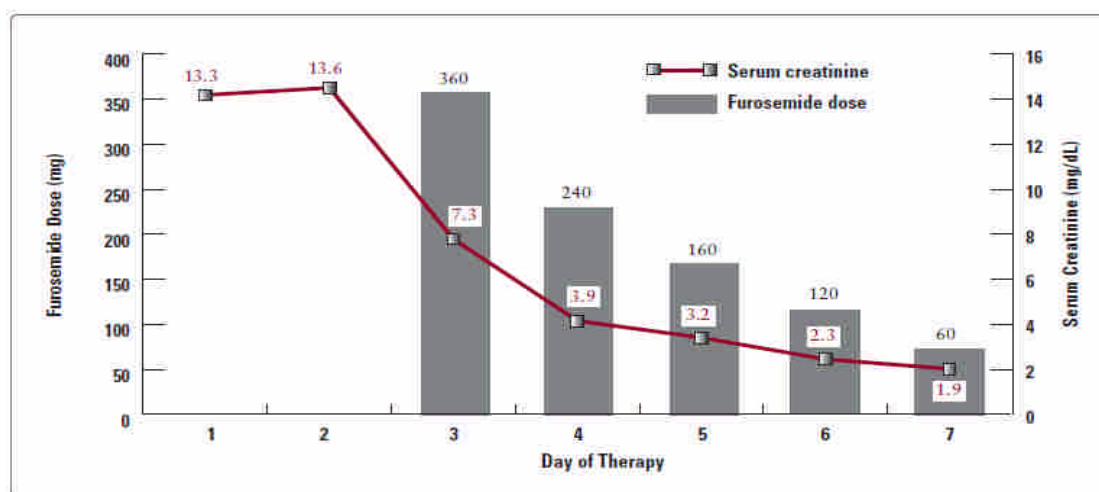


# 探討因Furosemide 造成急性感覺神經性聽力喪失的藥物不良反應

李孟育 陳宏毅

一位51歲女性病患，有缺血性心臟病、高血壓、高血脂、慢性腎病等過去病史。一次因為胸痛、嚴重的低血壓(60/20 mmHg)以及心搏過速(PR:110 bpm)入院。開始住院時曾進行大量輸液，且因為急性呼吸窘迫做插管處置，使用propofol、midazolam、morphine。在住院第三天，患者病情穩定拔管後，即開始使用furosemide處理體液過度負荷的情況。第一天劑量共360mg(120 mg IV Q8H)，第二天劑量共240mg (80 mg IV Q12H)，給完第三天劑量共160mg(80 mg IV Q12H)，最後再給予每12小時60mg共三個劑量。隨即家屬發現患者無法聽見聲音，於是停止了furosemide的療程，而患者也在停藥後24小時漸漸恢復了聽力。根據【圖一】得到一個很有趣的發現。當病人的furosemide劑量漸漸降低時，病人的腎功能也逐漸變好。

【圖一】 Acute hearing loss identified with decreasing furosemide dose and improving renal function.



理論上，病人有急性聽力喪失的耳毒性發生，推測應該是出現在使用furosemide較高劑量或是腎功能不好時(第一或第二天)，但為何是到了劑量降低時才發現病人聽力喪失呢？可能是因為在ICU的病人，可能因為插管或是使用鎮靜安眠藥物使得照護人員並沒有直接與病人交談，或是忽略聽力喪失的徵狀。

而一般的聽力喪失可分為感覺神經性聽力喪失(Sensorineural hearing loss)，傳導性聽力喪失(Conductive hearing loss)，以及中樞型耳聾(Central deafness)。藥物所引起的感覺神經性聽力喪失是指因耳蝸或第八對腦神經受損導致的聽力喪失。而這些傷害的發生時間可能在出生前、出生時或出生後。這類患者一般在口語交談會有困難，有些是完全失聰。至於先天遺傳性失聰的發生原因可能為遺傳基因有缺陷而使耳蝸發育過程中有缺陷所造成；而非遺傳性先天性失聰，造成原因則包括病毒感染、生產過程受傷、核黃疸、藥物及先天性梅毒。另外老年性失聰、噪音引起的聽力喪失或職業性聽力喪失，其他也有外傷、中毒、代謝性原因、內淋巴水腫、突發性的感覺神經性聽力喪失、腫瘤及外淋巴滲漏等造成的失聰，這些都屬於非遺傳性聽力喪失的範

