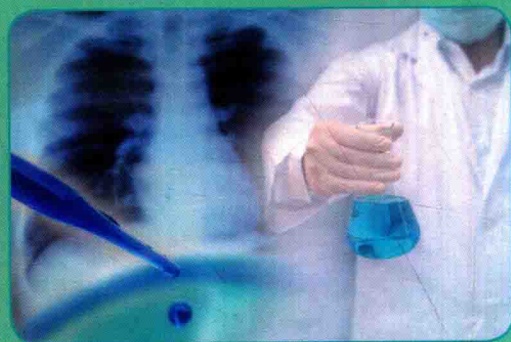


药源性疾病新编

廖华
编著



云南出版集团公司
云南科技出版社

药源性疾病新编

廖 华 编著

云南出版集团公司
云南科技出版社
• 昆明 •

图书在版编目 (CIP) 数据

药源性疾病新编 / 廖华编著. — 昆明 : 云南科技出版社, 2013.12

ISBN 978-7-5416-7853-0

I. ①药… II. ①廖… III. ①药源性疾病—研究
IV. ①R595.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 306876 号

责任编辑: 赵伟力 吴 琼 师力唯

封面设计: 涂文静

责任校对: 叶水金

责任印制: 翟 苑

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码: 650034)

北京京华虎彩印刷有限公司 全国新华书店经销

开本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 5.5 字数: 136 千字

2018 年 3 月第 1 版 2018 年 3 月第 1 次印刷

定价: 32.00 元

目 录

第一章 总 论	1
第一节 药源性疾病的起源	2
第二节 引起药源性疾病的因素	3
第三节 药源性疾病的分类及发病机理	6
第四节 药源性疾病的特点	8
第五节 药源性疾病的治疗	9
第六节 药源性疾病的预防	9
第七节 研究药源性疾病的意义	12
第二章 药物依赖性	14
第一节 基本概念	14
第二节 致依赖性药物的分类	16
第三节 各类致依赖性药物的表现特征	17
第四节 药物依赖性的危害	23
第五节 药物依赖性的防治	25
一、治疗原则	25
二、戒毒治疗方案	26
第三章 药物所致变态反应	30
第一节 相关概念	31
第二节 变态反应的分型与机制	37
第三节 致变态反应的药物与影响因素	47
第四节 药物变态反应的临床表现	50
第五节 药物变态反应的诊断	64
第六节 药物变态反应的治疗与预防	68

第四章 药源性心血管系统疾病	73
第一节 药源性心血管疾病概述	73
第二节 药源性心血管疾病的病理改变	74
第三节 引起药源性心血管系统疾病的药物	75
第四节 药源性疾病的诊治与预防	76
第五节 药源性心血管疾病的分类	78
第五章 药源性呼吸系统疾病	90
第一节 药源性呼吸系统疾病概述	90
第二节 药源性哮喘	94
第三节 药源性肺炎	97
第四节 药源性肺水肿	100
第五节 药源性咳嗽	102
第六节 药源性咯血	103
第七节 药源性呼吸衰竭	104
第六章 药源性消化系统疾病	108
第一节 药源性肝病	108
一、药源性肝脏疾病的流行病学	109
二、药源性肝脏疾病的发生机制	110
三、影响药源性肝脏疾病的相关因素	112
四、药源性肝脏疾病的病理变化、临床表现及分型	115
五、药源性肝脏疾病的诊断和鉴别诊断	117
六、药源性肝脏疾病的治疗与预防	122
七、各类药物所致肝损害	123
第二节 药源性黄疸	126
一、正常胆红素的生成、转运与代谢	126
二、药源性黄疸的致病机制	127
三、药源性黄疸的诊断	128
四、药源性黄疸的治疗	128
第三节 药源性胃肠道疾病	129
一、药源性消化道出血及溃疡	129

