

# Farmakologiczne metody ochrony narządu słuchu przed hałasem – przegląd badań doświadczalnych i klinicznych

## Pharmacological methods of hearing protection in acoustic trauma – a review of animal studies and clinical trials

ANNA WOLNIAKOWSKA, MARIOLA ŚLIWIŃSKA-KOWALSKA

Klinika Audiologii i Foniatrii Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi

Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie narażeń na hałas, zarówno zawodowy jak i środowiskowy, trudności w jego eliminacji oraz ograniczone możliwości ochrony słuchu przed hałasem z zastosowaniem środków technicznych, priorytetowe znaczenie w zapobieganiu uszkodzeniu słuchu wydaje się mieć rozwój interwencji farmakologicznych. Ważnym jest przy tym, aby podawane preparaty cechowały się dużą biodostępnością, a ich dawki były bezpieczne. W pracy omówiono dotychczasowe próby interwencji farmakologicznej w ostrych i przewlekłych urazach akustycznych, z wykorzystaniem leków zarejestrowanych do stosowania u ludzi związków (N-acetylocysteina, salicylany), preparatów będących naturalnymi składowymi pokarmów (D-metionina – aminokwas występujący powszechnie w jogurtach i serach) i suplementów diety (sole magnezu, witaminy). Omówiono wyniki badań uzyskanych na modelach zwierzęcych i u ludzi.

Wydaje się, że niektóre związki (D-metionina) mają szansę na szerokie wprowadzenie do profilaktyki ostrych urazów akustycznych w najbliższej przyszłości.

**Słowa kluczowe:** uszkodzenie słuchu, interwencja farmakologiczna, D-metionina

Given the prevalence of exposure to noise, both occupational and environmental, the difficulties in noise elimination and the limited success of hearing protection against noise by technical measures, the development of pharmacological interventions for the prevention of hearing loss seems to be a priority. It is essential to ensure that the applied formulations are characterized by high bioavailability and their doses are safe.

The paper discusses the attempted pharmacological interventions against acute and chronic acoustic trauma by the application of drugs registered for use in humans (N-acetylcysteine, salicylates), compounds that are natural components of food (D-methionine - an amino acid commonly found in yogurt and cheese) and dietary supplements (magnesium salts, vitamins). The results of tests obtained in animal models and in humans have been reported.

It appears that some of the compounds (D-methionine) are likely to be extensively implemented in the prevention of acute acoustic trauma in the near future.

**Keywords:** hearing loss, pharmacological intervention, D-methionine

© Otorynolaryngologia 2013, 12(2): 72-75

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Mgr Anna Wolniakowska

Klinika Audiologii i Foniatrii Instytut Medycyny Pracy w Łodzi

ul Św. Teresy 8, 91-348 Łódź

tel. 042 63 14 523, e-mail: annawol@imp.lodz.pl

## Wstęp

Zgodnie z definicją hałasem nazywamy wszystkie niepożądane dźwięki, których działanie może być uciążliwe bądź szkodliwe dla człowieka. Ekspozycja na hałas generuje szereg dolegliwości związanych nie tylko z narządem słuchu, ale także wpływa na ogólny stan zdrowia i samopoczucie. Nadmierny hałas może powodować zmęczenie, obniżenie sprawności umysłowej, zaburzenia orientacji, drażliwość, ból głowy czy też podwyższenie ciśnienia krwi [1].

Uszkodzenia słuchu spowodowane hałasem (NIHL, *noise-induced hearing loss*) są drugą co do częstości, po głuchocie związanej z wiekiem, postacią uszkodzeń słuchu u osób dorosłych. Stanowią one ok. 16% defektów słuchu w całej populacji [2]. Indywidualna wrażliwość na rozwój NIHL jest zróżnicowana i zależy od wielu czynników, które możemy podzielić na środowiskowe i osobnicze. W pierwszej grupie należy przede wszystkim uwzględnić długość, intensywność i charakter

hałasu – hałas impulsowy powoduje większe ryzyko ubytku słuchu w porównaniu do hałasu ciągłego o tej samej energii akustycznej [3]. Istotne jest również stosowanie ochronników słuchu, przerwy w pracy, narażenie na hałas w środowisku pozazawodowym oraz łączne ekspozycje na hałas i wibrację bądź substancje chemiczne o działaniu ototoksycznym (rozpuszczalniki organiczne, metale ciężkie, gazy duszące, pestycydy). Grupę czynników osobniczych stanowią: płeć (mężczyźni są bardziej podatni), palenie papierosów, niektóre choroby m.in. nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia gospodarki lipidowej, a także czynniki genetyczne.

