

药源性疾病 监测与防治

主编 刘 坚 吴新荣 蒋琳兰

YAOYUANXING JIBING JIANCE YU FANGZHI

 人民軍醫 出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

药源性疾病 监测与防治

主编 刘 强 副主编 傅晓光

PLA 2018 年第 10 期出版，第 10 期出版，第 10 期出版，第 10 期出版



人民卫生出版社

100070 北京市丰台区右安门内大街 8 号

药源性疾病监测与防治

YAOYUANXING JIBING JIANCE YU FANGZHI

主 编 刘 坚 吴新荣 蒋琳兰
顾 问 王顺年 赵树进
副主编 胡文魁 袁 进 石 磊

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

药源性疾病监测与防治/刘 坚,吴新荣,蒋琳兰主编. 北京:
人民军医出版社,2009.6
ISBN 978-7-5091-2703-2

I. 药… II. ①刘…②吴…③蒋… III. ①药源性疾病—监测
②药源性疾病—防治 IV. R595.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 076955 号

策划编辑:杨磊石 文字编辑:黄栩兵 责任审读:余满松
出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927292

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印刷:潮河印业有限公司 装订:京兰装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:12.25 字数:310 千字

版、印次:2009 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:38.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书针对目前药源性疾病日益增多的现状,在参考国内外医药文献和深入调查研究的基础上,较详细地阐述了药源性疾病的基本知识和监测、防治方法。全书共 12 章,包括药源性疾病的概念、历史及影响因素,药源性疾病的监测鉴别、治疗和预防方法,人体各系统药源性疾病的致病药物、发生机制、临床表现与防治措施,以及药源性疾病的特殊类型等。本书内容新颖,资料翔实,阐述深入浅出,对指导临床合理用药具有很好的参考价值,适于临床医师、药师和医药院校师生阅读参考。

前 言

药物有防治疾病和保健作用,但是,服药并非没有风险,在众人受益的同时,也能对不少人造成或多或少的危害,甚至发生药源性疾病。

药源性疾病(drug-induced disease),是指以药物作为致病因子,引起人体功能或组织结构损害,并具有相应的临床经过的疾病,它可造成某种疾病状态或器官组织发生功能性、器质性损害。它既包括合格药品在正常用法用量下产生的药品不良反应,也包括因误服或错用等不正确使用药物,以及药品质量问题所引起的不良反应、毒性反应、二重感染、变态反应、后遗效应、特异质反应、药物依赖性、致癌作用、致畸作用、致突变作用等。

人类对药源性疾病的认识经历了漫长的过程。19世纪,人们通过调查氯仿(chloroform)麻醉造成猝死的原因,认识到氯仿可以增强心肌对儿茶酚胺的敏感性,从而引起严重心律失常而致死。

国内外经历的多起严重药物危害事件,向人们揭示了药物的危险性,促使各国医药界和政府逐渐认识到药源性疾病的严重危害,并纷纷制定各种法规和措施,设立相关监测部门,加强对新药审批和上市后药品的监管。

为使广大医务工作者、患者及其家属对药源性疾病有较多的了解,高度警惕药源性疾病的发生,编者参考了国内、外文献,结合多年的实践经验,编写了《药源性疾病的监测与防治》,主要供从事临床工作的医护人员、卫生宣教人员、药学研究人员和临床药师阅读参考。

由于编写时间仓促,编写经验不足,如有不妥之处,欢迎读者批评指正。

吴新荣 蒋琳兰

2009年1月

目 录

第1章 概论	(1)
第一节 药源性疾病的基本概念与历史回顾	(1)
一、基本概念	(1)
二、历史回顾	(2)
第二节 药源性疾病的影响因素	(12)
一、药物因素	(12)
二、患者机体因素	(14)
三、药物滥用	(17)
四、用药失误	(17)
第2章 药源性疾病的监测与预防	(22)
第一节 药源性疾病的监测	(22)
一、国外监测情况	(23)
二、我国监测情况	(29)
三、ADR 报告要求	(31)
四、计算机在监测中的应用	(46)
第二节 药源性疾病的预防	(51)
一、合理用药	(51)
二、上市药物的科学评价	(54)
三、加强药品监管	(57)
四、加强临床监管	(57)
五、药物利用研究与评价	(59)
六、建立国家基本药物制度	(67)
第三节 临床药师的职责	(71)
一、国外药师参与 ADR 监测情况	(71)

