



世纪药学培训规划教材

21SHIJI YAOYUE PEIXUN GUIHUAJIAOCAI

1

药学（中药学）从业人员

YAOXUE ZHONGYAOXUE CONGYERENYUAN

培训教材

PEIXUNJIAOCAI

主编 李根林



郑州大学出版社



世纪药学培训规划教材。

21SHIJI YAOYUE PEIXUN GUIHUAJIAOCAI



药学（中药学）从业人员培训教材

YAOXUE ZHONGYAOXUE CONGYERENYUAN PEIXUNJIAOCAI

主编 ● 李根林

 郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药学(中药学)从业人员培训教材/李根林主编. —郑州:郑州大学出版社,2008.8

ISBN 978 - 7 - 81106 - 921 - 1

I. 药… II. 李… III. ①药理学 - 技术培训 - 教材②中药学 - 技术培训 - 教材 IV. R9 R28

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 108716 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:邓世平

全国新华书店经销

新乡市凤泉印务有限公司印制

开本:787 mm × 1 092 mm

印张:20

字数:498 千字

版次:2008 年 8 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371 - 66966070

1/16

印次:2008 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978 - 7 - 81106 - 921 - 1 定价:38.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换

编者名单

主 编	李根林		
副主编	宋丽丽	刘 伟	王建新
编 委	(以姓氏笔画排序)		
	于培明	王 玮	王守东
	吕淑琛	朱玉玲	刘亚敏
	刘征雁	李玉华	李晓天
	张中泉	张正全	张秀琴
	陈百泉	赵红卫	贾永艳
	郭朝社	高 岩	唐华伟
	韩紫岩	潘成学	

前言

随着医药事业的发展和医疗卫生体制改革的深入、医药零售业的发展和广大群众自我保健意识的提高,新的《药品管理法》以及《药品管理法实施条例》等相关法规、政策的实施,药品的管理体制发生了深刻变化。伴随着我国社会、经济的发展,以及逐步与世界发达国家接轨而建立了药学从业人员相关制度。按照世界卫生组织(WHO)和国际药学联合会(FIP)提出的“七星药剂师”的角色要求,药学从业人员应成为:健康的看护者(caregiver)、决策的制定者(decision maker)、交流者(communicator)、领导者(leader)、管理者(manager)、终身学习者(life-long learner)、教学者(teacher)。为达到这一目标,必须不断提高药学从业人员队伍的道德素质、法律素质、专业素质和人文素质,牢固树立以病患者、消费者为中心的药学服务理念,把公众利益放在首位,充分发挥药学从业人员在卫生保健和实施国家药物政策,以及全面推进小康社会进程和构建和谐社会中的重要作用,保障公众用药安全、有效、经济,促进公众身体健康,提高公众生命质量。

不同学历层次、不同专业背景的药学从业人员有不同的需求。第一类为毕业于非药学(中药学)专业、药学(中药学)中专、大专的药学从业人员。这部分人员没有系统地学习过药学(中药学)本科专业课程,继续教育重点在于补学药学(中药学)本科专业课程。第二类为早年毕业于药学(中药学)本科专业的药学从业人员。对于20世纪80年代以前毕业的药学(中药学)专业的本科生,由于过去所学的知识大部分陈旧老化,已不能适应21世纪药学服务的需要,急需更新知识。第三类为90年代以来毕业的药学(中药学)本科专业的药学从业人员。这部分人员虽然毕业时间不长,但是由于我国现行高等药学教育课程体系本身存在某些缺陷,主要是缺少临床药学、生物医学、人文方面的课程。第四类为高层次的药学从业人员。如近年来毕业的药学(中药学)硕士、博士,以及相当于主任药师、副主任药师水平的药学从业人员。这部分人员是我国药学从业人员队伍中的学术带头人,其继续教育应以跟踪国际药学(包括天然药物学)前沿,提高和扩大知识面为主。在这种大的背景下,药学从业人员不断充实、更新自己的知识,接受有计划、有系统、有针对性的继续教育就显得尤为重要。总之,按照缺什么——需什么——补什么的原则,引导药学从业人员不断完善知识结构,强化药学服务理念,促进我国高等药学、中药学教育不断改革教学内容和方式方法,逐步适应药学从业人员资格制度的发展需要。鉴于此,我们组织专家、教授及学者集体编写这部教材,旨在为药学从业人员提供内容新颖和实用的参考书,也可作为相关人员学习的重要资料。

本教材是依据国家食品药品监督管理局对药学从业人员继续教育的有关指示精神,在河南省食品药品监督管理局规划指导下,以国家食品药品监督管理局颁布《2006~2010年全国药学从业人员继续教育指导大纲》为基础,适应知识经济时代对人才素质教育的要求,学习四新(新理论、新知识、新技术、新方法)为出发点,立足改革,更新观念,与时俱进。坚持以下几个原则:坚持理论知识与临床实践相结合的原则;坚持法规、道德培训与业务培训