W zależności od poziomu działającego hałasu w rozwoju uszkodzenia słuchu istotne są dwa mechanizmy: metaboliczny i mikrouszkodzeń struktur ślimaka. Wykazano, że ekspozycja zwierząt na umiarkowane wysokie poziomy (do 125 dB) powodować może zaburzenia metaboliczne w narządzie Cortiego [4]. W tym przypadku uszkodzenia słuchu związane są ze stresem oksydacyjnym [5], nadmiernym wytwarzaniem kwasu glutaminowego, będącego neuroprzekaznikiem synapsy pomiędzy wewnętrzną komórką słuchową a aferentnym włóknem nerwowym [6] bądź zaburzeniami krążenia w prążku naczyniowym. Narażenie na hałas o poziomie wyższym niż 125 dB prowadzi do uszkodzeń mechanicznych narządu Cortiego [4]. Bardzo wysokie ekspozycje na hałas mogą powodować również uszkodzenie błony bębenkowej i struktur ucha środkowego.

Biorąc pod uwagę dzisiejsze tempo rozwoju przemysłu i styl życia ochrona przed uszkodzeniami słuchu spowodowanymi hałasem wydaje się być niezbędna. Podstawową strategią profilaktyki NIHL jest stosowanie ochronników słuchu. Niestety rozwiązanie to nie zawsze jest korzystne, powodując na przykład utrudnienia w komunikowaniu się w przemyśle czy wojsku. Niekiedy hałas stanowi nieodzowny element środowiska rekreacyjnego (np. koncerty, głośna muzyka w klubach) i w związku z tym jest on trudny do wyeliminowania. Dlatego też, rozwój interwencji farmakologicznej wydaje się być kluczowy w zapobieganiu i leczeniu NIHL. Praca ta omawia ważniejsze próby opracowania farmakologicznej metody zapobiegania uszkodzeniom słuchu w urazie akustycznym, z wykorzystaniem zarówno modeli zwierzęcych, jak i testów klinicznych. Istotne jest, aby badane związki były biodostępne i podawane w dawkach bezpiecznych dla ludzi.

### Badania na modelach zwierzęcych

Wieloletnie badania wskazują, że w rozwoju uszkodzeń słuchu spowodowanych hałasem kluczową rolę odgrywa stres metaboliczny związany

z nadprodukcją reaktywnych form tlenu. Dlatego też najliczniejszą grupę przebadanych związków mających za zadanie zminimalizowanie skutków urazu akustycznego są antyoksydanty.

Prawdopodobnie najszerzej ocenianym dotąd antyoksydantem jest N-acetylcysteina (NAC), szeroko stosowana w medycynie, jako antidotum na zatrucie paracetamolem, oraz w suplementach diety. Otoprotekcyjne działanie tej pochodnej cysteiny analizowano w różnych warunkach, dawkach i modelach. Po raz pierwszy w aspekcie ochrony słuchu związek ten został zastosowany w połączeniu z salicylanem u szynszyli narażonych na hałas ciągły o poziomie 105 dB. Aplikacja kombinacji 325 mg/kg NAC i 50 mg/kg salicylanu bezpośrednio przed ekspozycją redukowała trwale przesunięcia progów słuchu (PTS, *permanent threshold shift*) o 75% i utratę komórek słuchowych o 50%. Podanie tych związków po narażeniu zmniejszało PTS, ale nie wpłynęło na liczbę utraconych komórek słuchowych [7]. Wyniki tych badań potwierdzono później w doświadczeniu z tą samą kombinacją związków, ale w różnych stężeniach (325 mg/kg NAC oraz 25, 50 i 75 mg/kg salicylanu) [8]. Kolejne lata badań przeprowadzonych na szynszylach, pokazały, że NAC chroni zarówno przed hałasem impulsowym [9], ciągłym [10], a także hałasem o poziomach dźwięku podlegającym rozkładowi o dużej kurtozie [11].

