha wewnetrznego jest niezaprzeczalna. Decyduja o tym takie cechy dobebenkowej metody podania leku, jak jej prostota, szybkośc, mozsliwosc ograniczenia zakresu dzialania leku do jednego ucha, niski koszt terapii, mozsliwosc leczenia ambulatoryjnego z duzym udzialem chorego w pelnej realizacji schematu, wieceksze bezpieczenstwo ogolnoustrojowe.

Jednakze w chwili obecnej transtympanalne podanie jakiegokolwiek leku w zadanym ze schorzen ucha wewnetrznego nie zastapilo jego drogi systemowej, a jedynie w NNCN droga dobebenkowa podania steroidu stala sie cennym uzupealnieniem jego terapii systemowej. W MD wyższosc dobebenkowego podawania gentamycyny i/lub steroidow nad dzialaniem systemowym jest niepodwazalna. Trwa proces zmian w sposobach terapii AIED i UA. W obu przypadkach archaiczne metody ich systemowego leczenia probuje sie zastapic terapia transtympanalna z uzyciem lekow lekow XXI w., takich jak infliximab czy AM-111. Choć wyniki dotychczasowych badan klinicznych sa zachecajace, ich ostateczny rezultat jest trudny do okreslenia.

Na naszych oczach dokonuje sie rewolucja w terapii chorób ucha wewnetrznego. Jest ona mozsliwa dzieki postepowi w naukach podstawowych, przeniesieniu naszej

wiedzy o procesach zachodzących w uchu wewnętrznym z poziomu narządowego i tkankowego na poziom komórkowych procesów enzymatycznych, genetycznych itp. Zauważa się już ogólny kierunek zmian zachodzących w klinice chorób ucha wewnętrznego. Dzięki coraz lepszej znajomości

procesów zachodzących w uchu wewnętrznym następuje ewolucja dotychczasowej terapii objawowej w przyczynową, która jest możliwa dzięki stopniowemu zastępowaniu systemowej drogi podawania leków na ściśle ukierunkowaną drogę transtympanalną.



**Dzięki coraz lepszej
znajomości procesów
zachodzących w uchu
wewnętrznym następuje
ewolucja dotychczasowej
terapii objawowej
w przyczynową**

PIŚMIENNICTWO

1. Battaglia A., Burchette R., Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol. Neurotol.* 2008; 29: 453–460.
2. Narożny W., Sicko Z., Przewozny T. i wsp. Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. *Otol. Neurotol.* 2004; 25 (6): 916–923.
3. Śliwińska-Kowalska M. (red.). *Audiologia kliniczna*. Mediton, Łódź 2005.
4. Conlin A.E., Parnes L.S. Treatment of sudden sensorineural hearing loss I. A systematic review. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 133: 573–581.
5. Schuknecht H.F. (red.). *Pathology of the ear*. Lea & Febiger, Philadelphia 1993.
6. Harris J.P., Surgeon S. Choroby ucha wewnętrznego o podłożu immunologicznym. *Otornaryngologia* 2007; 6 (4): 163–178.
7. Narożny W., Gromnicki M., Siebert J. i wsp. Autoimmunizacyjna choroba ucha wewnętrznego — wyzwanie nie tylko dla lekarza rodzinnego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008; 2 (3): 212–222.
8. Jain K.K. (red.). *Textbook of hyperbaric medicine*. Wyd. 4. Hogrefe & Huber Publishers, Göttingen 2004.
9. Narożny W., Siebert J. Możliwości i ograniczenia stosowania tlenu hiperbarycznego w medycynie. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007; 1 (4): 369–376.
10. Narożny W. Hiperbaria tlenowa w patologii ucha wewnętrznego — fakty i mity. *Otornaryngologia* 2006; 5 (4): 153–161.
11. Boerema I., Meyne N.G., Brummelkamp W.H. i wsp. Life without blood: a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood. *J. Cardiovasc. Surg.* 1969; 1: 133–146.
12. Narożny W. Mikrokrążenie ślimaka. W: Śliwińska-Kowalska M. (red.). *Audiologia kliniczna*. Mediton, Łódź 2005: 25–27.
13. Lamm K., Lamm H., Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise induced hearing loss and tinnitus. *Adv. Otorhinolaryngol.* 1998; 54: 86–99.
14. Narożny W. Nagła głuchota — stan naglący nie tylko dla otolaryngologa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007; 1 (1): 17–24.
15. Hoffman K., Silverstein H. Drenaż ucha wewnętrznego: wskazania i sposoby przeprowadzenia zabiegów. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 11: 334–339.
16. Jackson L.E., Silverstein H. Chemical perfusion of the inner ear. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2002; 35: 639–653.
17. Pierchala K. Farmakoterapia miejscowa w leczeniu choroby Ménière'a. *Otornaryngologia* 2008; 7 (1): 11–22.
18. Coleman J.K.M., Littlesunday C., Jackson R. i wsp. AM-111 protects against permanent hearing loss from impulse noise trauma. *Hear Res.* 2007; 226: 70–78.
19. Wijk F.V., Staecker H., Keithley E. Local perfusion of the Tumor Necrosis Factor α blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol. Neurotol.* 2006; 11: 357–365.
20. Bird P.A., Begg E.J., Zhang M. i wsp. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otol. Neurotol.* 2007; 28: 1124–1130.
21. Silverstein H., Rowan P.T., Olds M.J. i wsp. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am. J. Otol.* 1997; 18: 5896–5899.
22. Chandrasekhar S.S., Rubinstein R.Y., Kwartler J.A. i wsp. Dexamethasone pharmacokinetics in inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000; 122: 521–528.
23. Goycoolea M.V. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121: 437–447.
24. Narożny W. Leczenie zachowawcze choroby Ménière'a. *Otornaryngologia* 2007; 6 (3): 115–123.
25. Assimakopoulos D., Patrikakos G. Treatment of Ménière's disease by intratympanic gentamycin application. *J. Laryngol. Otol.* 2003; 117: 10–16.