嗜。

臨床常見引起耳毒性的藥物如【表一】。這些由藥物所引起感覺神經性聽力喪失，主要是因為傷害了耳蝸或是聽覺神經後造成的藥物不良反應。臨床經常使用的Loop類利尿劑，如Furosemide耳毒性會有耳鳴、暈眩、或者是暫時性且可逆的聽力喪失，但是有些案例中會造成永久的聽力缺損。不過loop類利尿劑導致耳毒性的病理機制還不太清楚，目前傾向認為是因loop類利尿劑會抑制內耳的Na-K 2Cl(NKCC1)共同轉運子，而減少了內耳淋巴液分泌，進而造成耳蝸管脈組織結構受損後導致聽力喪失(耳蝸管脈組織:為一群特殊的微血管，與內耳淋巴液製造以及耳蝸動作電位產生有關。)

【表一】易造成耳毒性的藥物

利尿劑	Furosemide; Ethacrynic acid; Bumetanide; Acetazolamide; Mannitol; Chlorothiazides.
抗生素 / Aminoglycosides	Streptomycin; Dihydrostreptomycin; Neomycin; Gentamicin; Kanamycin; Tobramycin; Amikacin; Sisomicin; Netilmicin; Dibekacin; Vancomycin; Erythromycin; Chloramphenicol; Ristocetin; Polymixin B; Viomycin; Framycetin; Colistin; Ampicillin; Cycloserine; Kanendomycin.
消炎止痛藥/Antipiretics	Aspirin; Salicylates; Quinine; Chloroquine
其他	Pentobarbital; Antiparkinsonians; Mandelamine

雖然Furosemide所引起造成耳毒性的ADR是確定的，但是實際上很多診所開業醫生並沒有直接碰觸過這樣的案例，因此很容易忽略這樣的ADR。到底哪些病人是屬於易發生這樣ADR的高危險群，以及如何避免這樣的ADR發生?利用搜尋PubMed/MEDLINE資料庫，尋找因Furosemide引起聽力喪失的相關文獻，包括已建立的醫學文獻、統合分析、回溯性研究、對照研究及病歷報告，而這些資料不限定發生的時間但是只針對成人族群。而查詢的關鍵字包括 ototoxic medications, furosemide, risk factors, acute sensorineural hearing loss。

最早在1979年由MedWatch所發表的Furosemide引起聽力喪失的878個病例報告中，有29個病人有聽力喪失的耳毒性。這些年齡介在49~55歲病人罹患以下疾病，包括有CHF、敗血症、腎臟疾病等：一位病人接受過腎臟移植、六位病人有合併使用會提高耳毒性的aminoglycosides藥物、五位病人有使用第二種loop類的利尿劑(ethacrynic acid)。在使用劑量方面，17位病人使用針劑劑型，劑量範圍從40~2400mg，而平均治療天數1.2天，範圍1~9天不等。而口服病人劑量範圍從80~1500mg，治療天數範圍從2~365天。至於使用藥物後到發生聽力喪失的時間並不一致，最短為30分鐘，而有的病人則是24小時後才發生。Furosemide的劑量過高與耳毒性發生的比例為正相關。而分析這些病例後發現，其中有五個病例是因為接受過高劑量而產生耳毒性。

其他相關文獻指出，在老鼠動物試驗中，furosemide血中濃度如果超過80 mcg/mL，就會有聽力喪失的耳毒性發生；如果病人血中濃度超過100mcg/mL就可能造成永久性的失聰，尤其是合併使用aminoglycosides藥物更會提高此ADR的風險。針對洗腎或是腎病末期的病人，一般建議血中濃度不要超過40mcg/mL。假使口服劑量超過240mg/day，則建議分多次給予，避免單次大劑量