U szurów ochronne działanie NAC analizowano jako samodzielny czynnik otoprotekcyjny oraz w kombinacji z HPN-07 (disulfony- $\alpha$ -fenylo-tetrabutylnitronem). Testowanie wpływu NAC na uszkodzenia spowodowane wybuchami [12] czy hałasem ciągłym [13,14], potwierdziło wyniki badań prowadzonych na szynszylach, że związek ten redukuje czasowe (TTS, *temporary threshold shift*) i trwale przesunięcie progów słuchu oraz chroni przed utratą komórek słuchowych.

Ukazały się również prace, których rezultaty zaprzeczały wcześniejszym doniesieniom o ochronnym działaniu NAC. Hamernik i wsp. badali wpływ NAC u szynszyli narażonych na 8-godzinny hałas ciągły 105 dB, powtarzany przez 5 dni. Zwierzętom podawano 325 mg/kg NAC 2 razy dziennie zaczynając 2 dni przed, a kończąc 2 dni po ekspozycji. Otrzymane wyniki nie wykazały ochronnego działania NAC na uszkodzenia spowodowane przez szerokopasmowy hałas o wysokim poziomie i długim czasie trwania [15]. Również badania prowadzone na myszach szczepu C57BL/6 narażonych na jednogodzinny hałas o poziomie 104 dB dały negatywny wynik. Związek podawano w 2 dawkach 300 i 600 mg/kg godzinę przed i bezpośrednio po ekspozycji [16].

Kolejnym godnym uwagi antyoksydantem jest D-metionina (D-met), aminokwas powszechnie występujący w jogurtach i serach. Pierwsze badania nad otoprotekcyjnymi właściwościami tego związku dotyczyły działania leków tj. cisplatyna i gentamycyna na uszkodzenie słuchu u szczurów [17] oraz świnek morskich [18]. Pozytywne wyniki tych eksperymentów zachęciły do dalszych analiz. Oceny D-met pod względem działania na NIHL podjęli się w 2002 r. Kopke i wsp., którzy podawali ten związek szynszylom narażanym na hałas o poziomie 105 dB. Rezultatem ich obserwacji było stwierdzenie, że D-met redukuje przesunięcia progów słuchu oraz wpływa na zmniejszenie utraty komórek słuchowych [19]. Kolejne doświadczenia sprawdzały w jakim czasie i jakiej dawce należy podać związek, aby uzyskać jak najlepszy efekt. Campbell i wsp. wykazali, że u szynszyli opóźnienie terapii D-met (200 mg/kg) od 3 do 7 godzin po ekspozycji na hałas, wciąż chroni przed trwałymi przesunięciami progów słuchu i utratą komórek słuchowych zewnętrznych [20]. Natomiast u myszy szczepu C57BL/6 najlepszy efekt otoprotekcyjny NIHL uzyskuje się podając D-met w dawce 400 mg/kg [21].

W profilaktyce uszkodzeń słuchu wywołanych hałasem obiecujące wydają się być także witaminy i sole mineralne. Już kilkanaście lat temu naukowcy analizowali związek poziomu magnezu z rozwojem NIHL. Zaobserwowano wówczas dodatnią korelację pomiędzy deficytem magnezu a uszkodzeniami słuchu u świnek morskich [22] i szczurów [23]. Doniesienia o zwiększonej wrażliwości na NIHL przy niskim stężeniu  $Mg^{2+}$  spowodowały serię doświadczeń z suplementacją tego związku zwierzętom narażanym na hałas. Między innymi Abaamrane i wsp. wykazali, że długoterminowe (1-miesięczne) podawanie magnezu chroni przed uszkodzeniami spowodowanymi hałasem impulsowym [24]. Natomiast podawanie mieszaniny witamin A, C, E i magnezu świnkom morskim wpłynęło na zredukowanie przesunięć progów słuchu spowodowanych przez 5-godzinny hałas ciągły [25].

