

• DRUG SAFETY IN CLINICAL PRACTICE •

药物临床安全性



药物临床安全性

李性天 编译

湖北科学技术出版社出版发行 新华书店湖北发行所经销

湖北咸宁地区印刷厂印刷

787×930毫米 32开本 6.5印张 2插页 112千字

1987年9月第1版 1987年9月第1次印刷

ISBN7—5352—0118—0/R·0025

统一书号：14304·134

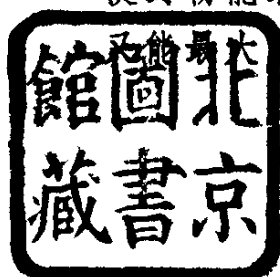
印数：1—7 000 定价：1.55元

序 言

5423/49

药物是防治疾病的重要武器，但药物也都有其二重性，即使用恰当可以治病，而应用不当，轻则延误或加重病情，重则贻误治疗时机，甚至因错误投药而导致疾病。因药物而导致的疾病称为药源性疾病，现今已有用药名来命名的病名，如“四环素牙”、“阿斯匹林胃”等等。

当今由于各边缘学科，如生物药剂学、药物动力学以及临床药理学和治疗学的迅猛进展和相互渗透，使得以合理用药为中心内容的“临床药学”的研究进入了一个全新的境界。而合理用药已成为当今各个学科共同研究的课题，也是提高医疗质量和加强药政管理的必要前提。怎样结合病人的具体情况，使药物能最大效能地发挥有利的治疗作用，而同时最大限度地避免可能的各种不良反应，尤其是

**B**

429654

1

避免因滥用和乱用药物而致的“药疗事故”，是全社会和全体医药界应共同努力以赴的重要任务。国内目前在合理用药的研究和推动方面，正日渐兴起，走向高潮。

李性天同志编译的这本《药物临床安全性》为合理用药提供了许多重要知识，指明了要点，特别是结合病人的临床表现提供了许多值得注意的方面。所以这本书的出版有重要的意义，它是临床医师、护师和药师所应当作重要参考的案头资料。

本书内容重点突出，适用面宽，实用性强，文字流畅，便于检索，利于查阅。

邓 道 济

一九八七年二月于汉口

目 录

1. 常用药物	1
1.1 抗生素	1
局部用抗生素; β -内酰胺酶; 副作用; 肾脏清除; 肝病和肝功能衰竭; 氨基甙类的肾耳毒性	
1.2 抗组胺药	18
用于普通感冒和上呼吸道感染; 注意事项; 药物相 互作用; 神经系统不良反应; 局部用药; 急性中毒	
1.3 H_2 -受体阻断剂	22
西米替丁; 雷尼替丁	
1.4 抗酸药	24
铝中毒; 慢性铝中毒; 铋性脑病和神经病	
1.5 缓泻药	27
安全性; 泻药综合征; 慢性低血钾; 矿物油沉积; 酚酞	

1.6 止泻药.....	30
阿片制剂，苯乙哌啶和阿托品；止泻药和抗生素的 配合；铋；抗胆碱药	
1.7 阿斯匹林和非甾体酸性抗炎药.....	32
消化道损害；过敏反应；止痛药肾病；竞争结合血浆 蛋白；慢性风湿病用药指导；〔附〕醋氨酚；对循环 系统的影响	
1.8 洋地黄.....	40
洋地黄中毒的临床征象；心脏毒性早期识别；洋地 黄治疗的禁忌证；地高辛和奎尼丁	
1.9 拟交感神经药.....	44
肾上腺素；麻黄碱；去甲麻黄碱；去甲肾上腺素； 异丙肾上腺素； β_2 -激动剂；多巴胺和多巴酚丁胺； 可乐定	
1.10 α -肾上腺素能受体阻断剂	48
酚苄明；哌唑嗪；吲哚拉明	
1.11 β -肾上腺素能受体阻断剂	50
1.12 补钾	52
1.13 硝酸酯类	53
不良反应；耐受性	
1.14 钙拮抗剂	54
硝苯吡啶；维拉帕米；双环己哌啶；心可定；硫氮 革酮	
1.15 苯并二氮革类	56
用药注意事项；依赖性	
1.16 三环类抗忧郁药	58
心脏毒性；体位性低血压；抗胆碱能作用；癫痫； 急性停药反应	