二、我国药师参与 ADR 监测情况	(72)
三、药师参与 ADR 监测的方式	(76)
四、ADR 的预防与处置措施	(79)
第 3 章 药源性疾病的鉴别与治疗	(85)
第一节 药源性疾病的鉴别	(85)
一、发病特点	(85)
二、鉴别诊断要点	(86)
第二节 救治措施与药师责任	(90)
一、救治措施	(90)
二、药师责任	(92)
第 4 章 运动系统药源性疾病	(95)
一、肌肉疾病	(95)
二、横纹肌溶解症	(96)
三、骨质疏松症	(98)
四、骨软化病	(99)
五、缺血性骨坏死	(100)
六、关节疼痛	(101)
七、嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征	(102)
八、系统性红斑狼疮	(103)
九、关节病	(104)
十、肌腱疾病	(104)
十一、运动障碍	(105)
第 5 章 消化系统药源性疾病	(112)
第一节 概述	(112)
第二节 上消化道溃疡	(125)
第三节 药源性腹泻与便秘	(129)
第四节 药源性肝病和胆汁淤积症	(135)
第五节 药源性胰腺炎	(138)
第六节 药源性恶心、呕吐及食欲减退	(146)
第 6 章 神经系统药源性疾病	(151)

第一节	概述	(151)
第二节	癫痫	(154)
第三节	锥体外系疾病	(158)
第四节	脑炎	(159)
第五节	中毒性脑病	(161)
第六节	神经-肌肉疾病	(162)
第七节	视神经疾病	(163)
第八节	脊髓损伤	(163)
第九节	周围神经病	(164)
第十节	恶性综合征	(166)
第十一节	精神障碍	(167)
第十二节	昏迷	(170)
第7章	内分泌系统药源性疾病	(173)
第一节	甲状腺疾病	(174)
一、	甲状腺毒症	(174)
二、	甲状腺功能减退症	(175)
三、	甲状腺功能试验异常	(176)
第二节	肾上腺功能障碍	(179)
一、	皮质醇增多症	(179)
二、	急性肾上腺功能不全	(180)
三、	肾上腺功能减退症	(180)
第三节	激素分泌异常	(181)
一、	性激素分泌紊乱	(181)
二、	男性乳腺增生症	(182)
三、	高催乳素血症	(183)
第四节	血管升压素分泌紊乱综合征	(184)
第五节	高尿酸血症	(186)
第六节	糖代谢紊乱	(187)
一、	高血糖	(188)
二、	低血糖	(194)

第 8 章 循环与血液系统药源性疾病	(203)
第一节 心律失常	(203)
第二节 心力衰竭	(209)
第三节 高血压	(215)
第四节 心功能损害	(221)
第五节 白血病	(224)
第六节 血小板减少性紫癜	(225)
第七节 弥散性血管内凝血	(226)
第八节 过敏性休克	(227)
第九节 其他疾病	(232)
一、心房纤颤	(232)
二、心动过缓	(232)
三、肺动脉高压症	(233)
四、心肌毒性	(235)
五、心肌缺血	(236)
六、血栓栓塞性疾病	(237)
七、低血压	(238)
八、心绞痛	(240)
九、ANCA 阳性血管炎	(241)
十、静脉炎	(243)
十一、血脂紊乱	(245)
十二、瓣膜病	(247)
第 9 章 呼吸系统药源性疾病	(253)
第一节 咳嗽	(253)
第二节 发热	(256)
第三节 咯血	(257)
第四节 呼吸困难	(258)
第五节 非心源性肺水肿	(259)
第六节 肺闭锁综合征	(261)
第七节 肺动脉高压	(263)