相结合的原则;坚持传授新知识与培养学习能力相结合的原则;坚持实践、科研相结合的原则;坚持继续教育形式和手段灵活多样的原则;坚持适用于执业药师与相关人员参考用书相结合及“少而精”的原则。在继承与发扬、传统与现代、理论与实践、中药与西药等方面进行了论证,并在继承传统精髓的基础上择优吸收现代研究成果,使内容更为系统化、科学化、合理化,便于学员掌握基本理论、基本知识和基本技能。注意体现素质教育和创新能力与实践能力的培养,为学员知识、能力、素质协调发展创造条件。

内容选择上注意先进性、新颖性、科学性和实用性。具体把握了以下几个特点:第一,层次高。它是学历教育的延伸和发展,是对原有知识的更新和补充,属于智力深层次开发;第二,内容新。药学从业人员继续教育的内容必须是药学的新理论、新知识,只有掌握药学最新成果,才能更好地发现潜在的与药物相关的问题,解决实际发生的用药问题,预防潜在问题的发生,保证药学服务的质量;第三,针对性强。编写教材必须符合新时期药学从业人员继续教育的目的和工作实际。药学从业人员药学服务的对象是人,既有自然属性,又有社会属性,必然要涉及很多社会科学的内容,药物的共性和“因人而异”。因此,药学从业人员继续教育必须从以“化学模式”为主转变为“生物社会医学模式”。第四,实用性强。药学从业人员参加继续教育,不单纯是为了储存知识,更主要是为了有效地解决药学服务中的问题,提升药学服务质量。药学服务必须从实践中获取信息并进行加工,使之上升为理论,才可能增强实用性;第五,研究性突出。药学服务是以实践、现场调查等手段获取经验,服务于社会。丰富的药学实践经验与新理论、新成果的结合,使经验升华的同时,又有所研究、开拓和创新,这是药学从业人员继续教育的突出特点。

本教材得到了河南省食品药品监督管理局的大力支持,并为编写出版创造了有利条件。同时河南中医学院、河南大学、郑州大学、河南省医药学校是编写任务的承担单位,在整个编写过程中起到了主体作用,在此一并致谢!

尽管本教材在内容编写、专家审稿、编排出版等都有计划、有系统、有步骤地实施,层层把关,步步强化,并对编写大纲、样稿、全稿都经历了审定和反复论证。但在探索和编写过程中的不足之处、疏漏错误在所难免。祈请广大同道在使用过程中发现问题,及时提出批评指正,以便我们今后予以修改,使教材质量不断提高,更好地适应新世纪药学人才培养的需要。

作者

2008年7月

目 录

第一章 药品的安全性与药品安全警戒	(1)
第一节 触目惊心的药害与药品安全性问题	(1)
第二节 药品安全性的决定要素	(2)
第三节 从药品不良反应监测到药物警戒	(5)
第四节 药物警戒理论的创新及存在的问题	(10)
第五节 药品安全警戒的提出以及需要进一步研究的问题	(13)
第二章 非口服给药途径与剂型应用	(15)
第一节 经皮给药途径与剂型应用	(15)
第二节 直肠给药途径与剂型应用	(19)
第三节 肺部给药途径与剂型应用	(22)
第四节 口腔、鼻腔等给药途径与剂型应用	(25)
第三章 细菌的耐药性与抗菌药物的合理应用	(31)
第一节 细菌的耐药性	(31)
第二节 抗菌药物的合理应用	(34)
第四章 常见疾病的诊治	(46)
第一节 冠状动脉粥样硬化性心脏病	(46)
第二节 痛风	(50)
第三节 甲状腺功能亢进症	(53)
第四节 药物不良反应与药疹	(56)
第五章 缓释与控释制剂的发展	(59)
第一节 概述	(59)
第二节 缓释、控释制剂的类型	(61)
第三节 缓释、控释制剂释药原理和方法	(65)
第四节 缓释、控释制剂的处方设计	(69)
第五节 缓释、控释制剂的体内外评价方法	(71)
第六章 互联网上的药学资源	(74)
第一节 搜索引擎	(74)
第二节 政府机构及其主办的网站	(78)
第三节 数据库	(82)
第四节 数字图书馆资源	(85)
第五节 常用药学网站	(86)
第七章 中药的不良反应与药害概论	(88)
第一节 有关药品不良反应的概念与分类	(89)