1.17 哌醋甲酯	61
1.18 拟交感胺厌食药	62
安全性；氟苯丙胺	
1.19 静脉输液添加药物	64
1.20 肠胃外营养	67
微量营养物质缺乏；代谢性骨病；肝功能不良；脂肪超载综合征	
1.21 表面用皮质激素	72
效能；活性；局部毒性；全身毒性；用药注意事项；眼科用药	
1.22 维生素	75
维生素A；维生素B ₁₂ 和叶酸；维生素C；维生素D；维生素K；维生素E	
2. 常见病药物治疗安全性	81
2.1 心力衰竭	81
过度利尿；利尿作用丢失；低血钾；洋地黄中毒；心肌缺血；药物相互不良反应；治疗无效	
2.2 高血压	85
药物治疗步骤；硫甲丙脯酸；甲基多巴； β -受体阻断剂；呋喃苯胺酸；哌唑嗪；长压定；老年人药物治疗	
2.3 咳嗽	93
可待因；粘液溶解药；抗组胺药	
2.4 支气管哮喘	95
甲基黄嘌呤类；复方抗哮喘制剂	
2.5 结核病和其他分支杆菌感染	98
药物选择；治疗无效；毒性；肾衰竭；肝毒性；孕妇	

2.6 真菌感染	104
二性霉素B; 5-氟胞嘧啶	
2.7 疟疾	106
脑型疟, 抗疟药的不良反应; 孕妇预防给药	
2.8 泌尿道感染	108
无并发症泌尿道感染的抗菌治疗; 反复感染; 插管并发感染; 肾衰竭时的治疗; 萘啶酸和吡哌酸; 呋喃妥因	
2.9 肿瘤化疗	114
对细胞毒药的耐药性; 治疗指导	
2.10 缺铁性贫血	121
补铁禁忌证; 治疗无效; 口服铁剂的选择; 口服治疗的不良反应; 肠胃外给药的危险; 预防性补铁	
2.11 糖尿病	124
胰岛素过敏; 胰岛素性脂肪萎缩和脂肪增生; 胰岛素耐药性; 胰岛素低血糖反应; The Somogyi 反应; β -阻断剂和血糖调节; 磺酰脲类; 乳酸酸中毒; 氯磺丙脲-乙醇性潮红反应	
2.12 痛风	134
秋水仙碱; 消炎痛; 排尿酸药; 别嘌呤醇	
2.13 重症肌无力	138
抗胆碱酯酶药; 皮质激素类; 其他影响肌神经接点的药物	
3. 特殊情况下的病人	142
3.1 孕妇	142
药物对胎儿的损害; 孕妇用药; 妊娠重要临床状态的药物治疗; 呕吐, 癫痫, 风湿病, 结核病, 溃疡性结肠炎, 抗凝血, 忧郁	

3.2 哺乳期妇女	149
3.3 老年人	152
反抑制反应; 神经精神性综合征; 安定药依赖性; 抗胆碱能综合征; 低血糖综合征; 眼反应; 药物治 疗各论; 用药注意事项	
3.4 车辆驾驶员	159
3.5 血卟啉症	160
临床指导; 急性发作的处置; 判断诱发药物	
4. 药物性损害	164
4.1 药热	164
原因; 发病机理; 临床特征; 诱发因素; 诊断; 处 置; 恶性高热	
4.2 过敏性和过敏性样反应	168
发病机理; 症状学; 预测和预防; 鉴别诊断; Hoigne's 综合征; 血清病反应; 药物过敏反应的分类	
4.3 药物性皮肤病	177
诊断和病史; 处置	
4.4 药物性脉管炎	180
临床特征; 别嘌呤醇过敏	
4.5 药物性呕吐	182
甲氧普胺; 大麻生物碱	
4.6 中枢抗胆碱能综合征	185
毒性精神昏乱状态; 体温控制紊乱; 恶性精神抑制 性综合征; 毒扁豆碱	
4.7 药物内耳毒性	188
诊断; 氨基甙类; 水杨酸类; 髓袢利尿药	
5. 药物不良反应评定	191

