

中华人民共和国卫生部医政司 编制

# 常用耳毒性药物

# 临床使用规范



华夏出版社

# 常用耳毒性药物 临床使用规范

中华人民共和国卫生部医政司 编制

华夏出版社

**图书在版编目 CIP 数据**

常用耳毒性药物临床使用规范/郭玉芬编著. - 北京: 华夏出版社, 1998.5

ISBN 7-5080-1825-7

I. 常… II. 郭… III. 药物, 耳毒性-临床-使用-规范 IV. K926

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 09950 号

**编写领导小组**

王陇德 吴明江 胡振寰 陈一戎 张宗久

**编写委员会**

**主 编** 郭玉芬

**编 委** 李翰平 刘江雁 袁逸铭 杨 焕  
刘增平 仇志强

**编审组**

陈一戎 李哲生 权修文 史培柱 金天寿  
孙克铭 张伯崇

华夏出版社出版发行

(北京东直门外香河园北里4号 邮编:100028)

新华书店经销

北京建筑工业印刷厂印刷

787×1092 1/32 开本 2 印张 42 千字

1999 年 5 月北京第 1 版 2000 年 2 月北京第 3 次印刷

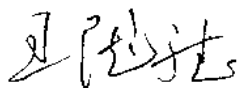
定价:4.00 元

本版图书凡印刷、装订错误,可及时向我社发行部调换

## 序

听力语言残疾是我国主要的残疾之一,而造成听力语言残疾的主要原因是不正确地使用各种耳毒性药物。1987年中国残疾人抽样调查表明,我国听力语言残疾者高达1770万,其中聋哑儿约为600万。这不仅对患者本人造成生理和心理的双重伤害,而且对于社会、家庭也是沉重的负担,带来难以弥补的损失。

为贯彻“预防为主”的卫生工作方针,减少听力语言残疾的发生,提高我国人口素质,卫生部医政司组织有关专家编写了这本《常用耳毒性药物临床使用规范》,目的在于指导临床医师正确、规范地使用耳毒性药物,避免听力乃至语言残疾的发生。希望各位医师和各级各类医疗机构能重视临床药学的研究,注意药物临床应用中的毒副反应,提高医疗质量,保证医疗安全。我相信,本书的出版,将会对我国防聋工作做出重大贡献!



1999年3月16日

# 目 录

|            |      |
|------------|------|
| 耳毒性药物概论    | (1)  |
| 耳毒性药物各论    | (4)  |
| 第一章 耳毒性抗生素 | (4)  |
| 氨基甙类抗生素    | (4)  |
| 链霉素        | (8)  |
| 庆大霉素       | (10) |
| 卡那霉素       | (13) |
| 丁胺卡那霉素     | (15) |
| 新霉素        | (17) |
| 妥布霉素       | (18) |
| 西索霉素       | (20) |
| 奈替霉素       | (21) |
| 小诺霉素       | (22) |
| 核糖霉素       | (23) |
| 大环内酯类抗生素   | (24) |
| 乳糖酸红霉素     | (24) |
| 酰胺醇类抗生素    | (26) |
| 氯霉素        | (26) |
| 四环素类抗生素    | (29) |
| 其他抗生素      | (30) |
| 盐酸万古霉素     | (30) |
| 多黏菌素       | (31) |

|                   |      |
|-------------------|------|
| 第二章 耳毒性抗肿瘤药 ..... | (32) |
| 顺铂 .....          | (32) |
| 卡波铂 .....         | (35) |
| 环硫铂 .....         | (36) |
| 长春新碱 .....        | (37) |
| 氮芥 .....          | (39) |
| 博来霉素 .....        | (40) |
| 盐酸丙卡巴肼 .....      | (41) |
| 第三章 解热镇痛抗炎药 ..... | (42) |
| 乙酰水杨酸 .....       | (43) |
| 吲哚美辛 .....        | (46) |
| 第四章 抗疟药 .....     | (48) |
| 磷酸氯奎 .....        | (48) |
| 奎宁 .....          | (50) |
| 乙胺嘧啶 .....        | (52) |
| 第五章 袪利尿剂 .....    | (53) |
| 呋喃苯氨酸 .....       | (54) |
| 布美他尼 .....        | (56) |
| 利尿酸 .....         | (57) |
| 主要参考书目 .....      | (58) |