第二节	中药不良反应的临床表现	(93)
第三节	中药不良反应发生的原因	(97)
第四节	中药不良反应的判断与报告	(104)
第五节	中药药物警戒表述现状	(107)
第八章	中药清热剂的临床合理应用	(111)
第一节	表热证的临床用药	(111)
第二节	里热证的临床用药	(114)
第九章	药物工艺路线的设计评价与选择	(127)
第一节	概述	(127)
第二节	药物工艺路线设计	(128)
第三节	药物工艺路线的评价与选择	(135)
第十章	药物动力学在新药物研究中的应用	(141)
第一节	临床前药物动力学研究	(141)
第二节	临床药物动力学研究	(150)
第三节	生物利用度与生物等效性研究 ^[5]	(153)
第十一章	病毒性肝炎及其防治(一)	(160)
第一节	病毒性肝炎的种类	(160)
第二节	病毒性肝炎的现状	(162)
第三节	病毒性肝炎的一般治疗原则	(164)
第四节	乙型肝炎	(165)
第十二章	常见药剂辅料	(172)
第一节	绪论	(172)
第二节	固体制剂常用辅料	(173)
第三节	液体制剂常用辅料	(180)
第四节	各种制剂常用的共同辅料	(190)
第十三章	艾滋病预防及药物治疗	(194)
第一节	艾滋病的临床表现和诊断	(194)
第二节	艾滋病的行为预防	(197)
第三节	艾滋病的疫苗预防	(197)
第四节	艾滋病的药物治疗	(202)
第十四章	常用药品的安全用药	(208)
第一节	糖皮质激素的安全用药	(209)
第二节	解热镇痛抗炎药的安全用药	(216)
第三节	结语	(220)
第十五章	中药注射剂的研究现状、问题及发展趋势	(222)
第一节	中药注射剂的发展沿革	(222)
第二节	中药注射剂的研究现状	(222)
第三节	中药注射剂存在的问题及解决办法	(223)
第四节	中药注射剂的发展趋势	(229)

第五节	中药注射剂的研制开发	(232)
第十六章	后 GMP 时代	(236)
第一节	GMP 概述	(236)
第二节	我国实施 GMP 的进程	(239)
第三节	我国 GMP 认证取得的成绩	(241)
第四节	GMP 认证后存在的问题及国家采取的对策	(242)
第十七章	执业药师在药品零售企业中的地位、作用	(253)
第一节	执业药师在药品零售企业中的地位和作用	(253)
第二节	执业药师与消费者的沟通及对消费者的药学服务	(255)
第十八章	中医体质学说与用药宜忌	(266)
第一节	体质的概念	(266)
第二节	影响体质的因素	(268)
第三节	体质的分类	(271)
第四节	体质学说的运用与用药宜忌	(275)
第十九章	各类中药材商品规格等级划分的意义及依据	(280)
第一节	中药商品与中药商品学	(280)
第二节	中药商品学的任务	(280)
第三节	中药商品的命名	(280)
第四节	中药商品的分类	(281)
第五节	中药商品的规格与等级	(281)
第六节	常见中药材的规格等级	(281)
第二十章	国家新发布、新修改的药事法规和政策	(297)
	药品召回管理办法	(297)
	关于贯彻实施《药品广告审查办法》和《药品广告审查发布标准》的通知	(301)
	药品广告审查办法	(302)
	药品广告审查发布标准	(306)
	关于执业药师注册管理暂行办法的补充意见	(308)
	关于加强药品零售经营监管有关问题的通知	(309)

第一章 药品的安全性与药品安全警戒

药品的安全性和有效性是药品的两大基本特性,二者的重要程度是相当的。但直到现在,人们对药品安全性问题的认识还停留在“是药三分毒”的简单认识上,多少带点无所谓、不妨大碍的态度。在研究过程中,笔者共查到以“药品”为主题的研究论文 43 395 篇,其中含有“安全”主题的只有 4 048 篇,不到药品论文总数的 10%;含有“药品缺陷”主题的论文只有 212 篇,占药品论文总数的比例不到 0.5%。药品安全性和药品缺陷问题被忽视的程度可见一斑。以制药公司为主导的现代药品研究体制,导致药品研究中更偏重于对药品有效性的发现和证明,忽视药品安全性缺陷的发现和改进。开发出具有市场潜力的有效药品是制药公司的主要利益所在,由于药品安全缺陷对患者健康的危害具有潜在性、或然性,制药公司和患者都易产生侥幸心理,药品的安全性问题远没有得到应有的重视。

同时还应当看到,药品的安全性问题已经开始引起越来越多的研究者的重视,近年来,关于药品安全性主题的研究论文明显上升(表 1-1)。

表 1-1 药品安全性主题研究论文的数量变化
(Table 1-1 Papers Published on the Safety of Drugs Each Year)

1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
34	35	46	44	40	79	61	72	86	110	116	164	160

数据来源: <http://www.cnki.com>; <http://www.cde.org.cn>

第一节 触目惊心的药害与药品安全性问题

药害是指因药品使用引起的药源性损害的简称。这里的药害,包含假劣药品引起的损害、药品不良反应引起的损害以及不合理用药引起的损害。药害存在的状况和严重程度反映药品的安全性程度。