二、药源性肠梗阻	133
三、药源性腹泻	135
四、药源性胃肠道结石	139
五、药源性胃排空异常	140
第七章 药源性肾脏疾病	142
第一节 肾脏的易感性机制	142
第二节 药源性肾脏疾病的分类	144
一、肾前性损害	144
二、肾后性损害	144
三、肾性损害	145
第三节 药源性肾脏疾病简介	146
一、药源性肾损害的发生机制	146
二、临床表现	147
三、诊断鉴别	148
四、疾病治疗	150
第四节 药源性肾脏疾病的预防原则	151
第八章 药源性神经系统疾病	153
第一节 药源性头痛	153
第二节 药源性癫痫发作	155
第三节 药源性锥体外系疾病	156
一、药源性帕金森病	156
二、药源性急性肌张力障碍	158
第四节 药源性昏迷和脑病	158
第五节 药源性周围神经疾病	159
第六节 药源性颅内压增高症	161
第七节 药源性脑血管病	162
第八节 药源性无菌性脑膜炎	164
第九节 药源性肌病	165
第十节 药源性重症肌无力综合征	166
第十一节 其他药源性神经系统疾病	167

一、药源性格林巴利综合征(CBS)	167
二、药源性急性静坐不能	168
三、药源性迟发性运动障碍	168

第一章 总 论

药源性疾病(Drug-induced diseases, DID), 又称药物诱发性疾病, 是医源性疾病(iatrogenic disease)的最主要组成部分。医源性疾病是指在诊治或预防疾病过程中, 由于医护人员各种言行、措施不当而造成不利于患者身心健康的疾病。出现医源性疾病的环节和涉及面较医源性传播广, 可发生在防治疾病的任何环节中, 大致可分为诊断性医源性疾病和治疗性医源性疾病两大类。医源性疾病的发生取决于三个因素: 医护人员的医疗水平和医德修养; 诊疗技术本身的安全性和使用的合理性; 病人的精神状态和原患疾病的轻重。多数医源性疾病是可以防止的, 或经努力可以减少发生。而药源性疾病是指在药物使用过程中, 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。这种不良反应发生的持续时间比较长, 反应程度较严重, 造成某种疾病状态或者器官局部组织发生功能性、器质性损害时, 就称药源性疾病。据世界卫生组织统计, 各国住院患者每 10 人中有 1 人会发生药物不良反应, 其中有 5% 的患者因为严重的药物不良反应而死亡。至于死于用药不当的患者, 在全世界死亡的患者中更是多达近 1/3。

药源性疾病与药物不良反应有着密切的联系, 它是药品不良反应的延伸, 是药品不良反应在一定条件下的“终产物”, 但二者又有区别。药品不良反应特指药物在正常剂量和正常用法下出现的不良反应, 在范围、反应程度和持续时间上与 DID 有所不同, 多为一过性, 出现较快, 消退也快, 如头晕、恶心、呕吐等。

第一节 药源性疾病的起源

随着社会和医药技术的发展,药源性疾病也随着用药时间的不断延长和药品种类的繁多在逐渐增加,成为主要致死疾病之一,仅次于心脏病、癌症、慢性肺病、脑卒中。回顾 20 世纪初期至 21 世纪初,所发生的惊人药害事件就有 17 起,至少死亡 2 万余人,还有上万人致残。20 世纪 30 年代,美国、巴西等国家有许多人用二硝基酚作为减肥药,结果约 1 万人患了白内障。氨基比林引起的白细胞减少症的例子也相当多,仅美国一年就有近 2000 人死于此病。20 世纪 50 年代末,一种降胆固醇药三苯乙醇上市不久,结果导致美国约 1000 人患白内障。20 世纪 50 年代,欧洲报告了 2000 名肾脏病人是服用解热镇痛药非那西丁所致,有几百人死于肾功能衰竭。非那西丁对人体的危害一直延续到 20 世纪 70 年代还较严重,至 21 世纪初仍有类似情况发生。20 世纪 50 至 60 年代,一种药叫沙利度安,商品名“反应停”,给孕妇治疗妊娠反应,结果产生了近万名严重畸形的婴儿,后来发现是“反应停”造成的。早在 1967 年国外学者就发现,有人应用干扰素后会出现寒战、头痛、四肢肌肉酸痛等类似感冒的症状,后来应用聚细胞后亦发现类似的不良反应。有统计资料表明,长期应用左旋咪唑引起“药源性流感样综合征”者达 25%,应用利福平致此症者达 30%。中国大约有 2000 万聋哑人,其中 60%~80% 与不合理使用抗生素有关,如链霉素、卡那霉素、庆大霉素,尤以儿童使用者居多。中国 1989 年统计表明,药源性疾病发生率为 10%~30%。药源性肝脏病发生率为 10% 左右,肝炎病人中 20% 是药物所致;消化道药源性疾病发生率高达 20%~40%;急性肾功能衰竭病人约 5%~20% 是药物引起;药源性肺病约 4.7%~7.3%。减肥药芬特明、氟本拉明在 1996 年达到使用高峰,1997 年 7 月 18 日, FDA 发布了公共卫生咨询报告,33 人因服用此类药品发生心脏瓣膜变形和反胃,随后其对心脏瓣膜损害的有更多报道,1997 年 9 月 15 日氟本拉明及其右旋体被取缔。

