

Drugs Security Application

临床治疗药物安全应用丛书



血液病治疗

药物的安全应用

主编 李德爱 李雪松 张晓坚



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

临床治疗药物安全应用丛书

血液病治疗

药物的安全应用

主 编 李德爱 李雪松 张晓坚

副主编 胡幼红 陈 瑶 杨 昆 袁成录 邹 顺 殷家福
宋沧桑 任晓明 李浩飞 任艳丽

编 者 (以姓氏笔画为序)

马燕琳	王 玲	王 瑞	王从容	王冬梅	王仲书	王清理
邓杨林	卢乙众	史筱倩	代 萍	司可意	吕宏宇	朱庆纪
任艳丽	任晓明	刘孟兴	祁华祺	许庭郁	李 纳	李 意
李兴德	李浩飞	李雪松	李德爱	杨 昆	杨柱梅	杨总勇
吴 晖	吴承军	邹 顺	汪汉民	宋沧桑	张希远	张建萍
张晓坚	张聪聪	陈 瑶	胡幼红	胡明勋	秦 芳	班立丽
袁成录	桂 委	殷家福	彭诗荣	曾 红	游丽娜	蔡明志
缪继东						

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

血液病治疗药物的安全应用/李德爱, 李雪松,
张晓坚主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-20371-5

I. ①血… II. ①李… ②李… ③张… III. ①血液病
—用药法 IV. ①R973

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 042229 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

血液病治疗药物的安全应用

主 编: 李德爱 李雪松 张晓坚

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 33

字 数: 848 千字

版 次: 2015 年 5 月第 1 版 2015 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20371-5/R · 20372

定 价: 88.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

在医学中血液病学是发展迅速的专业，近百年来，通过基础研究的技术和方法，对血液病领域的有关生理学和血液病的发病机制有了深入的研究和了解，增进了对血液病的认识。近几十年来，血液恶性肿瘤和白血病等血液病严重危害了人类的身体健康，由血液病导致死亡的人数也呈逐年上升的趋势，所以对血液病的预防和治疗工作比任何时候都显得更加重要和紧迫。虽然在血液病的诊治方面，涌现出了一些新技术、新方法、新思路，但药物治疗仍发挥着不可替代的作用。同时，由于血液病治疗药物存在固有毒性及不良反应，为临床安全、有效、合理用药带来一定的困难。为了更好地为血液病患者安全、有效、经济用药，减少血液病患者痛苦，提高生活质量，延年益寿，不断提高临床医生、临床药师对血液疾病的诊断、治疗和预防技术水平，为满足广大医、药、护等医务人员正确处理治疗中的药物各种不良反应及安全用药的需求，受人民卫生出版社的委托，我们组织了有丰富实践工作经验、长期从事医疗及教学的临床专家和临床药学专家编写了《血液病治疗药物的安全应用》一书。

本书理论与实践相结合，防治相结合，以临床工作经验为基础，以安全、有效用药为主，紧密结合临床病症，论述了用药的相关知识和理论，包括疾病的临床特征、诊断、治疗原则与策略；单药应用、联合方案的安全应用、不良反应预防及对应处理、注意事项及药物的相互作用等。

全书共 15 章，重点介绍药物的安全应用等方面的内容。本书力求做到新颖实用，通俗易懂，保持科学性、先进性、实用性、创新性。适于各级医务工作者参考和阅读，也适用于大、中、专医药院校学生参考和使用。

本书药物的剂量及用法用量，仅供参考。使用中应根据临床症状和实际情况及药物说明书对症用药。

本书在编写过程中参考了很多国内外文献和书稿，在此对原作者表示衷心感谢！

限于编者学识及专业水平，不当之处敬请广大读者批评指正。

李德爱

2015 年 4 月

目 录

第一章 总论	1
第一节 安全用药的重要性及血液病治疗药物的安全应用	1
第二节 安全用药的有效性	3
第三节 对症用药与安全用药	5
第四节 药物不良反应与安全用药	6
第五节 循证医学、循证药学与安全用药	10
第二章 特殊人群治疗药物的安全应用	15
第一节 老年人的安全用药	15
第二节 儿童的安全用药	20
第三节 妊娠期妇女的安全用药	25
第四节 哺乳期妇女的安全用药	29
第五节 肝、肾功能不全患者的安全用药	32
第三章 血液病的基础理论	40
第一节 血细胞的发生	40
第二节 造血器官的结构与功能	42
第三节 造血及其调控	44
第四节 造血细胞因子	44
第五节 血液遗传学	46
第六节 血液免疫学	50
第七节 血液分子生物学	55
第四章 血液病的临床治疗进展	59
第一节 概述	59
第二节 血液病的肠内、肠外营养支持	61
第三节 细胞因子的临床应用	63
第四节 造血干细胞移植	65
第五节 粒细胞缺乏的抗感染治疗	75
第五章 红细胞疾病治疗药物的安全应用	79
第一节 概述	79
第二节 缺铁性贫血	79
第三节 铁粒幼细胞贫血	83