1 常用药物

1.1 抗 生 素

在使用抗生素时遵循下列使用规则，可收到扬长避短的效果：

(1) 病人以前对某种抗生素产生过不良反应，就应寻求另一类型的等效抗生素作为替代。

(2) 选用某一抗生素，要考虑到其临床药代动力学，尤其要注意其能否透过血脑屏障以及在肾功能衰竭和肝病时的药物分布和清除情况。

(3) 除非有协同作用，一般不主张抗生素联合使用。不恰当的合用可增大抗生素毒性，并使耐药菌株增多，且可加重病人的经济负担，与抗生素单用相比并无优越之处。

(4) 杀菌性和抑菌性抗生素不宜合用。由于某

表 1—1 抑菌或杀菌性抗生素分类

一 类	二 类	三 类
杀菌性 对静止期微生物 也有部分作用	杀菌性 仅对增殖期微生物 有效	抑菌性 高浓度也有杀菌 作用
多粘菌素 链霉素 新霉素 卡那霉素 庆大霉素 西梭霉素 乙基西梭霉素 妥布霉素 丁胺卡那霉素	青霉素 头孢菌素类 万古霉素 利福平	氯霉素 甲砒霉素 四环素类 红霉素 梭链孢酸 洁霉素 氯洁霉素

注解

- (1) 不同类别抗生素合用，可产生如下效应：
分别作用——合用的活性与作用较强的那一组分单用相仿。
相加作用——合用的活性相当于各组分作用之和。
协同作用——合用的活性明显强于各组分作用之和。
拮抗作用——合用的活性比作用较强的那一组分单用时弱。
- (2) 一类和二类内的抗生素合用无拮抗作用。
- (3) 一类抗生素与二或三类抗生素合用极少引起拮抗。一般以杀菌作用为主。
- (4) 二类抗生素与三类抗生素合用，往往导致抑菌作用占优势，即合用的效应主要表现为三类抗生素的抑菌作用，有可能产生拮抗。

些抗生素仅对迅速分裂期的细菌才有杀灭作用，合用的结果仅表现为抑菌(表1—1)。

(5) 对某些器官具有相同毒性的抗生素不宜合用。

(6) 不明原因的发热尽可能不用抗生素。发热数天，若没有临床感染症状，往往为呼吸道病毒感染，以抗生素治疗无效。长时间发热又有感染原因者，多为结核病或细菌性心内膜炎。以上二种情况，盲目使用抗生素都可能延误诊断或扩大损害。

(7) 局部使用抗生素(眼部用药除外)可能是耐药菌株增加的一个重要原因。对于轻度表皮感染，可选用相宜的替代疗法，而严重皮肤感染最好给以抗生素全身治疗。

(8) 预防用抗生素效果多不好，且可产生中毒现象和诱生耐药性菌株。预防用药仅适用于风湿热或细菌性心内膜炎。对于脑膜炎双球菌感染、白喉、泌尿道操作防护、尿道感染反复发作、严重慢性支气管炎以及“痊愈”或“非活动期”结核患者处于某种发病状态时的预防给药尚有很大争议。