据近几年国内外的报道认为,因药源性疾病而住院者占全部住院患者的 0.3%~5.0%,又有 10.0%~20.0%的住院患者发生药源性疾病,更甚者是死于药源性疾病尚不被认识和发觉。这一切说明,药源性疾病已对人类健康构成威胁,成为一个全球性问题。

第二节 引起药源性疾病的因素

引起药源性疾病的原因很多,既有患者本身的特异体质、年龄、性别、饮食习惯等,也有药物方面的质量问题,但主要原因是不合理用药、滥用错用药物或不按医嘱自服、乱用药。

(1) 药物本身的原因

药品的副作用,指与治疗目的无关的其他药理作用,如阿托品治疗胃痛时,也显示其引起口干和散瞳的药理作用。

药品本身的作用,如细胞毒性抗癌药,敌我不分除干扰肿瘤细胞外,也影响正常组织;降糖药引起的低血糖;降压药引起的低血压。

药品的毒性反应,如氨基糖苷类抗生素对第八对颅神经毒性可致听力减退,或永久性耳聋。

药品的继发反应,是指药品的间接反应,如异烟肼治疗结核病,可导致维生素 B6 缺乏;广谱抗生素导致的肠道菌群失调;局部作用的减肥药奥利司他引起的脂溶性维生素缺乏。

药品的后遗反应,如安眠药用后,次晨的宿醉作用;肾上腺皮质激素长期使用停药后,病人的肾上腺功能不能立刻恢复,所以遇应激情况,仍需使用。

实践证明,能诱发疾病的药物很多都是临床常用的药物,例如个类文献中已频繁出现的“青霉素脑病”、“普萘洛尔脑病”等一系列药源性疾病的病名。地塞米松是抗过敏药,也可导致过敏反应。在我国,药源性癫痫、药源性畸形以及药源性失明、休克、肾损害、细胞变异等药源性疾病的发病率高达 30%。

(2)不合理用药

不合理用药主要会产生两大危害:一是导致药物依赖;二是出现药物不良反应。

滥用、错用药物或不按医嘱自服乱用药物。目前全球各类药品已达数万种,如此众多药品流通于市场,供应于临床,必须做好正确选择与合理使用。否则,轻则徒增患者痛苦和经济负担,重则危害健康与生命。

药物相互作用因素。国内外大量临床医药研究表明,联用药物越多不良反应越高,如2~5种药物联用其不良反应率为35%。两种或两种以上的注射剂混合时,可发生某些物理或化学反应而产生沉淀,导致严重药品不良反应发生。药物相互作用因素主要分为以下三类:

1. 药剂学的相互作用。两种或两种以上注射液混合,可产生沉淀,有时沉淀不明显,难免发生事故。例如:20%的SD注射液(pH为9.5~11)与10%的葡萄糖注射液(pH为3.2~5.5)混合,pH改变,可使SD析出结晶,导致周围循环衰竭。再如:氢化可的松注射液用50%乙醇作溶剂,当与其他注射液混合时,由于乙醇稀释,可析出不易察觉的沉淀,导致ADR。