Lazarou 等从美国 1966 ~ 1996 年 30 年中的 4 个电子数据库选出 39 份前瞻性研究作汇总后分析发现,住院者严重药物不良反应(ADR)为 6.9% (95% CI = 5.2% - 8.2%),致死 ADR 占 0.32% (95% CI = 0.23% - 0.41%),由此推算美国 1994 年有 221.6 万例 (172.1 万 ~ 271.1 万例)住院者发生严重 ADR;有 10.6 万例 (7.6 万 ~ 13.7 万例)为致命 ADR,占社会人口死亡原因的第 4 位(均值)及第 6 位(下限)。我国药害受害者人数缺乏准确的统计资料,但根据导致药害发生的三个方面因素的存在状况推断,我国药害发生率和受害人数不会低于美国。资料显示:我国每年 5 000 万住院患者中,至少 230 万人与药品不良反应有关,其中 50 万人属于严重不良反应,因不良反应致死人数逾 20 万。这已经是一个非常惊人的数字。

遗憾的是,关于我国假劣药品以及不合理用药造成的损害和死亡人数,没有找到具体数

字。根据有关假劣药品案件的报道以及实践中普遍存在的不合理用药状况估计,损失相当惊人。

目前,国内药品安全性问题的研究,着眼点主要在两个方面:一是药品质量问题(主要是假劣药品问题);二是合格药品所存在的不良反应问题。值得强调的是,研究和解决药品的安全性问题,不能忽略不合理用药问题。不合理用药问题也是药品安全性问题不可忽视的一个重要方面。

作者在研究过程中发现了大量的例证,证明不合理用药问题也是药品安全性问题不可分割的组成部分。不合理用药给患者造成的损害不亚于药品质量问题和不良反应问题。如果不把不合理用药问题包括进去,药品的安全性研究就是不完整的。

药品不良事件发生的频率和严重程度,是药品安全性的集中反映;药品安全性问题的研究,离不开药品不良事件的研究;药品不良事件不仅反映药品不良反应问题,也反映药品质量问题和不合理用药问题。这三个方面问题统一地在药品使用之后的人体反应上表现出来,共同作为药品不良事件发生的原因,并构成药品安全性问题的整体。

药品质量问题、不良反应问题和不合理用药问题紧密联系在一起,不可分离,并共同构成药品安全性问题的三个方面。要解释药品安全性问题必须从这三个方面入手,遗漏任何一个方面都无法解释和解决药品安全性问题。要有效地控制和防范药品损害,保证药品的安全性,也必须从这三个方面入手。

促使本文把不合理用药问题加进药品安全性问题研究中,还有一个重要的原因。长期以来,笔者一直思考着如何建立一个统一的药品安全警戒系统,能够同时对药品安全性问题的各个方面提供全面有效的安全警戒。通过研究发现,构成药品安全性问题的三个方面:药品质量问题、不良反应问题和不合理用药问题,统一地表现为药品不良事件,通过药品不良事件的监测和分析,有可能为药品安全提供一个统一的安全警戒。

根据《药品管理法》第一百零二条的规定,药品是指用于预防、治疗、诊断人体疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。尽管这一定义遭到一些批评,但还是揭示出药品的基本内涵,即药品是一些能够调整和影响人的生理机能的特殊物质。药品的这种属性决定了药品在一定条件下可以治病救人,同时又是一类高度危险的物质,被称为一把双刃剑——斩除病魔的同时又杀人如麻。药品管理的目标就是要充分发挥药品治病救人的有益作用,防范药品对于人体健康的有害风险。具体来讲,就是要通过控制药品质量(假劣药)、药品不良反应以及不合理用药来保障药品的使用安全。

药品安全性的三个方面实施有效控制的前提是建立有效的信息反馈系统。药品安全监管需要一套有效的监测系统来及时发现药品中存在的三大安全问题,有的放矢地采取措施。有效的药品安全警戒是药品安全监管的基础。

第二节 药品安全性的决定要素

一、药品质量问题——药品安全性的决定要素之一

药品是一些能够调整和影响人体生理机能和病理过程的特殊物质,每一种药品都具有特定的生理活性和治疗作用,使用恰当则能起死回生,救生命于倒悬。如果是假劣药品,则

可能延误治疗,甚至造成严重后果。假劣药品的危害甚于任何商品。药品质量问题引起各国政府的高度关注,各国政府都把打击假劣药品作为药品监管的重要内容。

资料显示:在世界范围内,大约 5% 的药品是假劣药品;其中 65% 的假劣药品在发展中国家。在秘鲁药品市场中,假劣药品更是高达 80%。假劣药品不仅困扰发展中国家,发达国家也深受其害。自 2000 年以来,美国的假药案件已增至每年 20 多起,大大超过 20 世纪 90 年代平均每年约 5 起的水平。为此,美国 FDA 专门成立工作小组研究解决假药问题。2005 年国际护士会将“为了患者安全:护士抵制假冒伪劣药品”作为 2005 年国际护士节的主题。这反映出假劣药品问题日益受到国际社会的高度关注。