### Badania u ludzi

Wiedza zdobyta podczas analiz przeprowadzonych na modelach zwierzęcych pozwoliła na podjęcie pierwszych prób klinicznych. Jednakże ten etap badań nadal jest w bardzo wczesnej fazie, a otrzymane wyniki nie są jednoznaczne. Przeprowadzanie badań klinicznych u ludzi jest niestety ograniczone. Nawet zredukowane TTS mogą w późniejszym czasie przyczynić się do szybszego zwyrodnienia włókien nerwowych i rozwoju utraty słuchu związanej

z wiekiem [26]. Dlatego też badania u ludzi zawężają się do ochotników ze środowisk zawodowo związanych z hałasem tj. przemysłu i wojska.

Kramer i wsp. przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo doświadczenie mające na celu ustalenie wpływu NAC na zmiany wywołane głośną muzyką. Do badań zakwalifikowano 31 prawidłowo słyszących ochotników, którzy otrzymywali doustnie pojedynczą dawkę 900 mg NAC lub placebo 1 godzinę przed uczestniczeniem w 2-godzinnej zabawie w dyskotecę. W badaniach słuchu nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w czasowych przesunięciach progów słuchu czystych tonów czy czasowym zmniejszeniu amplitudy DPOAE wywołanym hałasem [27]. W innych badaniach analizowano wpływ NAC na TTS u mężczyzn pracujących co najmniej od roku w fabryce stali [28]. Do tego randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo krzyżowego doświadczenia ostatecznie zakwalifikowano 53 pracowników. Grupa badana otrzymywała NAC w dawce 1200 mg/dzień przez 14 dni. Analiza wyników otrzymanych w tym teście wykazała, że NAC redukuje czasowe przesunięcia progów słuchu [29]. Kolejne badania przeprowadzone u żołnierzy, którzy otrzymywali NAC w 4 dawkach po 200 mg po ekspozycji na 2 serie 20 wystrzałów, wykazało otoprotekcyjne działanie NAC na uszkodzenia ślimaka hałasem impulsowym [30].

Również suplementacja magnezu u ludzi przyniosła zadawalające efekty. Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo doświadczenie w grupie 300 młodych żołnierzy, wykazało otoprotekcyjne działanie podwyższonego stężenia  $Mg^{2+}$  na trwałe przesunięcia progów słuchu, a długoterminowe podawanie 167 mg asparagianu magnezu nie wywołało skutków ubocznych [31]. Natomiast badania przeprowadzone u 20 mężczyzn potwierdziły korelację pomiędzy zwiększonym poziomem soli magnezu a redukcją TTS [32].

Do tej pory nie udało się ustalić jednej, skutecznej terapii NIHL. Jednakże pozytywne wyniki badań na modelach zwierzęcych, a także w próbach klinicznych pozwalają z nadzieją patrzeć na dalszy rozwój profilaktyki uszkodzeń słuchu spowodowanych hałasem.

*Badania realizowane były w ramach projektu naukowego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Grant nr 0445/B/P01/2009/36).*