第八节 肺间质疾病	(265)
第九节 肺性猝死	(267)
第十节 呼吸衰竭	(268)
第十一节 流感样综合征	(270)
第十二节 药源性哮喘	(272)
第十三节 胸膜病变	(276)
第 10 章 泌尿系统药源性疾病	(279)
第一节 肾功能障碍	(279)
一、肾小球功能障碍	(279)
二、肾小管功能障碍	(282)
第二节 急性肾衰竭	(285)
一、肾小管损害	(285)
二、肾血管性损害	(291)
三、急性间质性肾炎	(292)
第三节 肾小球肾炎	(293)
第四节 泌尿系统其他药源性疾病	(296)
一、狼疮性肾炎	(296)
二、结晶体肾病	(296)
三、慢性间质性肾炎与肾乳头坏死	(297)
四、血尿	(298)
五、尿失禁	(300)
六、尿滞留	(300)
第 11 章 药源性性功能障碍及不孕症	(305)
第一节 性功能障碍	(305)
第二节 不孕症	(318)
第 12 章 特殊类型药源性疾病	(326)
第一节 药源性遗传性疾病	(326)
一、基础理论	(327)
二、CYP450 诱导或抑制所致疾病	(331)
三、乙酰化代谢多态性所致疾病	(333)

四、对造血系统毒性	(334)
五、遗传多态性疾病	(335)
六、遗传变异性疾病	(336)
七、半胱氨酸衍生物的 S-氧化活性变异	(337)
八、果糖不耐受症	(337)
九、乳糖不耐受症	(338)
十、血浆蛋白遗传变异性疾病	(338)
十一、氨基糖苷类抗生素致聋	(338)
十二、香豆素抗凝耐受症	(339)
十三、血栓形成倾向	(340)
十四、类固醇所致青光眼	(340)
十五、恶性高热	(341)
第二节 药源性肿瘤	(343)
一、皮肤癌	(344)
二、移植后淋巴增殖异常	(345)
三、急性骨髓性白血病	(347)
四、乳腺癌和子宫内膜癌	(348)
五、腹膜后纤维化	(350)
六、其他药源性肿瘤	(351)
第三节 全身性药源性红斑狼疮综合征	(354)
第四节 药源性感染性疾病	(361)
一、细菌感染性疾病	(362)
二、真菌感染性疾病	(374)
三、其他特殊病原菌感染	(378)
四、卡氏肺囊虫肺炎	(379)
五、其他寄生虫感染	(380)

第 1 章 概 论

第一节 药源性疾病的基本概念与历史回顾

药物是人类预防、诊断或治疗疾病的重要资源,但是,药物具有二重性。药物应用于机体后会与机体产生相互作用,即药物对机体的生理、生化过程会产生正反两方面的影响,机体对药物的利用与处理能力也有消长之别。也就是说,药物对人类防治疾病发挥重要作用,也可以对机体产生损害,甚至危及生命。随着医药品种的增多和药品的大量上市,药物对人类健康的威胁也日趋严重,其负面作用——药源性疾病,已成为人类备受关注的问題。

一、基本概念

药源性疾病(drug-induced disease),是指以药物作为致病因子,引起人体功能或组织结构损害,并具有相应的临床经过的疾病,也被称为药物诱发性疾病。它既包括合格药品在正常用法用量下产生的药品不良反应,也包括因误服或错用等不正确使用药物,以及药品质量问题所引起的疾病。药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指为了预防、诊断、治疗疾病或改变人体的生理功能状态,人们正常使用药品所出现的不期望的有害反应,包括不良反应、毒性反应、二重感染、变态反应、后遗效应、特异质反应、药物依赖性、致癌作用、致畸作用、致突变作用等。

药源性疾病按照病因可分为 A、B 两种基本类型,A 型反应由药物本身和(或)其代谢物引起,是由药物的固有作用增强和持续

发展的结果,具有剂量依赖性、能够预测、发生率较高但死亡率较低的特点。B型反应是与药物常规药理作用无关的异常反应,主要与人体的特异质以及药物的添加剂和生产、贮存、运输过程中产生的杂质等有关。具有与用药剂量无关、难以预测、在药物研究阶段的常规毒理学试验中难以发现、发生率低但死亡率高的特点。药源性疾病按照病理表现可分为功能性改变和器质性改变。药源性器质性改变无特异性,与非药源性疾病的器质性改变无明显差别,包括炎症型、增生型、萎缩型、血管栓塞型、赘生型等。从药物与机体相互作用角度可以将药源性疾病分为四类,即量效关系密切型、量效关系不密切型、长期用药致病型和药后效应型。