第四节 血色病	87
第五节 巨幼细胞贫血	90
第六节 再生障碍性贫血	93
第七节 常用药物的安全应用	98
第六章 自身免疫性溶血性贫血治疗药物的安全应用	123
第一节 概述	123
第二节 温抗体型自身免疫性溶血性贫血	123
第三节 冷凝集素综合征	126
第四节 阵发性冷性血红蛋白尿	127
第五节 药源性免疫性溶血性贫血	129
第六节 阵发性睡眠性血红蛋白尿	130
第七节 常用药物的安全应用	132
第七章 白细胞疾病治疗药物的安全应用	142
第一节 概述	142
第二节 白细胞减少症	142
第三节 粒细胞缺乏症	145
第四节 少见的粒细胞减少症	146
第五节 中性粒细胞增多症	147
第六节 嗜酸性粒细胞增多症	149
第七节 嗜碱性粒细胞增多症	151
第八节 传染性单核细胞增多症	152
第九节 传染性淋巴细胞增多症	154
第十节 类白血病反应	156
第十一节 血细胞综合征	158
第十二节 常用药物的安全应用	160
第八章 白血病治疗药物的安全应用	169
第一节 概述	169
第二节 成人急性淋巴细胞白血病	169
第三节 儿童急性淋巴细胞白血病	174
第四节 慢性淋巴细胞白血病	180
第五节 慢性中性粒细胞白血病	185
第六节 低增生性白血病	187
第七节 急性髓系白血病（急性未分化型和微分化型白血病）	189
第八节 大颗粒淋巴细胞白血病	196
第九节 肥大细胞白血病	198
第十节 急性混合细胞白血病	200
第十一节 毛细胞白血病	202
第十二节 急性嗜碱性粒细胞白血病	204
第十三节 嗜酸性粒细胞白血病	205

第十四节	中枢神经系统白血病	209
第十五节	类白血病反应	213
第十六节	治疗药物的安全应用	215
第九章	浆细胞相关肿瘤性疾病治疗药物的安全应用	250
第一节	概述	250
第二节	多发性骨髓瘤	250
第三节	重链病	253
第四节	原发性与继发性单克隆免疫球蛋白血症	255
第五节	浆细胞肿瘤	256
第六节	恶性组织细胞病	258
第七节	淀粉样变性	259
第八节	常用药物的安全应用	263
第十章	血液系统肿瘤化疗常见并发症治疗药物的安全应用	288
第一节	概述	288
第二节	粒细胞缺乏与感染	288
第三节	出血	291
第四节	贫血	293
第五节	白血病的常见并发症	296
第六节	肿瘤溶解综合征	297
第七节	常用药物的安全应用	301
第十一章	其他淋巴结病	339
第一节	概述	339
第二节	恶性淋巴瘤	339
第三节	常用药物的安全应用	348
第十二章	骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤治疗药物的安全应用	362
第一节	概述	362
第二节	骨髓增生异常综合征	362
第三节	真性红细胞增多症	364
第四节	原发性血小板增多症	365
第五节	原发性骨髓纤维化	369
第六节	常用药物的安全应用	373
第十三章	血小板减少治疗药物的安全应用	395
第一节	概述	395
第二节	药物性血小板减少性紫癜	395
第三节	肝素相关的血小板减少性紫癜	398
第四节	新生儿同种免疫性血小板减少性紫癜 (NAT)	401
第五节	输血后紫癜	404
第六节	人类免疫缺陷病毒引起的血小板减少性紫癜	406

第七节	周期性血小板减少症	407
第八节	先天性及遗传性血小板减少症	408
第九节	获得性纯巨核细胞再生障碍性血小板减少性紫癜	410
第十节	妊娠期血小板减少性紫癜	413
第十一节	感染性血小板减少性紫癜	417
第十二节	大量输血引起的血小板减少性紫癜	418
第十三节	常用药物的安全应用	419
第十四章	止血与血栓治疗药物的安全应用	445
第一节	概述	445
第二节	免疫性血小板减少症	445
第三节	过敏性紫癜	449
第四节	血栓性血小板减少性紫癜	452
第五节	血友病	456
第六节	血管性血友病	460
第七节	弥散性血管内凝血	463
第八节	易栓症	467
第九节	血栓性疾病及抗凝治疗	472
第十节	常用药物的安全应用	478
第十五章	造血干细胞移植药物的安全应用	500
第一节	概述	500
第二节	造血干细胞移植回顾	500
第三节	造血干细胞移植在非恶性肿瘤的应用	501
第四节	自体造血干细胞移植治疗恶性血液病	502
第五节	同种异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病	503
第六节	脐带血造血干细胞移植治疗恶性血液病	505
第七节	造血干细胞的动员、采集及保存	506
第八节	造血干细胞移植相关并发症处理	508
第九节	常用药物的安全应用	511
中文药名索引		515
英文药名索引		518