服用來降低耳毒性的發生。但是低劑量使用時，假使合併其他會引起耳毒性的藥物，仍然會有急性聽力喪失的可能。在loop類的利尿劑中，合併藥物後耳毒性發生率較高的是ethacrynic acid和furosemide；而bumetanide、piretanide和torsemide發生率相對較低。

另外，罹患腎臟疾病的病人，由於腎臟功能缺損使得furosemide半衰期由一個小時延長至九個小時，使血中濃度大大提升導致耳毒性產生。在2006年一篇使用furosemide預防或治療急性腎衰竭的綜合分析中，在259個每日使用600~3400mg高劑量的病人中，其中有9位有耳毒性的副作用；此外，Furosemide是屬於高蛋白結合的藥物，與蛋白結合率約有98%。因此病人接受血液透析或是低蛋白血症，產生aluminum-induced ototoxicity風險比例也較高。

在ICU中，有使用較高劑量利尿劑的患者應該特別注意。使用furosemide造成耳毒性的危險因子有：劑量、合併用藥、albumin小於3 g/dL、肝病患者的bilirubin超過4 mg/dL、有腎衰竭或心衰竭病史。給予furosemide的速率不可大於4 mg/min，否則也會使得沒有危險因子的人產生暫時性甚至永久性的失聰。

許多常用的藥物都有耳毒性副作用，有時這些藥物副作用的症狀不明顯，或是耳朵並不是重要的生命器官，在疾病危及性命的威脅下，醫師會決定病人仍必須使用此類藥物。據統計結果，臨床雖不常見急性感覺神經性聽力喪失，比例大約為每10萬人年有10個病例報告；但藥物所造成的耳毒性的副作用是常見的，例如輕微的耳鳴到嚴重的聽力喪失，或嚴重的眩暈等。相較於其他耳毒性藥物，如aminoglycosides、macrolides、vancomycin、cisplatin等，利尿劑所引起的耳毒性副作用雖然不是最高的，比例約小於百分之十。但是病人如果同時使用兩種以上的耳毒性藥物，或者是有腎臟功能缺損問題，就可算是高危險群，受到耳毒性藥物的影響就可能較大。因此病人必須長時間使用耳毒性藥物時，應監測血中濃度以防副作用產生。除此之外，也應該定期接受聽力檢查，如果不幸有聽力損傷的情況發生，應考慮採用其他的藥物來代替。

## 參考文獻

1. Wilson WR, Gulya AJ. Sudden Sensorineural Hearing Loss. In Cummings CW, Harker LA editors: Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2nd ed. St. Louis, 1993
2. Gallagher KL, Jones JK. Furosemide-induced ototoxicity. Ann Intern Med. 1979;91(5):744-745.
3. Gottl KH, Roesch A, Klinke R. Quantitative evaluation of ototoxic side effects of furosemide, piretanide, bumetanide, azosemide, and ozolinone in the cat—a new approach to the problem of ototoxicity. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1985;331(2-3):275-282.
4. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of furosemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ. 2006;333(7565):420.
5. Martinez-Rodriguez R, Garcia Lorenzo J, Bellido Peti J, Palou Redorta J, Gomez Ruiz JJ, Villavicencio Mavrich H. Loop diuretics and ototoxicity. Actas Urol Esp. 2007;31(10):1189-1192

6. Furosemide: drug information. Lexi-Comp [database online]. Hudson, OH:Lexi-Comp, Inc.  
[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=drug\\_a\\_k/113157#11](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_a_k/113157#11).

Accessed August 13, 2007.

7. MDX

8. Mukherjee B, Shivakumar T. A case of sensorineural deafness following ingestion of sildenafil. *J Laryngol Otol*. 2007;121(4):395-397.