二、历史回顾

药源性疾病是医源性损害的最主要组成部分。死亡患者中,部分死因是用药不合理而非疾病本身。20世纪30年代,美国1年就有近2000人死于氨基比林引起的白细胞减少症;50年代欧洲有数百万人死于解热镇痛药非那西丁所致的肾衰竭;在我国,也有上千万的聋哑人是由于不合理使用链霉素、卡那霉素、庆大霉素等抗生素所致。美国153家医院39个前瞻性研究结果显示,1966~1996年,住院患者中严重药物不良反应发生率为6.7%;1994年有221.6万住院患者发生药物不良反应,其中10.6万人死亡。我国尚无确切的统计数据,如果按照美国的情况估算,中国每年药品不良反应致死人数可能达数十万人。

人类对药源性疾病的认识经历了漫长的过程。19世纪,人们通过调查氯仿麻醉造成猝死的原因,认识到氯仿可以增强心肌对儿茶酚胺的敏感性,从而引起严重心律失常而致死。1937年,在美国发现含二甘醇的磺胺酞剂导致肾衰竭,并造成数以百计的患者死亡。20世纪40年代以后,新药不断问世,如青霉素、非甾体抗炎镇痛药、钙通道阻滞药、血管紧张素转换酶抑制药等。

大量的新药为人类战胜疾病提供了重要利器,同时也给人类

健康带来新的威胁。随着多种抗生素的研制成功和广泛使用,过敏性休克、听神经损害、肾脏损害和骨髓抑制等不良反应越来越多见,而肾上腺皮质激素在临床上的广泛应用,以及合并用药和长期疗法的增多,使药源性疾病更加普遍,过度医疗和不合理用药导致白血病、再生障碍性贫血、耳聋、肝肾损害、心脏毒性等难以治愈的药源性疾病大量出现。特别是20世纪60年代的“沙利度胺”(反应停)事件和普拉洛尔引起的“眼-耳-皮肤黏膜综合征”使全球震惊。20世纪80年代以后上市的抗心律失常药氟卡尼和恩卡尼,又引发了美国历史上空前严重的药品灾难。19世纪以来,国内外经历的多起严重药物危害事件,向人们揭示了药物的危险性,促使各国医药界和政府逐渐认识到药源性疾病的严重危害,并纷纷制定各种法规和措施,设立有关监测部门,加强对新药审批和上市后药品的监管。

1. 含银药物导致蓝色人 1890~1940年,欧美国家出现了一些奇怪的“蓝色人”,这些人阳光照射下的皮肤呈现蓝色,而未被阳光照射处呈灰色。经过调查发现,当时欧美国家把硝酸银、弱蛋白银等含银药物用于皮肤及黏膜的局部消毒抗菌,这些患者正是使用了硝酸银、弱蛋白银等消毒药物,导致银离子在他们的皮肤、黏膜上沉着。其中使用蛋白银尿道杀菌的患者,因银质沉积造成超过百人死亡。

2. 含汞药物与肢端疼痛 1000多年以前,国外已经将汞和汞化合物作为药物应用,阿拉伯国家应用含汞的软膏治疗慢性皮肤病和麻风病、斑疹伤寒等引起的皮肤损害。哥伦布远航归来后,欧洲流行梅毒,汞剂成为当时治疗梅毒的有效药物。在英联邦,婴儿用的牙粉、尿布漂洗粉中均含有汞和汞化合物,氯化亚汞(甘汞)还广泛用作婴儿的轻泻药和驱虫药。1890年以后,首先在英国,然后在其他国家不断发现一些人尤其是儿童发生肢端疼痛,同时还伴有口腔炎、牙龈肿胀、流涎、牙齿脱落、脱发等,经过流行病学调查证实是使用含汞药物所致。1939~1948年间仅在英格兰和