我国的假劣药品问题形势同样严峻,仅 2004 年,药品监督管理部门就处理了 5 万件假劣药品案。1998 年至 2003 年间,药品监督管理部门查处的假劣药品案价值高达 18 亿元。假劣药品危害之甚,可见一斑。

药品质量问题已经成为严重威胁药品使用安全的世界性问题,打击假劣药品任重而道远。

二、不合理用药——药品安全性的决定要素之二

药品对于人体作用的特异性和生理效应的强烈性决定了药品的两重性。如果使用合理,药品是防治疾病的有力武器,使用不合理则会损害患者身体健康,甚至造成残疾和死亡。在药源性疾病(drug-induced disease, DID)中,有相当一部分是药品的不合理使用造成的。

WHO 与美国卫生管理科学中心共同制定了药品合理使用的生物医学标准,内容包括:药物正确无误;用药指征适宜;疗效、安全性、使用途径、价格对患者适宜;用药对象适宜;调配无误;剂量、用法、疗程妥当;患者依从性良好。合理用药主要包含四个方面的基本要素:安全、有效、经济与适当。

但是,违背上述合理用药要求的行为却大量存在,不合理用药已经成为严重威胁公众药品使用安全的重大问题。WHO 公布的资料表明,全世界死亡人数中,有 1/3 不是死于疾病,而是死于不合理用药。

统计资料显示,我国不合理用药者约占用药患者总数的 11% ~ 26%。药物性瘾癖、药物性畸形、药物性失明、休克、肾损害、细胞变异等严重药源性疾病的发病率高达 30%。白荣等进行的研究发现:我国门诊感冒患者约有 75% 应用抗菌药物,外科手术应用抗菌药物的高达 95%,住院患者抗菌药物的应用率为 79%,远远高于英国的 22% 和世界平均 30% 的水平。在我国 8 000 万残疾人中,1/3 为听力残疾,其中 7 成以上的致聋原因与使用氨基糖甙类抗菌药物有关。

在上述药品损害当中,有相当一部分是不合理用药所致。李连瑞研究了天津市北辰区中医医院的 16 671 张处方,发现不合理用药处方 903 张,占所查处方的 5.42%。其中,抗生素不合理使用的处方数为 651 张,占不合理用药处方数的 72.09%,占所查处方的 3.90%。

宋兆立随机抽查了天津市静海县医院门诊处方 2 500 张,不合理处方 108 张,占统计处方数的 4.32%,分别在药物用法、用量、疗程、抗生素使用与联用等方面存在问题。

陈淑敏研究了 2005 年首都医科大学附属复兴医院急诊处方 15 000 张,不合理处方占所查处方的 2.84%,抗生素不合理处方占 70.2%。姜建芳等报道了某医疗机构 7 874 张处方中,不合理处方 207 张,占抽查处方总数的 2.63%。

WHO 总结了 11 个亚非国家社区医疗机构的平均每张处方药物种数,最少是 1.3 种,最多的也只有 3.8 种,平均处方药物种数在 2.2 种以下。随后,WHO 在发展中国家通过专家论证法对医疗机构门诊药品的合理利用制定了标准,其中,平均处方药物种数为 1.6 ~ 2.8 种,抗生素的使用率为 20.0% ~ 26.8%,注射使用率为 13.4% ~ 24.1%。

由于医疗体制等方面的原因,我国以“大处方”为代表的不合理用药非常严重,可以用便宜药的偏开高价药,可以用一种药的偏偏“联合用药”,可以用几天药的偏偏开十几天的药。据卫生部统计,2002 年全国综合医院的药品费用占门诊费用的 55.4%,占住院费用的 44.4%;另据世界银行的一份研究报告,在重庆市巫溪县和甘肃省岷县的调查发现,乡镇卫生院和村诊所的合理处方不到处方总数的 2%。又据世行的另一份报告,2003 年中国药品费用占全部卫生支出的 52%,而这一比例在大多数国家为 15% ~ 40%。

与“大处方”相连的一个表现是抗生素滥用和注射滥用。世界卫生组织的一项调查发现,住院患者中应用抗生素药物的约占 30%,抗生素药费占全部药品支出的 15% ~ 30%。中国某医院,2000 年住院患者中使用抗生素的占 80.2%,其中使用广谱抗生素或联合使用 2 种以上抗生素的占 58%,大大超过了国际平均水平。中国每年有 8 万人死于抗生素滥用。又根据卫生部医院管理协会的调查,北京地区 10 家三级甲等医院的注射剂使用率在 10% 左右,农村有些地方 30% ~ 50% 的处方中都含有注射剂,而欧洲国家这一比例只有 4%。据统计,一些抗生素的有效率已经从 20 年前的 90% 下降到 20% 以下。我国药物滥用情况非常严重。