(9) 对于一定的致病微生物及其诱发感染，宜选用对之有效且作用范围最窄的抗生素。常用抗生素的抗菌谱见图1。理论上说，严重感染首选肠胃外给药法。

局部用抗生素

抗生素局部用于皮肤、鼻腔和外耳感染时，其

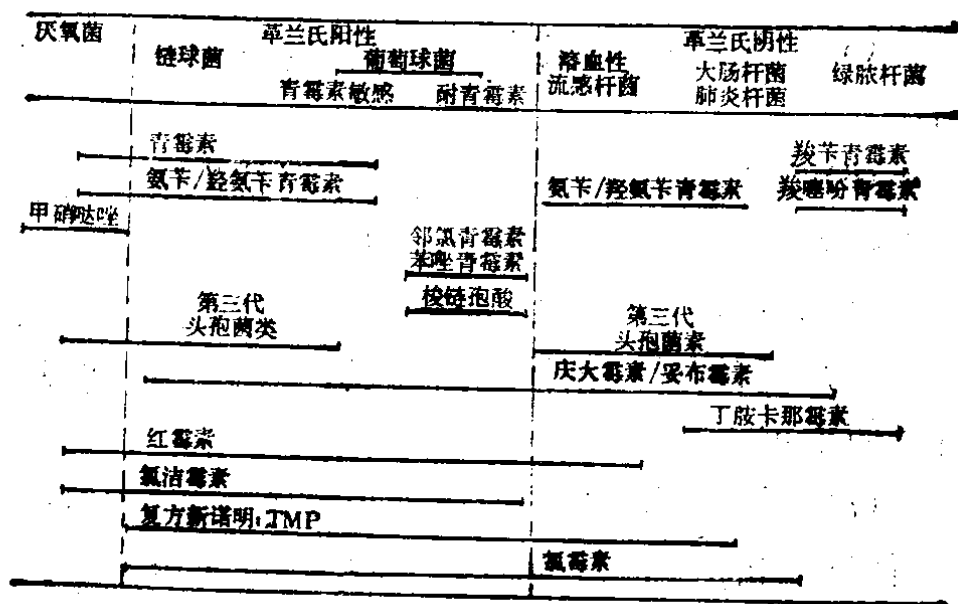


图 1 常用抗生素的选择

效力和安全性都很成问题。对于局部轻度感染，抗菌药物尚可有效，严重感染时，则很难达到有效浓度，必须采用全身治疗。

现已证实，局部使用氨基甙类和四环素类以及梭链孢酸可引起细菌耐药。抗生素浓度太低，常导致细菌选择性变异，使其具有灭活抗生素或减小抗生素穿透自身细胞的能力。由于染色体外 DNA(质粒)的传递作用，细菌耐药性可旋即产生。若对某种氨基甙类抗生素出现了这种耐受性，对其他氨基甙类也有交叉耐受性，所以，这种并非少见的质粒转移可造成对多种抗生素耐药。

一般来说，全身给药的抗生素不作体表使用。

但眼部用药可例外。眼感染可造成严重后果，最难对付的是绿脓杆菌、肺炎链球菌和耐青霉素葡萄球菌。乙酰唑胺、氯霉素和庆大霉素(后者结膜下给药)穿透力较强，能在眼内达到高浓度。

多肽类抗生素(杆菌肽、多粘菌素类、短杆菌酪肽)、多烯类(制霉菌素、纳他霉素)和克霉唑，皮肤或粘膜一般不能吸收，它们实际上不存在耐药性问题，而这可能是临床保留其使用的部分原因。

β -内酰胺酶

β -内酰胺酶以前被认为是能使青霉素母核的 β -内酰胺环破裂而使其失活的葡萄球菌酶。随着半合成、广谱青霉素类和头孢菌素类的发展和广泛使用，出现了可以产生 β -内酰胺酶的耐青霉素和头孢菌素的革兰氏阴性菌，这类 β -内酰胺酶不同于葡萄球菌所产生的。它可与菌体细胞相结合，形成一种渗透屏障，使菌体细胞免受抗生素的破坏(少量产生 β -内酰胺酶是许多革兰氏阴性菌的一种特性，它可能是这种细菌正常生长的必需物)。