威尔士地区,死于含汞药物中毒的儿童就有 585 人,其中多数年龄在 3 岁以下。

3. 氨基比林致粒细胞缺乏 氨基比林是 1893 年合成的一种解热镇痛药,1897 年首先在欧洲上市。氨基比林当时作为一种新型的解热镇痛药物在欧洲和美国常被人们用于退热、止痛。1922 年以后,德国、英国、丹麦、瑞士、比利时和美国等国家陆续发现,许多服用过此药的人出现口腔炎、发热、咽喉痛等症状,对各种感染的防御能力低下,临床检验结果显示末梢血中白细胞,特别是粒细胞减少。到 1934 年,仅美国就有 1981 人死于氨基比林引起的白细胞减少症,欧洲死亡 200 余人。1938 年,美国将该药从法定药物目录中删除,之后由氨基比林引起的粒细胞减少症迅速减少,丹麦从 20 世纪 30 年代起禁止使用氨基比林,到 1951~1957 年调查时没有再发现由氨基比林引起的粒细胞减少症。我国卫生部于 20 世纪 80 年代正式宣布淘汰氨基比林。

4. 醋酸铊中毒 20 世纪 20 年代,儿童头癣很多见,当时皮肤科医师使用醋酸铊来治疗头癣,结果导致部分患者出现脱发、呕吐、痉挛,有的瘫痪、昏迷,甚至个别患者死亡。1930~1960 年,各国使用醋酸铊的患者将近半数出现慢性中毒,死亡万余人。铊对人的毒性比铅、汞等金属元素更高,具有强蓄积性毒性,可以对患者造成永久性损害,包括肌肉萎缩、肝脏和肾脏的永久性损伤等,中毒的典型表现是毛发脱落、胃肠道反应、神经系统损伤等。

5. 二硝基苯酚、三苯乙醇致白内障 20 世纪 30 年代,国外流行“药物减肥”,美国、巴西和欧洲一些国家的许多人用二硝基苯酚作为减肥药,在这些国家中使用此药的人数超过 100 万人。1933 年开始这些国家出现大量白内障患者,尤其以肥胖的女性为多,调查发现很多患者使用过二硝基苯酚,使用二硝基苯酚的患者白内障发生率达 1%,死亡报道 9 例,此外,还有肝肾损害、皮肤疼痛及出血、骨髓抑制等。

曲帕拉醇(三苯乙醇)是由美国默利尔公司开发生产的一种降

胆固醇药物,20世纪50年代在美国上市,但不久就发现此药可以引起患者皮肤干燥、脱发、白内障、阳痿、男性乳房增大等。1961年 Mayo 医院报道,服用此药的16例中,有6人出现皮肤干燥、脱发、白内障等症状,此后陆续有其他医院也报道了类似病例,在美国曾服用此药的患者中,约有1 000人出现白内障。该公司于1962年被迫宣布将该药从市场上撤回并停止其生产。

6. 磺胺酰剂与肾衰竭 20世纪30年代磺胺类药物上市后,受到医师和患者的欢迎,成为非常畅销的药品,但一些患者认为磺胺片剂和丸剂的味道不好,1937年,美国田纳西州布里斯托市的马森吉尔公司(Massengill Company),采用工业溶剂二甘醇代替乙醇生产出一种略有甜味的磺胺酰剂,供应南方的几个州,用于治疗感染性疾病,当年9月份开始,这些地区的肾衰竭患者大量增加。10月11日,芝加哥的美国医学会收到詹姆斯·史蒂芬森医师关于6例服用这种磺胺酰剂后死亡的报道,之后死亡人数不断增加,10月19日马森吉尔公司被迫宣布其生产的磺胺酰剂对使用者存在生命威胁,并召回所有尚未出售的磺胺酰剂。收集到的与服用这种磺胺酰剂有关的肾衰竭358例,死亡107例,其中大部分为儿童。

7. 非那西丁致严重肾损害 非那西丁曾经是一种广泛应用的解热镇痛药,当时欧洲各国许多健康人都有大量服用非那西丁的习惯,但1953年以后许多欧洲国家、澳大利亚、美国,特别是瑞士、当时的联邦德国和捷克、斯堪的纳维亚国家忽然发现肾脏病患者大量增加,经过调查证实,主要是由于服用非那西丁所致。这种病例报道数在欧洲、美国、加拿大分别为2000例、100例和45例,其中几百人因非那西丁导致的慢性肾衰竭而死亡。各国政府纷纷采取紧急措施,限制含非那西丁的药物出售,之后这类肾脏损害患者的数量明显下降。但有证据表明,因非那西丁引起的肾脏损害即使停用非那西丁以后仍可导致患者肾衰竭而死。

8. 黄热病疫苗和病毒性肝炎 1942年,美国军队里曾普遍接