第一节 安全用药的重要性及血液病治疗药物的安全应用

近几十年来,基础研究的技术和方法有了长足的发展,对血液学领域的有关生理学和血液病的发病机制有了更深入的研究和了解,增进了人类对血液系统疾病的认识,使医药工作者改进了血液病的诊断和治疗,提高了诊断水平和治疗水平。血液病与许多其他系统疾病密切相关,血栓病的发病原因和诊治涉及血液、神经、心血管等多科;肝病、肾病、某些职业病、感染包括艾滋病可以影响血细胞及造血等等。诸如此类,血液病与多学科相互延伸交叉,需要多学科之间的共同合作研究。说明血液病学的一些重大突破和创新是对整个医学都有深远的意义和推动作用。而药物是防治疾病的重要物质,在人类与疾病的抗争中,绝大部分是通过药物治疗进行的。但药物也是一把双刃剑,用好对机体有益,使用不当可能会带来严重后果,甚至危及生命。这就要求在临床治疗疾病应用药物时,注重药物的安全应用,实现药物发挥最大治疗作用的同时,产生最小的不良反应,即达到最佳的利弊比。努力做到合理使用、对症治疗,减轻患者的痛苦,注意药物掩盖病情、延误诊断的情形,避免滥用、乱用和误用。基于此应遵循:

1. 预防性药物少用或不用 以疾病预防为主是我国既定的卫生方针,但它主要通过提高环保意识,改善卫生环境,消灭传染源,切断传染病的传播途径,来解除传染病对人类的威胁。

2. 个体化用药 药物的疗效不但受患者生理功能和病理状态改变的影响,而且还受药物在具体患者体内代谢过程的影响。如控制高血压的药物种类很多,但各有所长。因此,应根据患者的病情和症状选择最适合的药物。同时,也要考虑患者消除药物器官的功能,如肾功能差的患者应该选用主要通过肝消除的药物,或根据患者的肌酐清除率调整药物的剂量。

3. 合理选用药物制剂 注意药物剂型的生物利用度。各种药物剂型有其使用范围,如糖浆剂味甜可供小儿应用。一般来讲,片剂在胃内需崩解后才吸收,有些药物在酸性条件下不稳定,常被做成耐胃酸的肠溶剂;肠溶片不宜切开,也不宜咬碎服用。有些 $t_{1/2}$ 短的药物被制成缓释或控释制剂,在体内缓慢释放,使血药浓度平稳,减少给药次数。但如果破坏了药物制剂的完整性,1日的药量就会被很快释放出来,有可能引起危险。

4. 避免长期应用药物 少数患者由于某种生理物质缺乏,需用少量药物作必要的长期替代治疗。虽然替代药物毒性一般较小,长期用药的危险性也不可低估。如用雌激素来预防绝经期的心血管病和骨质疏松及提高生命质量有明确的疗效,但无疑可增加肿瘤的发生率,

应权衡利弊使用。有些脂溶性高、 $t_{1/2}$ 长的药物长期应用能在体内累积到很高水平，从而引起慢性中毒，一旦出现常难以恢复，故应尽量避免无目的的长期用药，即使是那些毒性低、一般认为是安全的药物。

保证患者的用药安全、有效是药物治疗的前提，但“安全性”（safety）是相对的：对某些非致死性疾病或妊娠期妇女的药物治疗，安全性要求很高，哪怕很轻微的不良反应或发生率很低的不良反应也是难以接受的；但对肿瘤等一些致死性疾病或可能导致其他严重后果疾病的药物治疗，安全性要求可以适当降低，挽救生命比减少一些不良反应可能更有价值。全面了解药物治疗产生安全性问题的原因有助于我们更好地保证药物治疗的安全性。

1. 药物本身固有的生物学特性 药物具有两重性，在产生作用的同时，也可能产生不良反应。药物的不良反应，对药物的适用群体而言是不可避免的，但其发生概率对不同群体是各不相同的；而对用药个体而言，具体的某一不良反应是否发生及其严重程度，是药物的特性与个体反应性之间相互作用的结果，它可以发生，也可以不发生，可以是轻微的，也可以是严重的。药物固有的安全性问题应该在药物的研发阶段实行严格把关，避免对机体可能产生严重不良反应的药物上市。对已上市的药物要加强不良反应监测。

2. 药物制剂中不符合标准的有毒有害物质超标准或有效成分含量过高 一个合格的药品应杜绝此类安全性问题。应通过严格执行药品生产质量管理规范（good manufacturing practice, GMP），对药品生产、流通、储存及使用过程严格把关，避免这类安全性问题的发生。

3. 药物的不合理使用 合理用药涉及很多内容，主要包括与药物相关的内容，如药物的选择、药物的剂量、应用方法、联合用药等；如药物使用的剂量过高，疗程过长，突然停药，未按照要求用药，药物在长期使用过程中未能按要求及时监测重要脏器功能等，都属于药物不合理使用的范畴。年老体弱多病者，同时使用多种药物或由多名医师诊治，交叉使用多种同类药物，都可能导致不良药物相互作用的产生，也是不合理用药的表现。

根据世界卫生组织（WHO）的统计资料，全球死亡患者中有 1/3 并不是死于疾病自然发展过程，而是死于不合理用药。由于药物滥用、乱用、误用，同时服用多种药物情况的普遍存在，导致了大量药源性疾病的发生，轻则使用药者痛苦增加，重则使人致残，甚至死亡，同时也增加了医疗费用，造成个人和社会的经济损失。因此安全用药是全社会普遍关注的热点问题，在临床药物治疗过程中，应注意患者的病史、用药史、个体差异、药物相互作用等因素，使药物对患者的损害降至最低程度。