β -内酰胺酶可粗略地分为：

- (1) 可选择性地水解青霉素类，对头孢菌素无作用(青霉素酶)。
- (2) 可水解头孢菌素类，对青霉素无作用(头孢菌素酶)。
- (3) 对青霉素类和头孢菌素类均有明显水解作用(“广谱” β -内酰胺酶)。

大多数青霉素酶可灭活苄青霉素、青霉素V、氨苄青霉素、羟氨苄青霉素和羧苄青霉素，对无 β -内酰胺环的抗生素无作用。各类细菌产生青霉素酶和头孢菌素酶的程度，见表1—2。

表 1—2 各种细菌产生的 β - 内酰胺酶

细 菌	青 霉 素 酶	头孢菌素酶*
金黄色葡萄球菌	++++	+++ → +
绿脓杆菌	++++	++ → +
变形杆菌属	+++	+ → +
流感嗜血杆菌	++++	+++ → +
克雷伯氏杆菌属	++++	++ → +
脆弱拟杆菌	++++	++++ → +

*头孢菌素酶对第三代头孢菌素几乎无作用。

副作用

副作用分为两型：①与剂量有关的不良反应，这可从某种抗生素的药理和毒理作用，或从正常菌丛生长受抑的生物效应予以推测。广谱抗生素常发生这类型反应。②与剂量无关的过敏反应，此类型反应一般不能预测。

各种抗生素和化疗药物副作用见表1—3。

表 1—3 抗生素与化疗药物的副作用

副作用 药名	过敏反应	血液 毒性	肾 毒性	肝 毒性	神 经 毒 性	肾功能进行 性减退时禁 用或慎用
青霉素	++ (1)				+	
氟氯青霉素、 双氯青霉素	++				±	
氨苄青霉素 羟氨苄青霉素	++				±	
第三代 头孢菌素	+(1)	±				
氯霉素类	±	+(2)			±	
氨基甙类 ⁽³⁾	+		+(4)		++ (5)	×
四环素类	±	±		±		× (6)
红霉素、 氯洁霉素 ⁽⁷⁾	±			±		
梭链孢酸	±					
万古霉素	++		+		+	×
磺胺类、复 方新诺明	++	±	±	±		

说明：± = 罕见 + = 较少 ++ = 较常见 × = 禁用或慎用

注解

- (1) 青霉素和头孢菌素过敏反应见4.2。
- (2) 氯霉素的骨髓抑制有以下二种机理：
 - a) 与剂量有关，且可逆，主要是影响红细胞形成，同时也可危及血小板和粒细胞。
 - b) 各类血细胞均减少的严重再生障碍性贫血，少见，不可预测，与剂量无关。特异体质。
 前者是由于线粒体蛋白质合成抑制，后者可能是由于先天性生化素质(如核酸合成障碍)所引起。
- (3) 氨基甙类的毒性比较见表1—4。

表 1—4 氨基甙类药的毒性比较表

药 名 \ 毒 性	前庭毒性	耳蜗毒性	肾毒性	神 经 肌 肉 阻 断
链 霉 素	+++	+	+	++
双氢链霉素	+	+++	+	+
新 霉 素	+	++++	+++	+++
新霉素B	+	++++	+++	+++
卡那霉素	+	+++	++	+++
庆大霉素	++	+	++	++
妥布霉素	++	+	++	++

- (4) 在下列情形中，氨基甙类肾毒性增大；与其它肾毒抗生素合用(如万古霉素)；疗程超过10~14天；严重合并症如凝血病、出血、休克、脱水和尿酸盐肾病(肿瘤患者用细胞毒药物治疗时)。
- (5) 氨基甙破坏内耳(耳蜗螺旋器)中纤毛感觉细胞，在下列情形中其耳毒性增大：与强利尿剂合用；