遗憾的是,本文的研究没有获得“大处方”对国民健康损害的具体资料,但以“大处方”为代表的不合理用药对公众健康的损害是不言而喻的。推动合理用药,保证患者的药品使用安全,已成为政府和社会关注的重要问题。

三、药品不良反应问题——药品安全性的决定要素之三

药品通过对人体生理、病理过程的人为干预和调节,从而达到诊断、预防和治疗疾病的目的。由于人体生命运动的高度复杂性,对人体生命运动过程的干预和调节永远不可能达到人们对物理运动过程那样高的精密度和准确度。因此,这种人为干预和调节具有高度的风险性。人们专门设计出来用以调整人体生命运动过程的药品,就不可能完全遂心所愿。药品具有符合用药目的的有益作用,也必定具有一些不符合用药目的的有害反应,甚至尚未认识的严重有害作用。人们一直努力寻找着只具有符合用药目的的有益作用,不具有不符合用药目的的有害作用的药物。其实,这只是药品研究者的一个梦想。研究者避开了一些危险的有害作用,却可能在另外的地方遭遇危害性更大的有害作用。

药品对人体的作用极其复杂,一种药物具有多种作用;不同种族、民族、年龄、性别的人,对同一种药物可能产生不同的反应;即使同一个人,在不同的时间和不同的生理病理状态下,对同一种药物的反应也会有所不同。因此,在药物设计和治疗领域永远存在着不确定性。尽管医药科学技术的进步,可以在精细和准确性方面不断取得进步,昨日的模糊,现在已经变得清晰和准确,但与此同时,医药科学研究的触角又开辟了一片已知与未知交织的新领域,在这些新领域里创造出更大的模糊和不确定性。由于新药审批主要根据动物实验和有限的临床试验,试验时间短、病例少,许多发生率低、潜伏期长的不良反应在上市前的研究中难以发现。

中国古人已经认识到药品是一把双刃剑,既能防病治病,也能给人类带来伤害和灾难,故曰:药害胜如病害。明代医家王肯堂在其《伤寒证治准绳》自序中说得更为中肯:“夫有生必有死,万物之常也。然死不死于老而死于病者,万物皆然,而人为甚。故圣人悯之而医药兴,医药兴而天下之人,又不死于病而死于医药矣”。

清代医家凌奂所著《本草害利》认为,凡药有利必有害。若辨证不清,使用不当,每味药都会有害,并不是有毒药物才会有害。所以书中不仅标明有毒药物的毒性,而且在每味药项下论述其害。对于不明药性、用药错误所致的药害论述颇详。

中国古代建立起来的关于药品不良反应的认识,用来分析和解决中药不良反应问题,至今仍然具有不可替代的科学价值。但是,随着现代医药科学的兴起,人们对药品不良反应有了更为深刻的认识。近现代医药学把人体视为机器,进行了大胆的、史无前例的干预和调节。在技术手段上,不仅把天然物质提炼得更纯,而且能人工合成自然界不存在的物质用于人体,大大扩展了对人体生理病理过程干预和调节的深度和强度。科学主义思想主宰的近现代医药学,携人定胜天的乐观与自信,对人体进行着史无前例的医疗实践,创造了一个又一个生命奇迹。与此同时,药品不良反应也以惊世骇俗的方式爆发,给人类上了教训深刻的一课。

药品不良反应,是指合格药品在按照药品说明书正常使用情况下出现的与用药目的无关的有害反应,它严重影响患者的健康和生命安全,给人类造成了许多灾难,而且这种危害至今仍然严重存在着。

药品不良反应是悬在用药者头顶上的一把利剑,随时对药品使用者的生命和健康构成威胁。同时,药品不良反应又是可以被认识和控制的风险,通过适当的制度安排和全社会的共同参与,一些药品的不良反应危害可以得到一定程度的控制。但是,在一些药品不良反应得到一定程度控制的同时,新的药品不良反应还会不断出现,所以认识和控制药品不良反应的过程永远不会完结。

第三节 从药品不良反应监测到药物警戒

药品质量问题、不良反应问题以及不合理用药问题构成药品安全性的三个方面。这三个方面具有不同的特点,人们一直没有把它们放在一起统筹考虑。人们通常认为药品质量问题是个别生产厂商的过失或不法行为,控制与防范的关键是对药品生产环节进行全面的规范管理。不合理用药是个别医务人员的医疗技术水平问题,控制的关键是对医务人员进行教育和培训,提高医疗技术水平。进而认为这两种损害属于局部问题,不具有普遍性,而且问题的根源和形成因素各不相同,控制方法也大相径庭。所以,药品质量问题和不合理用药问题,虽然危害后果非常严重,但这两个问题始终是各个国家独立进行的研究和处理,国际合作的深度和广度远远不及药品不良反应问题。