血液病与许多其他系统的疾病密切相关，如血栓病的发病原因和诊治涉及血液、神经、心血管等多科；肝病、肾病、某些职业病、不少药物、一些感染包括艾滋病可以影响血细胞及造血；妊娠可发生贫血或血小板减少，分娩可合并弥散性血管内凝血。因而，血液病学与多学科相互延伸交叉，需要多学科之间共同合作研究。自 20 世纪以来，血液病的治疗有了日新月异的发展，也在多方面影响着整个医学的进步。观察食物对贫血的影响，成功地治疗恶性贫血，可视为从经验医学走向现代实验医学并取得实效的卓越范例；叶酸拮抗药治疗白血病获得成功，开创了药物治疗恶性肿瘤的先河；镰状细胞贫血从发现形态学特征到血红蛋白电泳异常，直至异常血红蛋白分子结构的鉴定，在医学上确定了第一个分子病；血型的发现使输血得以广泛应用；人血细胞抗原的发现使器官移植获得成功等等。对造血功能及其调控、诸多细胞因子和化学因子的作用、造血微环境等的研究，充实了对造血功能的认识，加深了对一些疾病发病机制的了解，增进和改善了治疗。因此，深刻理解血液病药物治疗的基

本理论、基本知识,熟练掌握各类血液系统药物的临床应用特点与治疗效果,选择正确治疗方案,对提高医疗质量和降低病死率及增加生活质量、延长寿命都至关重要。

随着医药科学的发展,对血液病发病机制和病理生理的不断研究了解,血液病的药物在种类、更新方法及改变新适应证方面以前所未有的创新速度蓬勃发展。它包括各种药物、电解质、液体、抗毒血清、血液或血液成分及各种血浆代用品。然而,治疗血液系统疾病的药物种类繁多,血液疾病患者常合并存在多种并发症和血液病危险因素,在临床治疗方面常需要联合多种药物应用,药物不良反应的发生概率,以及每日药费也随之提高。在体内,药物之间的相互作用越来越得到广大临床医师和临床药师的重视。因此在选药时应尽量采用在大规模临床试验中得到证实的有效药物,尽量选用已经得到循证医学证实有效、安全的药物、且尽量减少用药数量,尽力做到用口服不用注射,用老药不用新药,用价格低廉的不用贵药,尽可能降低治疗费用,尽力做到用有限的药费让患者得到安全、有效、经济的治疗。

很多血液系统疾病大多是常见病、多发病,不少患者有两种以上的疾病或危险因素,例如高血压、血液病综合征等常同时存在,老年人中尤为多见,在疾病晚期常常并发慢性心力衰竭、胃溃疡出血、肺功能不全等并发症。因此,在临床选择治疗药物过程中,应该考虑优先选用兼顾并发症治疗的药物,起到联合用药的治疗作用。但在某些方面也要注意某些制剂虽然对一种疾病具有很好的疗效,然而对另一种合并存在的疾病却有不利作用。

另外,很多血液系统疾病是慢性病、多发病,需要接受终身的药物治疗。因此,在选用药物治疗时,一方面应向患者强调治疗的终身性,另一方面应注意其长期使用的疗效、安全性以及患者在经济上的可接受性。

在进行药物治疗的同时,还应重视非药物治疗的作用,非药物治疗在很多血液病或危险因素的预防和治疗中是药物治疗的基础,应贯穿临床治疗的全程。很多血液系统疾病在疾病的早期或在轻症患者,并不一定需要给予药物治疗,而是采取一些非药物的治疗方法,经过一定时间的观察,如果疾病不能得到控制,则应该采取药物治疗。成功的非药物治疗措施不仅可以提高药物治疗的疗效,减少用药剂量,甚至可以获得药物治疗难以达到的效果。例如血液病患者,注意饮食、养成良好的生活习惯,减少环境污染,增加阳光普照和新鲜空气流动、注意休息、加强体育锻炼、戒烟、减少酗酒、弛缓情绪等非药物治疗措施不仅本身可以使症状有不同程度的缓解,并且在一定程度上可以提高血液病治疗药物的疗效,减少用药剂量。监测症状变化的非药物治疗措施,不仅有助于缓解症状,而且对于维持已经获得的药物治疗效果,具有十分重要的意义。

第二节 安全用药的有效性

药物的药效学特征是药物治疗有效性(efficacy)的基础,是研究药物对机体作用、作用原理、量效关系和有关影响因素的科学,也是临床药物安全应用的主要理论根据。药物的作用是通过影响机体的生理生化过程表现出来的,正因为药物通过人体起作用,所以要实现理想的药物治疗效果,必须综合考虑药物和患者两种因素,当药物对患者的实际获益大于药物给患者带来的不适或损害的情况下,才考虑应用药物,药物治疗的有效性才有实际意义和价值。因此,临床医师和临床药师须在权衡利弊的基础上使用药物,达到治疗目的,同时减少药物对人体的损害。要达到理想的药物治疗效果,选择合适药物,要综合考虑以下因素:

一、药物方面

药物的生物学特性、理化性质、用量、剂型、给药途径、药物间的相互作用等因素均会影响药物治疗的有效性。

1. 剂型 不同剂型的药物，其吸收量或吸收速率不同，从而影响药物作用的快慢和强弱，影响药物的有效性。

2. 给药途径 给药途径对药物的有效性会产生明显影响。不同的给药途径可以影响药物吸收的量和速度，从而影响药物安全应用的有效性。不同的给药途径有时还会产生不同的药效作用，如硫酸镁口服产生导泻和利胆作用，而注射给药却产生镇静和降压作用。

3. 药物相互作用 临床上常需两种或两种以上药物联合应用，目的是增强疗效，减少不良反应。但多种药物联用可产生药物之间或机体与药物之间的相互作用，导致药物在吸收、分布、生物转化、排泄及作用效应等各方面相互干扰，从而改变药物的效应和毒性，影响药物的有效性。如药物竞争受体结合部位、药物竞争与血浆蛋白的结合以及在肾小管排泄过程中竞争分泌通道等。

4. 给药时间 用药时间的合理安排和用药剂量的确定具有同等重要的地位。为提高有效性和降低毒副作用，不同药物应有各自不同的给药时间，按药物作用的昼夜节律性设计给药应是最佳方案，称为时辰药效学。

二、机体方面

1. 生理状态 包括年龄、性别、体重、营养状态、精神状态、遗传因素等。

2. 病理状态 疾病可影响机体对药物的敏感性，也可改变药物的体内过程，从而影响药物的有效性。其中包括肝脏功能、胃肠功能、免疫功能、神经与精神状态等。

3. 饮食 ①促进吸收：如高脂饮食可促进脂溶性维生素 A、维生素 D、维生素 E 等吸收，增加疗效，故维生素 A、维生素 D、维生素 E 宜餐后服用；②降低疗效：如服铁剂时不能与茶、高脂饮食和含钙、磷多的食物同服，因后者可影响铁剂的吸收，降低疗效；③改变尿液 pH：如鱼、肉、蛋等酸性食物含有 Cl^- 、 S^{2+} 、 P^{3+} ，在体内代谢产生很多酸性物质；而牛奶、蔬菜、豆制品、水果等属碱性食物，含有丰富的 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等，在体内代谢形成碳酸氢盐，它们排出时会影响尿液的 pH，从而使一些药效发生变化，如氨苄西林、呋喃妥因在酸性尿液中杀菌力强，因此用于治疗泌尿系统感染时宜多进荤食，使尿液偏酸性，增强抗菌作用。

4. 耐受性、习惯性与依赖性 ①耐受性：患者在连续用药后出现药效逐渐降低，需加大剂量才能达到原有药效的现象，称为耐受性。若在短期内连续用药即产生上述现象，称为快速耐受。②习惯性：有些药物在连续用药后，可使患者产生精神依赖，称为习惯性。通常在停药后可出现主观不适和有继续用药的强烈愿望，如饮酒和吸烟等，都易产生习惯性。③依赖性：长期或反复使用某些药物如吗啡、哌替啶等，可产生躯体依赖，突然停药后会出现戒断现象，称为依赖性。

5. 心理因素 心理因素与健康 and 疾病的关系日益引起人们的重视。因此在应用药物治疗时，必须了解心理因素与药物作用的关系，以获取药物最大有效性。心理因素在一定程度上可影响药物的效应，其中以患者的情绪、对药物信赖程度及医护人员的语言、暗示作用等因素最为显著。

三、药物治疗的依从性

药物治疗的依从性 (compliance with medications) 是指患者遵从医嘱或治疗建议的程度, 包括遵守医疗约定, 采纳健康促进行为的忠告, 如进行全面的体检, 避免疾病发展的危险因素等。患者对医师提出的治疗方案是否依从, 对药物治疗有效性有很大的影响。不依从的后果是多方面的, 包括机体对药物作用缺乏应有的反应, 疾病进一步发展, 导致急诊和住院治疗机会增加, 甚至死亡的危险性增加。对治疗方案不依从的主要原因有以下几点: ①医患沟通不够, 患者对治疗方案不理解、不信任, 特别是有些药物, 需要应用一段时间才能初见成效, 需要给患者交代清楚; ②治疗方案烦琐, 需要患者大幅度地改变生活方式, 患者难以坚持执行; ③经历不愉快的药物不良反应; ④儿童、老年人和文化程度低的患者因理解能力差或记忆力下降, 有可能错服药物; ⑤较高的药物费用和诊治检查费用可导致患者不复诊, 减少剂量或不能坚持治疗。

第三节 对症用药与安全用药

要取得好的疗效及避免不良反应, 首先要选择“最佳药物”。所谓“最佳”是指: ①药物的药理作用能针对疾病的病因及病理生理改变; ②不良反应较少或可以矫正。而要做到最佳的药物选择, 必须具备三个条件: 一是要辨证地推断疾病的病因及病理生理变化; 二是要掌握药物的药理作用; 三是要熟悉药物的药代动力学及药效动力学。

