

临床用药 不良反应

主编 王启盛
张彦国
满清霞
石义英
刘乃清

LINCHUANGYONGYAOBULIANGFANYING

中医古籍出版社

临床用药不良反应

主 编

王启盛 张彦国

满清霞 石义英 刘乃清

中医古籍出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床用药不良反应/王启盛等编. - 北京: 中医古籍出版社, 2007. 7

ISBN 978 - 7 - 80174 - 529 - 3

I. 临… II. 王… III. 药物副作用 - 基本知识 IV. R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 082390 号

临床用药不良反应

主 编: 王启盛 等

责任编辑: 徐小鹏

封面设计: 陈 娟

出版发行: 中医古籍出版社

社 址: 北京东直门内南小街 16 号 (100700)

印 刷: 三河市三佳印刷装订有限公司

开 本: 850mm × 1168mm 1/32

印 张: 10.125

字 数: 260 千字

版 次: 2007 年 7 月第一版 2007 年 7 月第一次印刷

ISBN 978 - 7 - 80174 - 529 - 3

定 价: 16.00 元

编委会名单

主 编	王启盛 石义英	张彦国 刘乃清	满清霞
副主编	刘晓晗 赵继国 史秀芬 吕成之 袁令芹	孟繁富 鲁 侠 杨秀芝 王红珍	赵 岚 吴 慧 武慧敏 李维红
编 委	王启盛 石义英 孟繁富 鲁 侠 杨秀芝 王红珍 王光辉 李曼丽 王永茂 李秀霞 刘 聿慧	张彦国 刘乃清 赵 岚 吴 慧 武慧敏 李维红 周 侠 王晓兰 张 惠 庄福国	满清霞 刘晓晗 赵继国 史秀芬 吕成之 袁令芹 徐 辉 李尚玲 张 梅 马先军

前 言

药物不良反应一般是指在正常用法、用量的情况下出现的对人体有害的或意外的反应。但由用药不当所引起的反应，如用错药物及剂量、滥用药物、自杀性过量服药等不包括在内。世界卫生组织对药物不良反应的广义定义为：“为预防、诊断或治疗疾病，或为改善生理功能而服用适当剂量药物所引起的有害的、非预期的或治疗上不需要的反应”。

药物不良反应包括副作用、毒性反应、过敏反应、特异质反应和致畸作用。

1. 药物不良反应发生的原因：药物种类繁多，用药途径不同，体质又因人而异，因此，药物不良反应发生的原因也是复杂的。

(1) 药物方面的原因：

1) 药理作用：很多药物在应用一段时间后，由于其药理作用，可导致一些不良反应。例如，长期大量使用糖皮质激素能使毛细血管变性出血，以致皮肤、黏膜出现瘀点、瘀斑，同时出现类肾上腺皮质功能亢进症。

2) 药物的杂质：药物生产中可能混入微量高分子杂质，亦常渗入赋形剂等，如胶囊的染料常会引起固定性皮疹。青霉素过敏反应是因制品中含微量青霉素烯酸、青霉素噻唑酸及青霉素聚合物等物质引起的。

3) 药物的污染：由于生产或保管不当，使药物污染，常可引起严重反应。

4) 药物的剂量：用药量过大，可发生中毒反应，甚至死亡。

5) 剂型的影响: 同一药物剂型不同。由于制造工艺和用药方法的不同, 往往影响药物的吸收与血中药的浓度, 亦即生物利用度有所不同, 如不注意掌握, 即会引起不良反应。

6) 药物的质量问题: 同一组成的药物, 可因厂家不同, 制剂技术差别、杂质的除去率不同, 而影响其不良反应的发生率。如冠心病中的不纯物对氯苯酚则是发生皮炎的原因。氨苄青霉素中的蛋白质则是发生药疹的原因等。

(2) 机体方面的原因:

1) 种族差别: 在人类白色与有色人种之间对药的感受也有相当的差别。甲基多巴所诱发的溶血性贫血在不同种族间的发生率是不同的。如进行直接抗球蛋白试验时, 服用此药的高加索人则 15% 出现阳性, 而服用此药的印第安人和非洲人以及中国人都未发生阳性。解热消炎剂异丁苯酸在英国则多出现损伤, 而在日本则比较少见等。

2) 性别: 在药物性皮炎中, 男性发病者多于女性, 其比率约为 3:2。西咪替丁可引起男性乳房发育。保泰松和氯霉素导致的粒细胞缺乏症, 妇女比男性高 3 倍, 氯霉素引起的再生障碍性贫血则为 2 倍。据 Hurtwity 报告: 不良反应男性发生率占 7.3% (50/682), 女性则为 14.2% (68/478)。

3) 年龄: 老年人、少年、儿童对药物反应与成年人不同, 例如青霉素, 成年人的半衰期为 0.55 小时, 而老年人则为 1 小时, 老年人由于血浆蛋白浓度减少, 与药物结合能力也降低, 如苯妥英钠与血浆蛋白的结合率较 45 岁以下的人低 26%, 小儿对中枢抑制药、影响水盐代谢及酸碱平衡的药物均较敏感。一般地说, 乳幼儿较成人易发生不良反应的原因有: 药物代谢速度较成人慢, 肾排泄较差, 作用点上药物作用的感受性较高, 且易进入人脑内等。据统计, 不良反应发生率, 60 岁以下者为 6.3% (42/667), 而 60 岁以上者为 5.4% (76/493), 老年人使用洋地

黄及利血平等尤应注意。

4) 个体差异：不同个体对同一剂量的相同药物有不同反应，这是正常的“生物学差异”现象。例如，对水杨酸钠的不良反应就是个体差异。300 例男性病人用水杨酸钠治疗，约有 2/3 的病人在总量为 6.5 ~ 13.0g 时发生不良反应，但在总量仅为 3.25g 时，已有不少病人出现反应，也有个别病人在总量达 30.0g 左右时才出现反应，引起反应的剂量在不同个体中相差可达 10 倍。有时，个体差异也影响到药物作用的性质，例如巴比妥类药物在一般催眠剂量时，对大多数人可产生催眠作用，但对个别人不但不催眠甚至引起焦躁不安、不能入睡。吗啡也有类似情况，对个别人不表现抑制作用，而是兴奋作用。前述之过敏反应和特异质即是个体差异的表现。

5) 病理状态：病理状态能影响机体各种功能，因而也能影响药物作用。例如腹泻时，口服药的吸收差，作用小。肝肾功能减退时，可以显著延长或加强许多药物的作用，甚至引起中毒。

6) 血型：据报告，女性口服避孕药引起血栓症，A 型较 O 型者多。

7) 营养状态：饮食的不平衡亦可影响药物的作用，如异烟肼引起的神经损伤，当处于维生素 B₆ 缺乏状态时则较正常情况更严重。对缺乏烟酸饲养的动物，当用硫喷妥钠麻醉时，作用增强。

(3) 给药方法的影响：

1) 误用、滥用、医护药人员处方配伍不当，病人滥用药物等均可发生不良反应。

2) 用药途径：给药途径不同，关系到药的吸收、分布，也影响药物发挥作用的快慢强弱及持续时间，例如静脉直接进入血液循环，立即发生效应，较易发生不良反应，口服刺激性药物可引起恶心、呕吐等。

(4) 用药持续时间：长期用药易发生不良反应，甚至发生蓄积作用而中毒。

(5) 药物相互作用：联合用药不当，由于药物的相互作用，不良反应的发生率亦随之增高，据报告 5 种药并用的不良反应发生率为 4.2%，6~10 种为 7.4%，11~15 种为 24.2%，16~20 种为 40%，21 种以上达 45%。