一、药品不良反应灾难与世界范围药品不良反应监测制度的建立

药品不良反应是一个影响和威胁全世界药品使用者生命安全的最具普遍意义的问题,得到了世界各国药品监督管理部门的高度重视。在经历了一系列药品不良反应灾难之后,世界各国相继建立起药品不良反应监测制度。这一领域的国际交流与合作非常活跃,许多

后起国家是在国际社会的帮助与敦促下才相继建立起药品不良反应监测制度的。

20 世纪发生了一系列影响全球的药品不良反应事件,这些事件促使各国认真思考和解决药品不良反应问题。在这些灾难事件的推动下,世界各国相继建立并完善了药品不良反应监测制度(表 1-2)。

表 1-2 20 世纪重大药品不良反应事件一览表
(Table 1-2 Tragic ADRs Happened in 20th Century)

发生时间	药品	地区	出现的不良反应	受害人数或发生率
1900 ~ 1940 年	蛋白银	欧洲、美国	银质沉着症	死亡 100 人以上
1922 年	氨基比林	欧洲、美国	粒细胞缺乏症	欧洲死亡 200 多人, 美国 1981 人
1930 ~ 1960 年	醋酸铊	各国	铊中毒	患者用药后慢性中毒, 死亡万余人
1935 ~ 1937 年	二硝基酚	欧洲、美国	眼、骨髓损害	白内障失明占 1%,骨髓 抑制 177 人,死亡 19 人
1937 ~ 1938 年	磺胺酞剂	美国	肝肾损害	358 例肾功衰病人, 107 例死亡
1950 年	孕激素	美国	女婴生殖器男性化	受害人数 600 余人
1953 年	非那西丁	欧洲	肾脏损害、溶血	肾损害 2 000 余人, 死亡 500 余人
1954 ~ 1956 年	二碘二乙基锡	法国	中毒性脑炎	270 人中毒,110 人死亡
1955 ~ 1972 年	氯碘羟喹	日本	脊髓变形、失明,亚急性 脊髓视神经病 (SMON 症)	7 865 人发生 SMON 症, 死亡率 5%
1956 ~ 1962 年	沙利度胺 (反应停)	欧洲、澳大利 亚、日本、 拉美等国	海豹样畸形儿	1.2 余万无臂畸形儿
1959 ~ 1962 年	三苯乙醇 (曲帕拉醇)	美国	白内障,病人出现皮肤 干燥、阳痿、乳房增大	1 000 余人
1966 ~ 1972 年	己烯雌酚	美国	少女阴道癌	300 余人
1968 ~ 1979 年	普拉洛尔 (心得宁)	英国	眼-皮肤-黏膜 综合征	2 257 人有 ADR 症状

这些重大药品不良反应事件,促进了药品不良反应监测制度的建立和药品管理制度的完善。其中,反应停事件被称为药品不良反应监测史上的里程碑,该事件发生以后,世界各

国加大了药品安全监管的力度,相继建立了药品不良反应监测制度。

1962年,世界卫生大会责成WHO总干事负责研究控制药物灾难事件的有效措施,并在美国成立了ADR合作监测的国际组织。1963年,第16届世界卫生大会通过了WHO的63.16号决议,强调了ADR信息快速传递并尽早采取行动的必要性。1968年成立了WHO国际药品监测小规模研究项目(WHO pilot research project for international drug monitoring)。这一项目的目的,是为了建立一个可在国际上应用的系统,能够及时发现新的ADR。1971年,国际药品监测合作中心在瑞士日内瓦建立,1978年迁址瑞典乌普萨拉。

我国建国以来,也发生了一系列药品不良反应事件(表1-3)。这些药品不良事件的推动以及国际经验的借鉴,我国从20世纪80年代开始逐步建立起药品不良反应报告监测制度。

表1-3 中国重大药品不良反应一览表

(Table 1-3 ADRs Happend in China)

发生时间	药品	出现的不良反应	备注
20世纪60年代	甲喹酮(安眠酮) 双氢埃托菲	药物依赖性	受害者丧失劳动力
20世纪50~70年代	四环素类抗生素	四环素牙	
20世纪70~80年代	咪唑类驱虫药	迟发性脑炎	
20世纪60~90年代	氨基糖苷类抗生素 (庆大霉素、卡那霉素)	耳聋	氨基糖苷类耳聋者占药物性 耳聋者的80%以上
20世纪90年代	含马兜铃酸中毒	肾毒性	

药品不良反应监测体系的结构设计,影响药品不良反应监测体系的有效性。科学合理地设计药品不良反应监测体系的结构和工作关系,也是药品不良反应监测管理研究的一项重要内容。