做到对症下药, 有针对性地选用药物, 必须掌握药物的适应证。药物的适应证指该药物适用于某种疾病症状 (或症候) 的范围。如消化性溃疡 (十二指肠溃疡、胃溃疡等) 是法莫替丁的适应证, 风热外感是清凉解表药的适应证。由国家食品药品监督管理局批准, 记载于药品说明书的适应证为法定适应证。说明书规定的适应证是判断药品选用是否正确的主要根据之一。反之, 某些疾病或体征在使用特定药物后引起严重不良后果, 视为该药的禁忌证。如有青霉素过敏史的患者, 应用青霉素药物就是禁忌证。

在药物治疗过程中, 除了根据病情权衡利弊选择适当的药物品种外, 要确定适当的剂量、疗程与给药方案, 才能使药物的作用发挥适当, 使失去平衡的机能恰好恢复正常或去除病原体, 达到治疗疾病的目的。做到用药安全、有效。

一、安全用药选择原则

1. 安全性 用药必须对人安全, 但大多数药物均有一定的不良反应, 致使临床用药时不得不放弃某些疗效虽好但不良反应较多或较重的药物, 选用疗效较弱但不良反应较少的药物。

2. 有效性 用药选择时, 首先应了解该药物对该疾病的疗效如何, 在治疗一种疾病的数种药物中选择疗效最佳的药物。

3. 经济性与适应性 用药选择时应考虑经济性和适应性, 如治疗躯体性中度疼痛时, 选用阿司匹林而不必选用可待因或安那度尔等, 能口服的药物就不选用注射。

二、安全用药注意事项

1. 要有明确的指征 如遇到发热时不能轻易使用解热药, 只有下列指征时才可适当选

用,如:①发热过高危及生命,特别是小儿高热;②温度虽然不太高,但常伴有明显头痛、失眠,妨碍患者休息或疾病恢复时;③某些未能控制的长期发热等。

2. 要有目的地联合用药 在临床上为了避免药物间的相互作用,尽量用最少的药物达到最大的治疗目的。但在一些情况下,需采用联合用药。如治疗中、重度高血压需两种或两种以上抗高血压药联用(利尿药+钙拮抗药、利尿药+钙拮抗药+血管紧张素转化酶抑制药),以加强降压效果并减少不良反应。

3. 制订切实可行的用药方案 在治疗疾病时,应将时间药理学及时间生物学的原则应用到临床,综合考虑时间因素,制订更合理的给药方案。例如:各类抗心绞痛药物有昼夜节律性差异。有试验证明,硝酸甘油在清晨6:00给药可预防患者运动性心绞痛发作及心电图异常,在下午15:00给药效果较差; β 受体阻断药可有效降低白昼的血压和心率,但对患者后半夜及凌晨血压迅速上升、心率加快等症作用不佳,而这又是患者容易发生脑卒中、栓塞最危险的时间,故 β 受体阻断药对防止脑卒中、栓塞作用并不理想。

4. 应用新药须慎重 预先应熟悉药效学和药动学知识,价格高的药物不一定对各种疾病都有较好疗效。实践证明,很多老药或价格低的药物,只要合理对症,不仅疗效好,而且避免造成不必要的浪费。

第四节 药物不良反应与安全用药

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指药物在治疗剂量时引起的与防治目的无关的作用。我国《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品不良反应定义为:合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。

药物不良反应须注意与以下情况相区别:①药物的滥用(吸毒);②超量滥用;③伪劣药品;④差错事故(未按规定方法用药)。

在药物使用过程中,如预防、诊断或治疗中,通过各种途径进入人体后诱发的生理生化过程紊乱、结构变化等异常反应或疾病,是药物不良反应的后果,称为药源性疾病(drug induced diseases)。当药物引起的不良反应持续时间较长或者发生的程度比较严重,造成某种疾病状态或确诊器官发生持续的功能性、器质性损害而出现一系列临床症状和体征,然而,与药物不良反应不同的是,引起药源性疾病并不限于正常的用法与用量,它还包括过量和误用药物所造成的损害。

药物不良事件(adverse drug event, ADE)是指药物治疗期间所发生的任何不利的医疗事件,该事件并非一定与该药有因果关系。这一概念在药物,特别是新药的安全性评价中具有实际意义。因为在很多情况下,不良事件与用药在时间上相关联,但因果关系并不能马上确立。为了最大限度地降低人群的用药风险,本着“可疑即报”的原则,对有重要意义的药物不良事件也要进行监测,并进一步明确与药物的因果关系。

一、药物治疗中常见的不良反应

临床常见的不良反应主要包括以下几方面:

1. 毒性反应 是指药物引起对机体有明显损害的反应。其原因多属用药剂量过大、疗程过长或个体对某药物敏感性过高。毒性反应主要包括:

(1) 胃肠道反应:有些药物口服后可引起恶心、呕吐、食欲缺乏,甚至诱发胃溃疡、出

血等。如有人长期大量口服阿司匹林,因其本身对胃黏膜有刺激作用,故有消化性溃疡患者最好避免使用。若需长期口服,可选肠溶阿司匹林。

(2) 肝毒性:能引起肝毒性的药物很多,如四环素类、磺胺类药。因此,在使用对肝功能有损害的药物时,应定期检查肝功能,避免长期使用。

(3) 肾毒性:肾是药物易损害的重要器官。药物的肾损害多数是可逆的,在治疗过程中要注意尿常规检查,如有异常,应立即停药。

(4) 其他:如有些药物可引起再生障碍性贫血、粒细胞减少、血小板减少、溶血性贫血等。有些药物对中枢神经系统反应主要表现为头痛、烦躁不安、精神障碍、感觉异常等,重者可出现谵妄、惊厥甚至昏迷,出现上述症状应立即停药。