## 耳毒性药物概论

耳毒性药物是指毒副作用主要损害第八对脑神经(位听神经),中毒症状为眩晕、平衡失调和耳鸣、耳聋等的一类药物。

已知的耳毒性药物有近百种,常用者有氨基甙类抗生素(链霉素、卡那霉素、新霉素、庆大霉素等),大环内酯类抗生素(红霉素等),抗癌药(长春新碱、2-硝基咪唑、顺氯氨铂),水杨酸类解热镇痛药(阿司匹林等),抗疟药(奎宁、氯奎等),袢利尿剂(速尿、利尿酸),抗肝素化制剂(保兰勃林),铊化物制剂(反应停)等,其中氨基甙类抗生素的耳毒性在临床上最为常见。

### 【药物内耳中毒的临床特点】

(一)中毒途径:药物经口服、肌肉注射、静脉注射、局部创面敷用、体腔或椎管注射、中耳滴药等途径,均可对内耳产生毒副作用,孕妇使用该药可经胎盘损害胎儿的听力。

(二)听力损害的特点:早期为明显双耳或单耳高频听力损失,即对 4000 ~ 8000Hz 听力损失,但对低频(语言频率)即 125 ~ 4000Hz 影响不大;自用药到出现耳聋需要一段时间,且还有明显的延迟作用。听力损失在用药停止一段时间后发生,随时间的延长而加重,晚期表现为全频程的听力丧失甚至全聋。

(三)前庭受损的特点:表现为眩晕、恶心、呕吐、平衡失调、步态不稳等,前庭功能检查显示功能低下或丧失,经前庭功能代偿后可逐渐恢复平衡,也有长期不能恢复者。

(四)个体差异:有些病人往往有家族倾向和个体差异,在使用该类药物时,即使小剂量、短疗程、正常用药途径,也可能出现

早期或严重的耳中毒反应。

(五)年龄差异:儿童和老年人易出现药物性耳中毒。

(六)肾功能不全患者禁用该类药物;在噪声环境中工作和生活的人,因为内耳较脆弱,可加重药物的损害。

### **【用药前注意事项】**

(一)严格掌握适应证,慎重选用。

(二)仔细询问家族史、过敏史、用药史:家族中发生过同类药物中毒者,中毒的可能性比一般人大得多;有过敏史者禁用;既往使用耳毒性药物者,应注意防止蓄积中毒。

(三)6岁以下儿童、孕妇和65岁以上老人慎用。

(四)注意耳毒性危险因素:

1. 高日剂量和总量。
2. 长期治疗超过2周。
3. 血药浓度升高。
4. 发热、脱水和败血症时,血药浓度增高。
5. 肾功能不全,使药物蓄积,加重其耳毒性副作用的发生。
6. 老年人。
7. 与其他耳毒性药物联用。
8. 暴露于高强度的噪声环境中。
9. 曾有听力异常者。
10. 患耳感染及有家族史者。

### **【用药期间注意事项】**

(一)严格掌握用药途径:尽量选用治疗有效,且对内耳损害小的途径给药。

(二)严格掌握用药剂量及疗程:耳毒性药物的毒性多见于剂量过大、疗程过长,因此必须严格掌握剂量及疗程。

(三)注意药物间的相互作用:联合使用或先后使用耳毒性

药物可使耳毒加重,必须慎重。

(四)采取相应的监测手段:

1. 早期毒副作用的主要表现为:头痛头昏、耳鸣、耳部满胀感、耳聋、眩晕、平衡失调等耳毒性反应,恶心、呕吐、血尿、蛋白尿、尿量减少等肾毒性反应。

2. 听力测试:在用药前、用药过程中及长期用药后定期进行听力检测。

(1)音叉试验可粗略测试气、骨导听力改变,但不能发现早期高频听力下降。

(2)电测听(纯音测听)。

(3)没有仪器时,可做言语测试或秒表测试,即用简单易懂的词语或表声来测试听力。

3. 前庭功能检测:可疑前庭有损害时,如出现眩晕、平衡失调等,应做前庭功能检测,如温度刺激试验。

4. 血药浓度及肌酐清除率测定:在用药过程中宜进行血中药物浓度监测,以指导临床用药;不能测定血药浓度时,应根据肌酐清除率调整剂量,肌酐清除率可据以下公式计算:

$$\text{成年男性肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{患者血肌酐浓度}}$$

$$\text{成年女性肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{患者血肌酐浓度}} \times 0.85$$

或用血肌酐含量来调整剂量。有下列情况之一者可做为停药指征:①血清肌酐  $> 132.61 \mu\text{mol/L}$  或增加  $35.36 \mu\text{mol/L}$  (原血肌酐正常)。②血清肌酐至少增加  $44.2 \mu\text{mol/L}$ , 原血肌酐升高,但在  $265.2 \mu\text{mol/L}$  以下。③血清肌酐增加  $> 88.4 \mu\text{mol/L}$ , 原血肌酐  $> 265.2 \mu\text{mol/L}$ 。

(五)逾量处理:由于缺少特异对抗剂,主要用对症治疗和支持疗法,或采取一些特殊的处理办法。

# 耳毒性药物各论

## 第一章 耳毒性抗生素

### 氨基甙类抗生素(Aminoglycoside)

氨基甙类抗生素是临床常用的抗革兰氏阴性菌的抗生素,它是由微生物产生或半合成制取的一类易溶于水的碱性抗生素。临床使用该类抗生素的病人中有10%~20%发生耳毒性和肾毒性反应,耳毒性作用导致不可逆的内耳功能丧失。至今已知全部氨基甙类抗生素都具有损害内耳的副作用。

#### 【氨基甙类抗生素种类】

(一)由链霉素产生的:

1. 链霉素类,包括链霉素(Streptomycin)与双氢链霉素(Dihydrostreptomycin,已停用)。

2. 新霉素类,包括新霉素(Neomycin)、巴理论霉素、利维霉素。

3. 卡那霉素类,包括卡那霉素(Kanamycin)、妥布霉素(Tobramycin)以及半合成的地具卡星(双去氧卡那霉素)和阿米卡星(丁胺卡那霉素,Amikacin)。

4. 核糖霉素(Ribostamycin)、威地霉素(Vistamycin)。

(二)由小单孢菌产生的:

1. 庆大霉素(Gentamycin)。

2. 西索霉素(西梭霉素, Sisomicin)及半成品奈替霉素

(乙基西索霉素, Netilmicin)。

3. 小诺霉素(Micronomicin, 沙加霉素)等。

### **【氨基甙类抗生素耳毒机理及特点】**

所有氨基甙类抗生素均可引起严重的、不可逆的耳中毒, 不同的氨基甙类抗生素对内耳有不同影响: 有的主要侵犯耳蜗, 如卡那霉素和新霉素; 有的主要侵犯前庭, 如庆大霉素和链霉素。

#### **(一)中毒的机理:**

1. 药物直接与内耳听毛细胞的细胞膜接触, 与其黏多糖类和磷脂类结合后破坏了细胞膜的通透性, 特别是破坏了细胞内的线粒体, 造成糖代谢和蛋白代谢紊乱, 导致细胞变性坏死。

2. 药物作用于血管纹组织, 降低了多种酶的活性, 如 ATP 酶、溶酶体酶和脱胺酶, 造成内耳生理功能和细胞内离子环境紊乱, 导致感觉细胞损伤。

3. 由于血-迷路屏障的存在, 造成药物在内耳液和内耳组织中蓄积, 使内耳感觉细胞中毒变性。

#### **(二)中毒的特点:**

1. 中毒途径: 药物经口服、肌肉注射、静脉注射、局部创面敷用、体腔或椎管内注射、中耳滴药等途径均可对内耳产生毒害作用; 孕妇使用该药可经胎盘使胎儿耳中毒。

2. 听力损害的特点: 氨基甙类抗生素所致的耳蜗损害为向心性, 从底圈外毛细胞第三排开始, 向第二、三圈的外毛细胞第一排、顶圈的内毛细胞方向侵犯, 然后依次为支持细胞、神经纤维和螺旋神经节细胞。早期为明显双耳或单耳高频听力损失, 晚期表现为全频听力丧失甚至全聋, 也可发生于停药之后。