(6) 减药或停药：减药或停药也可引起不良反应，例如治疗严重皮疹，停用糖皮质激素或减药过速时，会产生反跳现象。

2. 药物不良反应的发生机理：药物不良反应的发生机理是比较复杂的，归纳可分为甲型和乙型两大类，前者是由于药物的药理作用增强所致，其特点是可以预测，一般与药物剂量有关，其在人群中的发生率虽高，但死亡率低。后者是与正常药理作用完全无关的一种异常反应，通常很难预测，常规毒理学筛选不能发现。虽然其发生率较低，但死亡率较高。现分述如下：

(1) 甲型不良反应（量变型异常）的发生机理：

1) 药代动力学方面原因：

①药物的吸收：大多数药物口服后，主要在小肠被吸收，药物分子通过巨大的小肠黏膜表面和血液循环，弥散和穿透小肠细胞的脂蛋白膜而进入血液。非脂溶性药物的吸收不完全，个体差异大，如胍乙啶在治疗高血压时的剂量范围，可为 10~100 mg/d，因为它在小肠的吸收很不规则，可从 3%~27% 不等。虽说药物到达循环量与口服的剂量有关。但也受到许多因素的影响，如药物的制剂、药物的相互作用、胃肠道蠕动、胃肠道黏膜的吸收能力及首过消除（firstpasselimination）等。

②药物的分布：药物在循环中分布的量和范围取决于局部血液量和药物穿透细胞膜的难易。心排出量对药物分布和组织灌注速率也起决定作用。例如经肝代谢的利多卡因，主要受肝血流的影响，当心衰、出血或静脉滴注肾上腺素 target = _ blank > 去甲

肾上腺素时，由于肝血流量减少，利多卡因的消除率也降低。

③药物血浆蛋白的结合：循环中药物与血浆蛋白结合的多少，对药效有重要影响。药物如与血浆蛋白结合减少，则可增加游离的药物浓度，使药效增强，以致产生甲型不良反应。

④药物与组织结合：药物与组织结合是引起甲型不良反应的原因之一，例如氯喹对黑色素有高度亲和力，因此药物可高浓度蓄积在含黑色素的眼组织中，引起视网膜变性。

⑤肾脏排泄：婴儿、老人、低血容量性休克及肾脏病患者，由于肾小球滤过减少，主要经肾排泄的药物则易产生甲型不良反应，其中尤以地高辛、氨基苷类抗生素和多粘菌素的毒性大，须特别注意。

⑥药物的生物转化：药物主要在肝内分两阶段进行代谢。第一阶段主要氧化、还原或水解；第二阶段则在第一阶段基础上进行葡萄糖醛酸化、乙酰化及甲基化等。氧化作用主要在肝细胞内质网中经肝细胞微粒体氧化酶进行。许多药物如口服抗凝剂、酚噻嗪等都是经过氧化作用而代谢的。药物的氧化速率主要取决于基因遗传，个体之间有很大差异。例如每天给予苯妥英钠300mg，药物血浓度范围可为 $4\mu\text{g/ml} \sim 40\mu\text{g/ml}$ 。当血浆浓度超过 $20\mu\text{g/ml}$ 时，即可产生甲型不良反应。有些药物如巴比妥类、苯妥英钠、保泰松、强力霉素等能诱导另一些药物的氧化作用，从而使药物代谢加速。例如巴比妥类与抗凝剂合用，可使抗凝作用减弱甚至消失。另一些药物可抑制肝微粒体酶的氧化作用，因而可导致某些经肝氧化代谢的药物产生甲型不良反应。乙醇和儿茶酚胺类（如去甲肾上腺素、酪胺和苯乙胺等）经肝微粒体氧化，而单胺氧化酶抑制剂（如苯乙肼、异丙烟肼和苯环丙胺等）可抑制微粒体酶合成，使上述药物的氧化作用减弱，从而使在肝内由单胺氧化酶进行首次消除代谢的药物（如酪胺）蓄积而出现严重甲型不良反应。乙酰化是许多药物在体内灭活的重要代谢

途径（如磺胺类、异烟肼和胍苯哒嗪等）。乙酰化可表现为快型和慢型两种。快型乙酰化属常染色体显性遗传，慢性乙酰化者，可能体内缺乏乙酰化酶，因此消除乙酰化药物的速度比一般人缓慢，容易引起甲型不良反应。