2. 药动学的相互作用。影响吸收的相互作用:溴丙胺太林可降低胃排空速度,甲氧氯普胺可加速胃排空速度。当与对乙酰氨基酚或阿司匹林合用时,药物到达肠道时间因溴丙胺太林而延缓,甲氧氯普胺而加速,影响药物的吸收。竞争代谢酶的相互作用:如阿司咪唑、特非那定、西沙必利等与红霉素等CYP3A4抑制剂合用,可导致扭转性室率等严重反应。竞争血浆蛋白结合的相互作用:例如氟西汀与血浆蛋白结合力强,能取代已经与血浆蛋白结合的华法林或洋地黄毒苷,两药同服,能导致游离华法林或洋地黄毒苷游离血浆浓度增高,超出安全范围,引起药源性疾病。

3. 药效学的相互作用。改变受体或组织敏感性:如利尿药可使心脏对强心苷敏感性增强,合用时易出现心律失常。影响受体以外部位:如麻醉性镇痛药、乙醇、抗组胺等可加强催眠药的作用。利尿药、麻醉药、中枢神经抑制药、和普萘洛尔等能加强降压药的疗效。

(3) 机体方面因素

年龄因素。婴、幼儿肝、肾功能较差、血浆蛋白结合能力弱,用药后容易出现药源性疾病,如新生儿灰婴综合征是由于新生儿肝、肾功能弱,氯霉素在体内蓄积所致。老年人肝、肾功能变弱、血浆蛋白降低也容易诱发药源性疾病。

性别因素。一般说女性药源性疾病发生率比男性高;另外,女性病人在月经或妊娠期间,用泻药及有刺激性的药物有引起月经过多、流产或早产的风险。

遗传因素。慢乙酰化者和快乙酰化者服用异烟肼的半衰期有显著差别,前者为 2~4.5h,后者为 45~110 分。

疾病因素。慢性肝病、肾病患者用药后容易出现药源性疾病。例如肝硬化患者使用利多卡因可引起严重中枢神经系统疾病。

不良生活方式。吸烟、饮酒可能对药源性疾病的出现有影响。如饮酒可加速某些药物的代谢转化,可损伤肝功能,影响药物的代谢。

过敏体质。过敏反应是一种抗原抗体的免疫反应。使用极小量的药品就能导致致命性严重反应。

(4) 污染物及异物因素

赋形剂、溶剂、稳定剂、染色剂、杂质、分解产物、污染物、异物因素 药物赋形剂、溶剂、稳定剂或染色剂。如胶囊中的色素常可引起固定性药疹。用二甘醇为溶剂的液体制剂,曾数次酿成严重事故,如 1927 年美国的磺胺酞事件、1996 年海地的对乙酰氨基酚口服液事件。

药物副产物、分解产物的因素。20 世纪 60 年代丹麦发生非那西汀中毒死亡事件,是由于副产物对氯乙酰苯胺所致;阿司匹林引起的哮喘是副产物双水杨酯和阿司匹林酞所致。阿司匹林的分解产物游离水杨酸,可引起腹痛。

污染物及异物因素。美国曾发生人生长激素引起的 CJD 的事件:三名侏儒儿童用人生长激素,引起克雅病。血液制品引起艾滋病、乙型肝炎、丙型肝炎。牛源性药品引起疯牛病的问题:明胶、神经节苷酯。大输液中的颗粒物可引起肺部肉芽肿。

第三节 药源性疾病的分类及发病机理

药源性疾病约有 2000 种,截至 2013 年,尚无统一的分类标准,常见以下分类方法:

(1)按病因分,DID 可分为两种基本类型

A 型反应。涉及影响药效学、药动学及药物种类差异所致的各种情况。由药理作用增强所致,与剂量密切相关,发生率高,病死率低,例如:阿司匹林引起的消化道反应,抗凝血药引起的出血等。

B 型反应。主要与药品、病人的免疫反应和遗传药理学因素有关。前者包括药物、辅料及附加剂的分解代谢产物。后者主要指病人特异遗传素质,如红细胞中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6PD)缺乏、遗传性高铁血红蛋白血症、氯霉素再障、皮质激素青光眼等。发生率(20%~30%)虽低于 A 型反应,但病死率高,且难以预测。这类反应属“量效关系不密切型”,反应与药物的药理作用无关,在正规药物筛选过程中不易发现,一旦发生常常会很严重,例如青霉素注射引起的过敏性休克反应等。