3. 前庭受损的特点: 氨基甙类抗生素前庭损害规律为: ①壶腹脊较椭圆囊易受损。②脊中央部和斑微纹区较周边部易受损。③I 型毛细胞较 II 型毛细胞易受损。④中央区与周边区 II

型毛细胞损伤无差异。⑤球囊对该药有相当的耐受力。症状表现为眩晕、恶心、呕吐、平衡失调、步态不稳等。

### 【使用规范】

(一) 适应证的选择:主要用于敏感性需氧革兰氏阴性杆菌或金黄色葡萄球菌所致的严重全身感染。非病情需要禁止使用。在处理尚未查明病原菌的严重感染、败血症或革兰氏阴性杆菌引起的严重败血症、肺炎、脑膜炎时,本类药物与其他抗生素联合应用应慎重。

(二) 询问家族史、用药史、过敏史:家族中发生过氨基甙类中毒者,其发生中毒的可能性比一般人大得多,用此类药时应审慎;既往使用过氨基甙类抗生素及其他耳毒性药物,或听力有损失者,应特别慎重,防止蓄积中毒;有过敏史者禁用。

(三) 人群及年龄差异:6岁以下儿童、孕妇和65岁以上老人禁用;特殊情况例外,如结核性脑膜炎、鼠疫、土拉菌病等。

(四) 用药途径:不同抗生素有不同的给药途径,应严格掌握。

(五) 剂量及疗程:氨基甙类抗生素的耳毒性多见于疗程较长、药量过大,须严格掌握剂量和疗程,防止毒副作用的发生。

(六) 药物的相互作用:

1. 同时或先后连续在局部或全身应用氨基甙类抗生素,可增加耳毒的可能性。

2. 该药与其他耳毒性药物(如红霉素等)、强利尿药(如呋喃苯胺酸、利尿酸等)、卷曲霉素、顺铂、呋塞米或万古霉素等联合使用,耳中毒可能性增加。

3. 该药与碱性药(如碳酸氢钠、氨茶碱等)联合使用,抗菌效能可增强,但同时耳毒性也相应增强,必须慎重。

(七) 用药时的监测:

1. 注意早期毒副作用:眼花、头痛头昏、夜间多梦或全身不

适,皮肤感觉异常,口唇及面部麻木,耳鸣或耳部满胀感、耳聋等,进而出现眩晕、平衡失调、恶心、呕吐,还可出现血尿、蛋白尿、尿量减少等肾毒反应。

2. 听力测试和前庭功能检查:参阅总规范(概论)。

3. 血药浓度及肌酐清除率测定:氨基甙类抗生素主要以原形经尿排出,肾功能不全时排泄减慢,可能引起药物蓄积,在用药过程中宜进行药物监测,以指导临床用药。不能测定血药浓度时,应根据肌酐清除率调整剂量,肌酐清除率可据总规范中的公式计算(见概论)。

(八)病原体的定期检验:细菌对氨基甙类抗生素易产生抗药性,长期使用可导致不敏感细菌过度生长,有条件者重复做病原体检査,必要时更换抗生素。

(九)用药时注意:

1. 给予首次饱和剂量后出现肾功能不全、前庭功能障碍和耳聋的患者应酌减或停药。

2. 患者应大量饮水以减少对肾小管的损害。

3. 持续在同一部位注射可影响药物的吸收,应经常更换注射部位。注射药液浓度一般为 200~250mg/ml,不宜超过 500 mg/ml。

4. 氨基甙类药物有迟发反应,停药后发生耳聋、耳鸣或耳部满胀感者应引起高度注意。

(十)逾量处理:主要用对症治疗和支持疗法。

1. 用氨基甙类抗生素时应适当给以维生素类药物,同时使用一些生物制品(氨基酸类、ATP、辅酶 A、细胞色素 C、核苷酸、软骨素、葡萄糖醛酸、水解肝素等),这些制品对预防和治疗氨基甙类药物中毒有一定作用。