2) 由于靶器官敏感性增强，许多甲型不良反应，系由于药代动力学机制所引起，但也有一些由于靶器官敏感性增强所致，少数则来自这两种原因的综合。神经递质、激素和某些维生素等，主要通过与其受体结合而发挥其药理作用。个体间的受体不但在数量上不同，而且受体的敏感性也可受其他药物的影响，例如乙诺酮本身并不具有抗凝作用，但当与抗凝药华法林合用时，则可加强后者的抗凝作用而出现甲型不良反应，主要是乙诺酮能增加华法林对肝脏受体部位的亲和力所致。

(2) 乙型药物不良反应的发生机理：

1) 药物的因素：包括药物有效成份的分解产物、添加剂、增溶剂、稳定剂、着色剂、赋形剂、化学合成中产生的杂质等，均可引起药物不良反应。如四环素贮存过程中的降解产物，即可引起范可尼氏综合征。

2) 病人的因素：由于病人本身原因而引起的乙型不良反应，主要与病人的特异性遗传素质有关。如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏、遗传性高铁血红蛋白症、血卟啉症、氯霉素诱发的再生障碍性贫血、恶性高热、周期性麻痹以及口服避孕药引起的胆汁郁积性黄疸等。因病人因素而引起的乙型不良反应也涉及到免疫学、致癌及致畸等方面。

①免疫学方面：大多数药物过敏性反应可归类为乙型不良反应。包括Ⅰ型（过敏性休克型）、Ⅱ型（溶细胞型或细胞毒型）、Ⅲ型（局部炎症或坏死反应）以及Ⅳ型（迟缓型细胞反应）。

②致癌作用：不少药物能诱发癌症。

3) 致畸作用：不少药物有致畸作用。反应停事件就是一起

严重的不良反应。

4) 致突变作用：如前述，有些化学物质可能为变异源。

药物相互作用

临床上联合用药，对病人可能有益，但也可能有害。因而应研究药物相互作用的机理及原则。药物相互作用主要分药物动力学相互作用和药效学相互作用。

1. 药物动力学的相互作用主要是指一种药物能使另一种药物的吸收、分布、代谢和排泄等环节发生变化，从而影响另一种药物的血浆浓度，进一步改变其作用强度。

(1) 相互作用对药物吸收的影响：

1) 胃肠道 pH 的改变，可影响药物的解离度和吸收率。例如，应用抗酸药后，提高了胃肠道的 pH，此时如果同服弱酸性的药物，由于弱酸性药物在碱性环境中解离部分增多，故吸收减少。

2) 改变胃排空或肠蠕动速度的药物能影响其他口服药的吸收。例如吗丁啉加速胃的排空，从而可使某些药物的吸收减少。

3) 有些药物同服时可互相结合而妨碍吸收。例如钙盐可与四环素类形成难吸收的络合物。

(2) 相互作用对药物分布的影响：主要表现在药物与血浆蛋白结合的竞争。药物经吸收进入血循环后，大部分药物以不同程度与血浆蛋白特别是白蛋白可逆性结合。结合型的药物无药理活性，只有游离型的药物分子才呈现药理作用。当药物合用时，它们可在蛋白结合部位发生竞争性相互置换现象，结果是与蛋白结合部位结合力较高的药物可将另一种结合力较低的药物从血浆蛋白结合部位上置换出来，使后一种药物的游离型增多，因而药理活性也增强。例如保泰松、乙酰水杨酸、苯妥英钠等都是强力置换剂，合用时可将双香豆素从蛋白结合部位置换出来，由于游离型增加而可能引起出血。两个药物可逆地与血浆蛋白的同一结