(2)按发病的快慢和病情分类:可分为急性药源性疾病和慢性药源性疾病。

(3)按受损系统、器官分类:如药源性中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统、内分泌系统、血液系统疾病等。药源性肝脏、肾脏、心脏、肺脏等重要脏器损害,药源性眼损害、耳损害。此分类与临床结合较紧密。

(4)按病理改变分类:可分为功能性药源性疾病和器质性药源性疾病。

功能性改变。如抗胆碱和神经节阻断药可引起无力性肠梗阻,利舍平引起心动过缓等。

器质性改变。与非药源性病无明显差别,也无特异性,因此,鉴别诊断不能根据病理表现,主要依靠药源性疾病诊断要点。包括有炎症

型(如各型药物性皮炎)、增生型(如苯妥英钠引起皮肤萎缩、皮肤变薄、表皮乳突消失)、血管型(如药物变态反应发生的血管神经性水肿)、血管栓塞型(如血管造影剂引起的血管栓塞)、赘生型(如药物致癌变)等。

(5)按其临床表现,药源性疾病大致可分为下列类型

中毒型。有细胞毒性作用的细胞生长抑制剂,作用于纺锤体抑制机体细胞分裂,如甲氨碟呤等。

炎症型。常见于各种类型药物性皮炎。

胚胎型。妊娠3个月内孕妇用药后,引起胎儿畸形发育,如反应停事件所致海豹肢。

增生型。苯妥英钠等引起牙龈增生,尤以儿童患者为多见。

萎缩型。如注射皮质激素后,可使局部皮肤萎缩,表皮变薄,表皮乳突消失。

浸润型。某些药物性皮炎,如D-青霉胺治疗可引起天疱疮样皮炎,组织学显示表皮细胞有浸润性改变。

血管水肿和血管栓塞型。如药物变态反应发生的血管神经性水肿,如血管造影剂引起的血管栓塞。

功能型。抗胆碱药和神经阻断药应用不当,可发生无力性肠梗阻。

赘生与癌变型。如大量使用萘氮芥治疗时可引起膀胱癌等。

综合各家观点,根据临床用药的实际情况,药源性疾病大致可分四类:1)量效关系密切型(A型);2)量效关系不密切型(B型);3)长期用药致病型;4)药后效应型。这样的分类是符合药理学和毒理学的量效关系这一基本概念的,同时又考虑到药物对机体的影响和机体的对药物的处理过程及传毒理学的问题,因此这种分类法是比较合理的。

第四节 药源性疾病的特点

药物作为致病因子,大约有 1000 种药物可诱发药源性疾病,而且药源性疾病在临床表现、病理组织改变及实验检查等方面。与其他疾病很少有特异性不同。因此,药源性疾病的诊断较为困难,但掌握下列特点有助于早期诊断与治疗。

(1)有明确的用药史

追问患者用药历史,肯定药物是致病因子,是明确诊断的关键。当时所用药物容易查明。应当注意:发病前用过那些药物,查询比较难,特别是老年人及文化较低的人群,牛奶中的抗生素(青霉素等)、猪肉中的瘦肉精(平喘药)、食品中的添加剂及蔬菜、果品上的残余杀虫剂等容易被遗漏;化妆品、染发剂、牙膏中的药物常被忽视。中药无毒的观念是错误的,是否用过中药,亦应在查询之列,不可遗漏。

(2)停止给药可终止疾病发展

绝大多数药源性疾病在停止给药后,可使病情迅速好转或痊愈。值得注意原有基础疾病是否允许停药,不允许停药时是否有取代的药物,应全面考虑,权衡利弊;确定先后停用那个药物或停止全部所用的药物;别忘记停止应用含有药物的食品及日用品等。

(3)“再激发”试验可再现停药后消失的疾病

此试验虽然可靠,但有一定的危险性,特别是再现过敏反应,即使是最低剂量,亦有引起死亡的危险。因此,现在一般较少采用。

(4)药物与疾病现象有因果依存关系

对病程中的“用药时间表”和“发病日程表”进行对照分析,可发现给药时疾病发生,停药时疾病消失,再给药疾病又发生。可排除药物以外的致病因素,是诊断药源性疾病的可靠方法。