2. 变态反应 也称过敏反应,是指机体受刺激后发生的不正常的免疫反应。这种反应发生的特点是与用药剂量无关,常用量即可发生。常见的症状表现为药热、皮疹、血管神经性水肿、造血系统损害,重者可出现皮炎、多形红斑、肝功能损害,甚至过敏性休克。因此,对过敏体质者或使用易产生过敏反应药物者,用药前应详细询问用药史和过敏史,必要时进行皮肤试验(简称“皮试”)。凡有过敏史或过敏试验阳性者,应禁用相关药物。

3. 继发反应 也称治疗矛盾,是继发于药物治疗后所产生的不良后果。最常见的是长期应用广谱抗生素,造成体内敏感菌受到抑制,不敏感菌趁机大量繁殖,引起新的细菌继发感染,称为“二重感染”。

4. 致突变、致癌、致畸作用 致突变作用表现为早期胎儿死亡、畸形或不育,如抗肿瘤药、抗精神病药氯丙嗪、黄体酮、绒毛膜促性腺激素等。好多药物长期应用引起或增进正常细胞发生恶性转化并发展成为肿瘤,如雄激素、解热镇痛药、抗肿瘤药等。致畸作用主要是药物通过胎盘进入胎儿体内,如抗生素、ACE抑制药、乙醇、雄性素、抗肿瘤药等能作用妊娠母体,干扰胚胎正常发育。

5. 停药反应(withdrawal reaction) 又称撤药综合征或回跃反应(rebound reaction),指突然停药而引起的不良反应。从广义上说,还可包括对药物的依赖和成瘾等,常为麻醉性镇痛药所引起。长期连续使用某些药物,可使人体对药物的存在产生适应。突然停药,人体不适应此种变化,就可能发生停药反应,主要表现是症状反跳。如长期服用可乐定降血压,停药次日血压将激烈回升。长期应用可致停药反应的药物后,应采取逐渐减量的办法来过渡以达到完全停药的目的,以免发生意外。

6. 蓄积作用 外源性化学物质进入机体后,经过代谢转化后以代谢产物或者以未经代谢转化的原形母体化学物质排出体外。但是当化学物质进入机体的速度或总量超过代谢转化的速度与排出机体的速度或总量时,化学物质或其代谢产物就可能在机体内逐渐增加并滞留于某些部位,这种现象就称为蓄积作用(cumulation),大多数蓄积作用会产生蓄积毒性。

一种外源性化学物质在体内蓄积作用的过程,表现为物质蓄积和功能蓄积两方面。物质蓄积指外源性化学物质反复进入机体内,在体内的吸收量大于排出量,并在体内逐渐积累的过程。功能蓄积指不断进入机体的外源性化学物质,对机体反复作用并引起功能发生改变累积加重,最后导致出现损害作用的过程。物质蓄积和功能蓄积往往是同时存在又互为基础。因此,外源性化学物质在机体内所产生的蓄积作用是引起亚慢性毒性反应和慢性毒性反应的基础。

通常,蓄积中毒多发生在诸如洋地黄、依米丁、土的宁、溴化物等代谢缓慢而毒性较高、用药安全范围较小的药物连续应用中,由于每次用药量本身往往并未过量,故而常易被

人们忽视。因此,对这类药物引起的蓄积中毒必须引起足够的重视。

防止蓄积中毒的措施,首先是在用法、用量和疗程安排上应严格按照规定用药,对所有可以引起蓄积中毒的药品,禁止长期使用;两个疗程之间必须有足够的停药间歇,以利于体内药物充分排出;对以前曾使用过同一药品者,不能确定其已从人体内排尽时,再次用药必须酌情减量;对肝、肾功能不良而产生药物代谢、排泄障碍的患者及老年人、小儿,尤须慎用或减量易致体内蓄积的药品。

7. 后遗效应(after effect) 是指停药后血药浓度已降至阈浓度(最低有效浓度)以下时残存的生物效应。后遗效应可能比较短暂,如服用巴比妥类催眠药后,次晨仍有困倦、头昏、乏力等宿醉现象;也可能比较持久,如长期应用肾上腺皮质激素,一旦停药后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。少数药物可以导致永久性器质性损害,如大剂量呋塞米、链霉素可引起永久性耳聋。

二、药物不良反应产生的影响因素

药品不良反应是在药物与机体相互作用下出现的,其发生受许多因素的影响。

(一) 药物方面的因素

1. 药物的选择性 由于许多药物缺乏高度的选择性,在实现治疗目的过程中,对一些无关的系统、脏器和功能也产生影响,有的甚至有毒害作用。例如抗恶性肿瘤药物,杀死肿瘤细胞的同时,也杀伤宿主功能活跃的正常细胞。

2. 药物作用延伸 很多药物应用一段时间后,由于其药理作用导致一些不良反应。例如长期大剂量使用糖皮质激素,能使毛细血管出血,皮肤、黏膜出现红斑、瘀点,出现肾上腺皮质功能亢进。