合点发生竞争性置换，是否能提高其中某药的游离型血药浓度而引起后果，取决于两个条件：①蛋白结合率大于 90%；②被置换出的药物的分布容积小于 0.15 L/kg。

2. 相互作用对药物代谢的影响：有些药物可诱导肝微粒体酶的活性增加（酶促作用），从而使许多其他药物或诱导剂本身的代谢大大加速，导致药效减弱。例如，苯巴比妥可导致双香豆素、皮质激素等药物作用减弱。反之，有些药物可抑制肝微粒体酶的活性（酶抑作用），从而使许多其他药物的代谢大大减慢，导致药效增强，并有可能引起中毒。例如：异烟肼、氯霉素、香豆素类均能抑制苯妥英钠的代谢，合并应用时，如不适当减小苯妥英钠的剂量，即可能引起中毒。

3. 相互作用对药物排泄的影响：在肾小球滤过上的相互作用无明显的临床意义。肾小管分泌是一主动转运过程，需要特殊的转动载体，即酸性药物载体和碱性药物载体。当两种酸性药物或碱性药物合用时，可相互竞争载体而出现竞争性抑制现象，从而使其中一药由肾小管分泌减少，影响从肾排泄。例如，双香豆素能降低氯磺丙脲的排泄，增高其血浓度而发生低血糖反应。表 37-4 所示是对肾小管分泌有相互作用的药物。

4. 药效学的相互作用：药物合用，一种药物改变了另一种药物的药理效应，但对血药浓度并无明显的影响，而主要是影响药物与受体作用的各种因素。具体可分为下述几种形式：

（1）与受体结合的竞争：例如阿托品拮抗 M 胆碱受体激动剂，普萘洛尔拮抗 β -肾上腺素受体激动剂，酚妥拉明拮抗 α -肾上腺素受体激动剂，纳络酮拮抗吗啡等。

（2）敏感化现象：一种药物可使组织或受体对另一种药物的敏感性增强，即为敏感化现象。例如排钾利尿药可使血钾减少，从而使心脏对强心苷敏感化，容易发生心律失常。应用利血平或胍乙啶后能导致肾上腺素受体发生类似去神经性超敏感现

象，从而使具有直接作用的拟肾上腺素药如去甲肾上腺素或肾上腺素的升压作用增强。

(3) 神经递质的影响：单胺氧化酶抑制剂（如优降宁等）与麻黄素、间羟胺等药物合用，可使去甲肾上腺素从贮存部位大量释放而引起血压升高，甚至高血压危象。单胺氧化酶抑制剂与三环类抗抑郁药、左旋多巴合用亦能引起高血压危象。

(4) 药理效应的协同：药理效应相同的两药合用时，它们的效应可以协同，如不减量使用，有可能中毒。如阿托品与氯丙嗪合用时，可引起胆碱能神经功能过度低下的中毒症状；氨基苷类抗生素与硫酸镁合用，可加强硫酸镁引起的呼吸麻痹；氨基苷类抗生素互相配伍，抗菌作用相加，但耳、肾毒性亦增加。

目 录

第一章	抗微生物药物不良反应	(1)
第二章	抗肿瘤药物不良反应	(28)
第三章	免疫调节剂不良反应	(60)
第四章	抗寄生虫药不良反应	(64)
第五章	中枢神经类药物的不良反应与相互作用	(75)
第六章	心血管系统用药不良反应	(134)
第七章	呼吸系统用药不良反应	(153)
第八章	消化系统用药不良反应	(161)
第九章	血液及造血系统用药不良反应	(168)
第十章	泌尿系统用药不良反应	(172)
第十一章	抗过敏用药不良反应	(183)
第十二章	激素及内分泌系统用药不良反应	(189)
第十三章	治疗代谢病药不良反应	(195)
第十四章	水电解质类, 血容量扩张和营养药不良反应	(210)
第十五章	维生素类药不良反应	(215)
第十六章	生物制品用药不良反应	(219)
第十七章	特殊解毒药不良反应	(226)
第十八章	诊断用药不良反应	(231)
第十九章	核医学科用药不良反应	(246)
第二十章	外科用药不良反应	(251)
第二十一章	麻醉科用药的不良反应与相互作用	(255)
第二十二章	妇产科用药的不良反应	(268)