## Piśmiennictwo

1. Passchier-Vermeer W. Noise and Health Report of a Committee of the Health Council of the Netherlands. Publication no 1994/15E. Health Council of the Netherlands, Haga 1994.
2. Nelson D, Nelson R, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med* 2005; 48(6): 446-58.
3. Seixas N. Predictors of hearing threshold levels and distortion product otoacoustic emissions among noise exposed young adults. *Occup Environ Med*. 2004; 61(11): 899-907.
4. Ward W. Noise-induced hearing damage. (w) Otolaryngology. Paparella MM, Shumrich DA (red.) Philadelphia Saunders 1990; 1639-52.
5. Rabinowitz P. Antioxidant status and hearing function in noise-induced damage. *Hear Res*. 2002; 173(1-2): 164-71.
6. Robertson D. Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea. *Hear Res*. 1983; 9: 263-78.
7. Kopke R, Weisskopf P, Boone J, Jackson R. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. *Hear Res*. 2000; 149: 138-46.
8. Coleman J, Huang X, Liu J, Kopke R, Jackson R. Dosing study on effectiveness of salicylate / N-acetylcysteine for prevention of noise-induced hearing loss. *Noise&Health* 2010; 12: 159-65.
9. Kopke R, Bielefeld E, Liu J, Zheng J, Jackson R, Henderson D i wsp. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(3): 235-43.
10. Coleman J, Kopke R, Liu J, Ge X, Harper E, Jones G i wsp. Pharmacological rescue of noise-induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. *Hear Res*. 2007; 226(1-2): 104-13.
11. Bielefeld E, Kopke R, Jackson R, Coleman J, Li J, Henderson D. Noise protection with N-acetyl-L-cysteine using a variety of noise exposures, NAC doses, and routes of administration. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 914-9.
12. Ewert D, Liu J, Li W, Du X, Floyd R, Kopke R. Antioxidant treatment reduces blast-induced cochlear damage and hearing loss. *Hear Res*. 2012; 285(1-2): 29-39.
13. Wu HP, Hsu CJ, Cheng TJ, Guo YL. N-acetylcysteine attenuates noise-induced permanent hearing loss in diabetic rats. *Hear Res*. 2010; 267(1-2): 71-7.
14. Lorito G, Giordano P, Petruccioli J, Martini A, Hatzopoulos S. Different strategies in treating noise-induced hearing loss with N-acetylcysteine. *Med Sci Monit* 2008; 14(8): BR159-64.
15. Hamernik RP, Qiu W, Davis B. The effectiveness of N-acetyl-L-cysteine (L-NAC) in the prevention of severe noise-induced hearing loss. *Hear Res*. 2008; 239(1-2): 99-106.
16. Davis R, Custer D, Krieg E, Alagramam K. N-acetyl-L-cysteine does not protect mouse ears from effect of noise. *J Occup Med Toxicol* 2010; 5: 11-5.
17. Campbell K, Rybak L, Meech RP, Hughes L. D-methionine provides excellent protection from cisplatin ototoxicity in the rat. *Hear Res*. 1996; 102(1-2): 90-8.
18. Sha SH, Schacht J. Antioxidants attenuate gentamicin-induced free radical formation in vitro and ototoxicity in vivo: D-methionine is a potential protectant. *Hear Res*. 2000; 142(1-2): 34-40.
19. Kopke RD, Coleman JK, Liu J, Campbell KC, Riffenburgh RH. Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss. *Laryngoscope* 2002; 112(9): 1515-32.
20. Campbell KC, Meech RP, Klemens JJ, Gerber MT, Dyrstad SSW, Larsen DL i wsp. Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with D-methionine. *Hear Res* 2007; 226(1-2): 92-103.
21. Rewerska A, Pawełczyk M, Rajkowska E, Politański P, Śliwińska-Kowalska M. Evaluating D-methionine dose to attenuate oxidative stress-mediated hearing loss following overexposure to noise. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270(4): 1513-20.
22. Ising H, Handrock M, Gunther T, Fischer R, Dombrowski M. Increased noise trauma in guinea pigs through magnesium deficiency. *Arch Otorhinolaryngol* 1982; 236(2): 139-46.
23. Joachims Z, Babisch W, Ising H, Günther T, Handrock M. Dependence of noise-induced hearing loss upon perilymph magnesium concentration. *J Acoust Soc Am*. 1983; 74(1): 104-8.
24. Abamrane L, Raffin F, Gal M, Avan P, Sendowski I. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs. *Hear Res*. 2009; 247(2): 137-45.
25. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42(9): 1454-63.
26. Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after „temporary” noise-induced hearing loss. *J Neurosci* 2009; 29: 14077-85.
27. Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Scranton S i wsp. Efficacy of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol*. 2006; 17(4): 265-78.
28. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, Sun YM, Ma MC i wsp. N-Acetylcysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res* 2010; 269(1-2): 42-7.
29. Lindblad AC, Rosenhall U, Olofsson Å, Hagerman B. The efficacy of N-acetylcysteine to protect the human cochlea from subclinical hearing loss caused by impulse noise: A controlled trial. *Noise&Health* 2011; 13(55): 392-401.
30. Attias J, Sapir S, Bresloff I, Reshef-Haran I, Ising H. Reduction in noise-induced temporary threshold shift in humans following oral magnesium intake. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004; 29(6): 635-41.
31. Attias J, Weisz G, Almog S, Shahar A, Wiener M, Joachims Z i wsp. Oral magnesium intake reduces permanent hearing loss induced by noise exposure. *Am J Otolaryngol*. 1994; 15(1): 26-32.