26. Hillman T.D., Arriaga M.A., Chen D.A. Intratympanic steroids: Do they acutely improve hearing in cases of cochlear hydrops. *Laryngoscope* 2003; 113: 1903–1907.
27. Parnes L.S., Sun A.H., Freeman D.J. i wsp. Corticoid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109: 1–17.
28. Schuknecht H.F. Ablation therapy for relief of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1956; 66 (7): 859–870.
29. Beck C., Schmidt C.L. Ten years experience with intratympanically applied streptomycin in the therapy of Ménière's disease. *Arch. Otolaryngol.* 1978; 221: 149–152.
30. Blakley B.W. Update on intratympanic gentamycin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2000; 110: 236–240.
31. Chia S.H., Gamst A.C., Anderson J.P. i wsp. Intratympanic gentamycin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol. Neurotol.* 2004; 25: 544–552.
32. Itoh A., Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 1991; 481 (supl.): 617–623.
33. Doyle K.J., Bauch C., Battista R. i wsp. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol. Neurotol.* 2004; 25: 1034–1039.
34. Sennaroglu L., Sennaroglu G., Gursel B. i wsp. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamycin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Ménière's disease. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 125: 537–543.
35. Chandrasekhar S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol. Neurotol.* 2001; 22: 18–23.
36. Gianoli G., Li J. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2001; 125: 142–146.
37. Kopke R., Hoffer M., Wester D. i wsp. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol. Neurotol.* 2001; 22: 475–479.
38. Yang G.S., Song H.T., Keithley E.M. i wsp. Intratympanic immunosuppressives for prevention of immune-mediated sensorineural hearing loss. *Am. J. Otol.* 2000; 21 (4): 499–504.
39. Ma C., Billings P., Harris J.P. i wsp. Characterization of an experimentally induced inner ear immune response. *Laryngoscope* 2000; 110: 451–456.
40. Satoh H., Firestein G.S., Billings P.B. i wsp. Tumor necrosis factor- α , an initiator, and etanercept, an inhibitor of cochlear inflammation. *Laryngoscope* 2002; 112: 1627–1634.
41. Wang X., Truong T., Billings P.B. i wsp. Blockage of immune-mediated inner ear damage by etanercept. *Otol. Neurotol.* 2003; 24: 52–57.
42. Cohen S., Shoup A., Weisman M.H. i wsp. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: result of a pilot placebo-controlled study. *Otol. Neurotol.* 2005; 26: 903–907.
43. Hu B.H., Henderson D., Nicotera T.M. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res.* 2002; 166: 62–71.
44. Lefebvre P.P., Malgrange B., Lallemand F. i wsp. Mechanisms of cell death in the injured auditory system: otoprotective strategies. *Audiol. Neurotol.* 2002; 7: 165–170.
45. Barkdull G.C., Hondarrague Y., Meyer T. i wsp. AM-111 reduces hearing loss in guinea pig model of acute labyrinthitis. *Laryngoscope* 2007; 117: 2174–2182.
46. Pirvola U., Xing-Qun L., Virkkala J. i wsp. Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation. *J. Neurosci.* 2000; 20: 43–50.
47. Suckfuell M., Canis M., Strieth S. i wsp. Intratympanic treatment of acute acoustic trauma with a cell — permeable JNK ligand: a prospective randomized phase I/II study. *Acta Otolaryngologica* 2007; 127: 938–942.