第五节 药源性疾病的治疗

药源性疾病的治疗对于药源性疾病应以预防为主,最大限度地减少其发生率,一旦发生则需要准确诊断及时处理,以保证病人的生命安全。其治疗原则为:

(1)及时停药,祛除病因:怀疑或发现出现的病征是由药物引起,临床治疗允许时,首先停止应用所有药物,这样做不但可以及时终止药物继续损害机体,而且有助于诊断。停药后,临床症状减轻或缓解常可提示为 DID。此后根据病情采取治疗对策并找出致病药物。

(2)加强排泄,延缓吸收:对于一些与剂量相关的 DID,临床上可采用静脉输液、利尿、导泻、洗胃、催吐、毒物吸附剂以及血液透析等方法,加速药物的排泄,延缓和减少吸收。例如,磺胺、甘露醇引起的肾损害可通过输液、利尿疏通肾小管,促进药物在肾小管中的排泄。

(3)使用拮抗剂:利用药物的相互拮抗作用来降低药理活性,减少 ADR。如鱼精蛋白能与肝素结合,使之失去抗凝活性,可用于肝素过量引起的出血。谷胱甘肽能激活多种酶,促进药物在体内的代谢,可用于治疗药物性肝炎等。

(4)对症处理:症状严重时,要进行对症治疗。如过敏性休克,发展迅速,可在 1h 内死亡,处理必须争分夺秒,就地抢救。给予吸氧、注射肾上腺素、激素等进行急救;对于过敏性皮肤症状,可以局部用药,缓解瘙痒症状;对于恶心、呕吐等消化道症状可能给予止吐剂等。

第六节 药源性疾病的预防

(1)充分重视,加强医药科普教育

药源性疾病的危害性随着药物的广泛应用,药源性疾病的发生率不断增加给人民的健康带来了很大危害。要充分认识到,药物不单是

治疗的一种手段。也是一种致病的因素,如果对其致病作用认识不足,不加以科学管理,它将成为社会的公害因素,可以给人类带来严重危害。药源性疾病和其他主要一样,应提到重要的日程上来考虑。在诊断过程,要警惕药物可能是致病的因子,参与发病,应及时排除药物的危害。用药过程中要严密观察药物反应。以便及时剂量或调换治疗药物。

同时,运用大众传播媒体及一切可能的场合,提高全民族的卫生防病知识是预防药源性疾病的基本措施,对此我们应宣扬:崇尚科学,有病去医院看医生,不求神拜佛,不迷信“神医”和街头游医;自行购药要接受医院医生的指导,不轻信广告宣传,不迷信“祖传名医”“家传秘方”和“百病皆治”;用药要规范,不要随意加量,不要随意停药,也不要随意延长用药时间,要尽量做到按时用药,漏服要补上;医药护技人员高尚的医德、良好的服务、耐心的解释会增强治疗的信心,防止病人乱投医,滥用药。总之,要尽可能把药物源性疾病的发生减少到最低限度。

(2)做到合理用药

滥用和误用药物是引起药源性疾病的主要原因,如能合理用药则大多数药源性疾病是可以避免的,如何做到正确、有效、安全的用药是预防药源性疾病的有效措施主要有以下几点:首先要明确诊断,依据病情和药物适应证,正确选用药;用药前要详询用药史,凡有青霉素等过敏史的患者,都要禁用此类药物;使用青霉素等抗生素、普鲁卡因等麻醉药、破伤风抗毒素等生物制品、细胞色素 C 等生化制剂、泛影酸钠等诊断药之前,必须做过敏试验,并做好抢救准备;根据治疗对象的个体差异、生理特点及肝、肾功能状态,实行个体化用药;根据病情缓急、用药目的及药物性质,确定给药剂量、给药时间、给药方法及疗程;老人服药,小儿服药都应在帮助病人服完药后离开;尽量减少联合用药,服用复方制剂一定要了解所含药物成分,避免不良的药物相互作用。药师护士发放药物应做到“三查七对”。

(3)加强临床药学工作

药学与临床工作相结合是预防药源性疾病的重要措施。医师与