二、从药品不良反应监测到药物警戒

世界主要发达国家在20世纪60年代陆续建立起药品不良反应报告监测制度,对经过上市前研究并批准上市的药品,继续监测其尚未发现的不良反应,以便及时采取暂停使用、修改说明书等管理措施,防止严重不良反应的扩大和重复发生。

法国建立药品不良反应监测制度比欧洲主要发达国家要迟10年左右的时间。20世纪70年代,法国提出一个新概念——药物警戒,开始着手建立具有法国特色的药物警戒体系。但药物警戒概念在法国最初问世时,法国人并没有对其明确定义,药物警戒只是取其字面含义:即对药物进行监视、守卫,时刻准备应对可能发生的危险。

从字面意义上看,药物警戒对药物可能发生的危险进行监视守卫,时刻准备应对。这种

危险可以是合格药品存在的不良反应危险,可以是假药劣药带来的危险,也可以是不合理用药造成的风险。这些风险都属于药物带来的危险,似乎药物警戒应当对其进行全面的警戒和应对。但从法国政府建立的药物警戒组织机构和相关制度来分析,这时法国提出的药物警戒,仍是一种药品不良反应监测体系。如果说这时期的药物警戒理论有所创新的话,主要体现在理论的科学表述方面,即药物警戒比较多地强调药品不良反应的发现、评价、理解和防范,而不仅仅是药品不良反应信息的监测。其实,这些工作在同时期建立起药品不良反应监测体系的其他国家中也有类似的理解和要求。因此,20世纪70年代乃至90年代以前,法国提出的药物警戒与药品不良反应监测管理几乎同义。这时期的法国药物警戒法令和实践都完全指向药品不良反应的报告和监测,与其他国家的药品不良反应报告监测制度并无本质的区别(图1-1)。

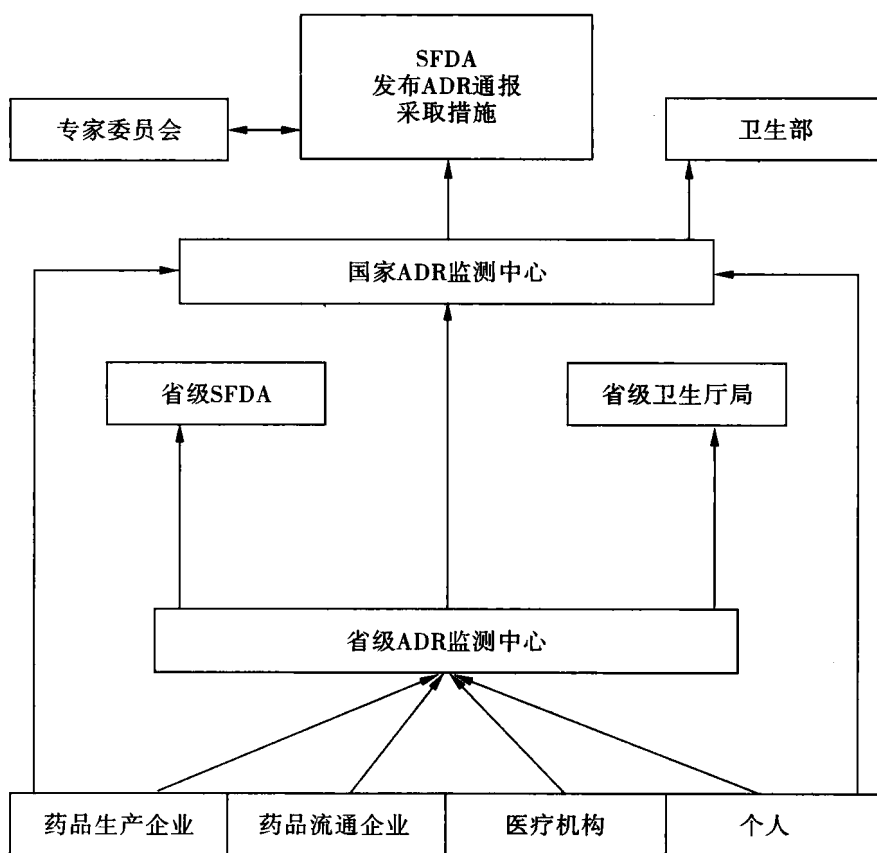


图 1-1 我国药品不良反应监测管理结构和工作关系示意图

(Figure 1-1: Framework and Working Relationship of ADR Monitoring in China)

20世纪90年代开始,经济全球化进一步发展,自由贸易、跨国界交流以及互联网药品交易开始出现,药品获取渠道更加便捷和多样化,并引出了一系列新的药品安全隐患。譬如:互联网上的非法药品销售,患者自我药疗范围的扩大,不安全的药物捐赠,伪劣药品的大量制造与销售,超出传统文化界限的传统药的扩大应用,传统药与其他药品合用情况的增