2. 氨基甙类与青霉素类或头孢菌素类联合使用可获得协

同作用,应减少氨基甙类的用量,以防止毒副作用的发生。

3. 腹膜透析或血液透析有助于从血中清除毒性药物。

## 链霉素(Streptomycin)

### 【制剂】

注射用硫酸链霉素:0.75g(75万单位),1g(100万单位)。

### 【使用规范】

(一)适应证的选择:链霉素对大多数革兰氏阴性菌有强效杀菌作用,特别是对结核杆菌有突出的效果,该抗生素对革兰氏阴性菌引起的感染(结核、细菌性心内膜炎、土拉菌病、鼠疫、波状热等)有效。

#### 1. 成人:

(1)结核病:与其他抗结核药合用。肌注。1日1.0g,分2次;或1次0.75g,1日1次。如临床情况许可,改用间歇给药,即每周2~3次,每次1g。对严重感染如粟粒性结核可短期内药量加倍,用药期限少于1周。对40岁以上需长期治疗者,即使肾功能正常,也应当低剂量用药,每日0.5~0.75g或15mg/kg·d,治疗2~8周后,改为20mg/kg,每周2次。

(2)心内膜炎(肠球菌性):肌注。与青霉素G联合使用。1次1g,12小时1次,连续2周;继以0.5g,12小时1次,连续4周。

(3)土拉菌病:肌注。0.5~1.0g,每12小时1次,连续7~10天,退烧后续用7天。早期用药一般3~4天退烧。

(4)鼠疫:肌注,0.5~1.0g,每12小时1次,疗程10日,退烧后续用3天。

2. 儿童:6岁以上20~40mg/kg·d,每日1次,或分2次用。严重感染短期内可用较高剂量,但最大剂量不得超过1g,

结核的长期治疗选用小剂量。

3. 鞘内用药: 结核性脑膜炎, 成人 25~50mg/kg。儿童流感嗜血杆菌性脑膜炎 2mg/kg。年龄 3~6 月者 10~15mg/kg, 6 岁以内儿童 40mg/kg。24 小时内可用 2~3 次。

(二) 仔细询问家族史、用药史、过敏史: 有过敏史者禁用。若引起荨麻疹、药物热、关节痛、肌肉痛、黏膜水肿、嗜酸性粒细胞增多、药物性肺炎、急性喉水肿、血管神经性水肿、接触性皮炎、过敏性出血性紫癜等, 应及时停药并对症处理。

(三) 新生儿和早产儿禁用。

(四) 用药途径: 肌肉注射是常用的给药途径, 吸收快而且完全, 很少用静脉注射, 如需使用时, 将 0.5~1.0g 链霉素溶解在 30~40ml 生理盐水中, 在 30~40 分钟内滴完, 每 12 小时 1 次。

(五) 剂量及疗程: 链霉素引起的前庭紊乱与总剂量和短期内的血药浓度有关, 当血药峰值达 40~50 $\mu$ g/ml 或持续浓度 > 20 $\mu$ g/ml 时, 即不能再用。每日用量超过 1g, 治疗 30 天以上, 大多出现前庭损害, 应立即停用。

(六) 药物相互作用: 参阅氨基甙类抗生素。

(七) 用药时的监测:

1. 注意早期耳中毒症状: 眩晕、头痛、恶心、共济失调、耳鸣与耳聋。

2. 听力检测: 参阅氨基甙类抗生素。

3. 前庭功能检测: 链霉素对前庭的损害大于对耳蜗的损害, 故应重视前庭功能的改变。

4. 血药浓度和肌酐清除率: 链霉素主要以原形经肾脏排出, 24 小时可排出 50%~60%, 故尿中浓度很高, 肾功能不全时排泄减慢, 半衰期由正常的 2~3 小时延长至 50~100 小时, 易蓄积中毒, 因此, 应根据血药浓度和肌酐清除率调整用量。