第二十三章	眼科用药的不良反应	(273)
第二十四章	耳鼻喉科用药的不良反应	(283)
第二十五章	皮肤科用药的不良反应	(286)
第二十六章	口腔科用药的不良反应	(301)

第一章 抗微生物药物不良反应

研究表明,大多数抗生素的安全性良好,但仍有许多抗生素伴有多种不良反应,甚至是严重的致命性不良反应。因此,临床医师有必要更多地了解抗生素的不良反应,以便临床上能更安全地使用抗生素。

血液系统

1. 各类抗生素常可引发血液系统不良反应,而白细胞减少和血小板减少最为常见。 β 内酰胺类抗生素和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(TMP-SMZ)中的磺胺甲噁唑是导致白细胞减少或血小板减少的两种最常见的独立危险因素。全血细胞减少和贫血很少见。

2. 贫血 文献报道, β 内酰胺类抗生素可引发自身免疫性溶血性贫血;而TMP-SMZ则可伴发叶酸缺乏,进而导致巨幼红细胞贫血。抗生素引发药物热期间可伴有嗜酸细胞增多,但磷霉素引起嗜酸细胞增多时并不出现药物热。氯霉素引发不可逆性再生障碍性贫血较为罕见,但再生障碍性贫血是对氯霉素的一种特应性反应,可发生于口服、直肠给药、局部用药或肌注等非静脉给药中且与剂量无关。连续进行血常规测定,对于监测与剂量相关的、可逆性骨髓抑制是有意义的,但对预测或预防氯霉素诱发的再生障碍性贫血无效。

3. 免疫性血小板功能不全 某些抗生素可减少血小板计数,而另一些抗生素则可干预血小板功能。血小板凝集功能受损最常见于抗假单胞菌属的青霉素,且呈剂量相关性,大剂量羧苄西林

(一日 30g) 对血小板凝集的损害最大。而小剂量磺苄西林 (一日 18g) 和哌拉西林 (一日 18g) 对血小板凝集的影响极小。除磺苄西林外, 抗假单胞菌抗生素很少引发有临床症状或临床意义的出血并发症。

4. 临床性出血 文献指出, 许多抗生素尤其是 β 内酰胺类可通过干扰依赖维生素 K 的凝血因子的合成, 增加凝血酶原时间 (PT)。在喹诺酮类抗生素中, 曲伐沙星 (trovafloxacin) 可延长 PT, 而其他喹诺酮类药物则未见此不良反应。一项在重症监护病房内的研究显示, 头孢西丁最常伴发临床性出血, 但潜在的出血与疾病的严重性有关, 而与抗生素的任何特殊结构成分无关。目前主张, 对重症监护病房病人, 为最大限度地减少出血并发症, 可预防性地每周注射 1 次维生素 K。

过敏反应

1. 药物热 药物热是最常见的抗生素相关性过敏反应。美国住院病人中, 药物热患者不明原因发热的占 10%~15%。药物热可发生于任何抗生素, 但更常见于 β 内酰胺类和磺胺类; 也可发生于抗病毒药和抗真菌药。临床上大多数药物热是由非抗生素所致, 尤其常见于利尿剂、通便剂、抗癫痫药、抗心律失常药、镇静或镇痛及降压药等。如果临床上已排除了非抗生素类药物所致的药物热, 则就应怀疑与抗生素有关的可能性。

药物热常伴有嗜酸细胞增多。一般体温大于或等于 39℃ (39~41℃)。同时, 可伴有短暂性血清转氨酶升高。若停用某种药物或抗生素后体温下降, 则可确诊为药物热。一般情况下, 停用可疑药物后 72 小时内, 药物热病人的体温可降到接近正常。

2. 皮疹 引发药物热的任何药物都可诱发皮疹, 但 β 内酰胺类和 TMP-SMZ 更常见。药源性皮疹是一种药物过敏反应的皮肤表现。在怀疑为抗生素药疹之前, 应当排除非抗生素药物原