3. 药物的附加剂 药物的附加剂指药物生产过程中加入的稳定剂、赋形剂、着色剂。与附加剂同时混入的微量高分子杂质通常也引起不良反应。例如胶囊染料常会引起固定性皮疹。

4. 药物的剂量、剂型 药物只有在一定的剂量下才发挥其特定的疗效,剂量过大可能使其不良反应发生概率也增大。同样,不同的药物生产成不同的剂型其生物利用度不同,不良反应发生的可能性也不同。

5. 药物的质量 同一种药物,因生产厂家不同、制剂技术差别、杂质去除率不同,其不良反应的发生率也不同,如氯贝丁酯中的对氯苯酚是发生皮炎的原因。

6. 服药的时间 一般而言,连续用药的时间越长,发生药品不良反应的可能性越大。

(二) 机体方面的因素

1. 种族差别 一些药物的不良反应在不同种族或民族之间存在区别。一些药物进入体内需经过乙酰化后被代谢,乙酰化过程有快型和慢型两种。例如,结核病患者可根据其对抗结核药异烟肼乙酰化速度的快慢分为异烟肼慢灭活者(PM)和快灭活者(EM)。欧美白种人多为异烟肼慢灭活者,而中国人、日本人和因纽特人则多为异烟肼快灭活者。

2. 性别 一般来说,对于药物的不良反应,女性较男性更为敏感,当然也有的不良反应男性发生率高于女性,如药物性皮炎。

3. 年龄 婴幼儿的脏器发育不全,对药物的敏感性高,药物代谢速度慢,肾脏排泄功能差,药物可通过血-脑脊液屏障,所以不良反应发生率较高,尤其对中枢抑制药、影响水钠代谢及酸碱平衡的药物较敏感;老年人由于脏器功能退化,药物代谢速度较慢,血浆蛋白

含量下降,较成年人更易发生不良反应。

4. 个体差异 不同个体对同一剂量的相同药物有不同的反应,这种因人而异的药物反应性称为个体差异,药物代谢酶的遗传多样性是造成个体差异的一个重要原因。

5. 用药者的病理状况 用药者的病理状况影响药品不良反应。如一般人对阿司匹林不易过敏,但慢性支气管炎患者对其的过敏反应发生率却高出很多。疾病影响药物动力学,如抑郁症、溃疡病、帕金森病、创伤或手术等使胃排空延长,延缓口服药物吸收等。

6. 其他 患者生活环境、生活习性、饮食习惯等可影响药物等的作用,尤以烟酒嗜好最为突出,应引起广泛重视。

(三) 其他因素

其他因素包括给药途径、联合用药和医师、药师的职业道德问题等。如给药途径不同,影响药物的吸收、分布、作用的快慢、强弱和持续时间;联合用药种数越多,增加毒副作用的概率越大,作用机制相似的药物联用时疗效不一定比单用好,反而增加药物的毒性反应。

综上所述,药品不良反应的影响因素很多,有不可避免的因素,也有值得我们改进并加以防治的因素。不良反应的防治工作必须充分考虑这些影响因素。

三、药物不良反应的防治与安全用药

药物不良反应的定义排除了有意或意外的过量用药和用药不当所造成的损害。但确有部分药品不良反应和药源性疾病的发生是与药物治疗过程中某些不恰当的决策或者操作有关。临床药师参与临床治疗,提供药学服务的目的之一就是减少这些不良事件的发生。

(一) 药物不良反应的预防原则

1. 最早发现药物不良反应症状的往往是患者自己,因此临床医药工作者应树立一种观念,即“患者不只是药物治疗的被动接受者,更应是药物治疗的主动合作者”。不仅要向患者介绍药品的疗效,还应详细地解释相关的药物不良反应和用药注意事项等信息,告诫出现药物不良反应早期征兆时的应对方法,从而增强患者对药物不良反应和药源性疾病的防范意识,提高用药的依从性。

2. 详细了解患者的病史、药物过敏史和用药史,对某药有过敏史的患者应终身禁用该药;对可能发生严重变态反应的药物,可通过皮肤试验等方法来筛查有用药禁忌的患者。

3. 严格掌握药物的用法、剂量、适应证和禁忌证,善于根据患者的生理与病理学特点实行个体化给药。

4. 联合用药要注意药物相互作用,可用可不用的药物尽量不用;在必须联合用药时,要兼顾增加疗效与减少药物不良反应的需求。

5. 用药过程中要严密观察患者反应,发现异常时应尽快查明原因,及时调整剂量或更换治疗药物。必要时通过治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)等手段及时调整给药方案,指导合理用药。

通过加强对执业者的专业水平训练和职业道德教育,可在一定程度上减少但并不能完全消除这类药物不良反应的发生。改进从医师处方到患者用药的操作系统,将有助于最大限度地避免差错引起的药物不良反应悲剧。例如引入计算机网络,实行医师在线处方,系统可自动检查和提示超量用药、药物相互作用等潜在诱因;让药师更多地参与临床药物治疗,提供药学服务,将对确保更安全的药物治疗产生重要影响。