(1)血药浓度:肾功能正常的成人,注射 1g,1 小时后血药浓度为  $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ ,有效血药浓度可维持 12 小时;血药峰浓度超过  $50\mu\text{g/ml}$  时,引起毒性反应的可能性增加。

(2)肌酐清除率:不能测定血药浓度时,应根据肌酐清除率调整用药剂量和间隔时间。肌酐清除率可据前面的公式计算;肌酐清除率  $14.76\mu\text{mol/L}$ ,间隔 72~96 小时后肌注 0.5g;肌酐清除率  $14.76\sim 22.19\mu\text{mol/L}$ ,间隔 24~72 小时后肌注 0.5g;肌酐清除率  $73.81\sim 118.10\mu\text{mol/L}$ ,间隔 24 小时后肌注 0.5g。肾功能不全,链霉素蓄积,均加重其耳毒性副作用的发生。

#### (八)注意事项:

1. 治疗结核,首选异烟肼、利福平、乙胺丁醇二联或三联治疗,尽量不用链霉素,如果病人对异烟肼耐药或口服药不耐受,再选用链霉素小剂量治疗。在已出现或即将出现中毒症状或细菌已产生耐药性时,应立即停用。

2. 给予首次饱和剂量后,有肾功能不全、前庭功能障碍或耳聋的患者,所用维持量应酌减或停用。

## 庆大霉素 (Gentamycin)

### 【制剂】

硫酸庆大霉素注射液:20mg/1ml(2 万单位),40 mg/1ml(4 万单位),80 mg/1ml(8 万单位)。

### 【使用规范】

(一)适应证的选择:适用于绿脓杆菌、变形杆菌、大肠杆菌、克雷伯菌属、肠菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属以及葡萄球菌(包括耐青霉素 G 与耐甲氧西林菌株)所致的新生儿脓毒症、败血症、中枢神经系统感染、泌尿生殖系统感染、呼吸道感染、胃肠道

感染(包括腹膜炎)、胆道感染、皮肤炎症、骨骼炎症、鼻窦炎、软组织感染(包括烧伤)、李斯特菌病等。

绿脓杆菌或葡萄球菌所致严重中枢神经系统感染(脑膜炎、脑室炎),可用本品鞘内注射作为辅助治疗。

肠道感染或术前准备时口服,240~640mg/d,儿童15mg/kg·d,分4次口服。

1. 成人:肾功能正常者,3~5mg/kg·d,分3次(每8小时1次)使用,或80mg/次。对严重感染或绿脓杆菌引起的全身感染,第1天用药5mg/kg·d,以后7~8mg/kg·d,分3次用,然后再根据血药浓度或血肌酐清除率来调整剂量。

2. 儿童:6岁以上儿童6mg/kg·d,分3次使用。静脉注射:剂量与肌注相同,1日给药3次。

3. 鞘内注射:对于脑膜炎患者,鞘内注射可作为辅助治疗,8mg/18h。

(二)询问家族史、用药史、过敏史。

(三)6岁以内儿童、孕妇及65岁以上老人禁用。

(四)用药途径:口服用于肠道感染或结肠手术前准备。常用给药途径为肌肉注射或静脉滴注,静滴剂量与肌注相同,每8小时的剂量加在50~100ml液体(儿童量更少)中滴注,30分钟左右滴入。

(五)剂量及疗程:每日用量>3~5mg/kg·d,疗程>10~20天,血药浓度>12~15μg/ml时,易发生耳中毒。

(六)药物相互作用:尽量避免与其他耳毒性药物联用或先后使用,否则增加耳毒的发生(参阅氨基甙类抗生素)。

(七)监测手段:

1. 参阅氨基甙类抗生素。

2. 血药浓度和肌酐清除率:庆大霉素以原形由肾脏排出,