

MEYLER

药物副作用

国际药物不良反应和相互作用百科全书

第十五版

第二卷(C-D)

MEYLER'S Side Effects
of Drugs

The International Encyclopedia of Adverse
Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition)

Volume 2 (C-D)

J.K. ARONSON



原版引进



科学出版社

www.sciencep.com

**Meyler's Side Effects of Drugs: The International
Encyclopedia of Adverse Drug Reactions
and Interactions, Fifteenth edition**

Meyler 药物副作用

国际药物不良反应和相互作用百科全书

第 15 版

主编

JK Aronson, MA, DPhil, MBChB, FRCP, FBPharmacol S
Oxford, United Kingdom

荣誉主编

MNG Dukes, MA, DPhil, MB FRCP
Oslo, Norway

第二卷(C-D)

科学出版社
北 京

图字:01-2007-4275 号

This is an annotated version of

Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Fifteenth edition

J. K. Aronson

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

ISBN-13: 978-0-444-50998-7

ISBN-10: 0-444-50998-4

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

Meyler 药物副作用=Meyler's Side Effects of Drugs; The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Fifteenth Edition; 英文/(英)阿伦森(Aronson, J. K.)主编. —北京:科学出版社, 2007

(国际药物不良反应和相互作用百科全书)

ISBN 978-7-03-020348-9

I. M… II. 阿… III. 药物副作用-英文 IV. R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148174 号

责任编辑:邹凯 霍志国/责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳信达艺术印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 10 月第 一 版 开本:889×1194 1/16

2007 年 10 月第一次印刷 印张:277 3/4

印数:1—1 000 字数:8488 000

定价:880.00 元(全六卷)

(如有印装质量问题,我社负责调换)

Contributors

In this list the main contributors to the Encyclopedia are identified according to the original chapter material to which they made the most contribution. Most have contributed the relevant chapters in one or more editions of the *Side Effects of Drugs Annuals* 23-27 and/or the 14th edition of *Meyler's Side Effects of Drugs*. A few have contributed individual monographs to this edition.

M. Allwood

Derby, United Kingdom

Intravenous infusions—solutions and emulsions

M. Andersen

Odense, Denmark

Antihistamines

M. Andrejak

Amiens, France

Drugs affecting blood coagulation, fibrinolysis, and hemostasis

J.K. Aronson

Oxford, United Kingdom

Antiepileptic drugs

Antiviral drugs

Positive inotropic drugs and drugs used in dysrhythmias

S. Arroyo

Milwaukee, Wisconsin, USA

Antiepileptic drugs

I. Aursnes

Oslo, Norway

Drugs that affect lipid metabolism

H. Bagheri

Toulouse, France

Radiological contrast agents

A.M. Baldacchino

London, United Kingdom

Opioid analgesics and narcotic antagonists

D. Battino

Milan, Italy

Antiepileptic drugs

Z. Baudoin

Zagreb, Croatia

General anesthetics and therapeutic gases

A.G.C. Bauer

Rotterdam, The Netherlands

Anthelmintic drugs

Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics

M. Behrend

Deggendorf, Germany

Drugs acting on the immune system

T. Bicanic

London, United Kingdom

Antiprotozoal drugs

L. Biscarini

Perugia, Italy

Anti-inflammatory and antipyretic analgesics and drugs used in gout

J. Blaser

Zurich, Switzerland

Various antibacterial drugs

C. Bokemeyer

Tübingen, Germany

Cytostatic drugs

S. Borg

Stockholm, Sweden

Antidepressant drugs

J. Bousquet

Montpellier, France

Antihistamines

P.J. Bown

Redhill, Surrey, United Kingdom

Opioid analgesics and narcotic antagonists

C.N. Bradfield

Auckland, New Zealand

General anesthetics and therapeutic gases

C.C.E. Brodie-Meijer

Amstelveen, The Netherlands

Metal antagonists

P.W.G. Brown

Sheffield, United Kingdom

Radiological contrast agents

A. Buitenhuis

Amsterdam, The Netherlands

Sex hormones and related compounds, including hormonal contraceptives

H. Cardwell

Auckland, New Zealand

Local anesthetics

A. Carvajal

Valladolid, Spain

Antipsychotic drugs

R. Cathomas

Zurich, Switzerland

Drugs acting on the respiratory tract

A. Cerny*Zurich, Switzerland*

Various antibacterial drugs

G. Chevreil*Lyon, France*

Drugs acting on the immune system

C.C. Chiou*Bethesda, Maryland, USA*

Antifungal drugs

N.H. Choulis*Attika, Greece*

Metals

Miscellaneous drugs and materials, medical devices, and techniques not dealt with in other chapters

L.G. Cleland*Adelaide, Australia*

Corticotrophins, corticosteroids, and prostaglandins

P. Coates*Adelaide, Australia*

Miscellaneous hormones

J. Costa*Badalona, Spain*

Corticotrophins, corticosteroids, and prostaglandins

P. Cottagnoud*Bern, Switzerland*

Various antibacterial drugs

P.C. Cowen*Oxford, United Kingdom*

Antidepressant drugs

S. Curran*Huddersfield, United Kingdom*

Hypnosedatives and anxiolytics

H.C.S. Daly*Perth, Western Australia*

Local anesthetics

A.C. De Groot*Hertogenbosch, The Netherlands*

Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics

M.D. De Jong*Amsterdam, The Netherlands*

Antiviral drugs

A. Del Favero*Perugia, Italy*

Anti-inflammatory and antipyretic analgesics and drugs used in gout

P. Demoly*Montpellier, France*

Antihistamines

J. Descotes*Lyon, France*

Drugs acting on the immune system

A.J. De Silva*Ragama, Sri Lanka*

Snakebite antivenom

H.J. De Silva*Ragama, Sri Lanka*

Gastrointestinal drugs

F.A. De Wolff*Leiden, The Netherlands*

Metals

S. Dittmann*Berlin, Germany*

Vaccines

M.N.G. Dukes*Oslo, Norway*

Antiepileptic drugs

Antiviral drugs

Metals

Sex hormones and related compounds, including hormonal contraceptives

H.W. Eijkhout*Amsterdam, The Netherlands*

Blood, blood components, plasma, and plasma products

E.H. Ellinwood*Durham, North Carolina, USA*

Central nervous system stimulants and drugs that suppress appetite

C.J. Ellis*Birmingham, United Kingdom*

Drugs used in tuberculosis and leprosy

P. Elsner*Jena, Germany*

Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics

T. Eriksson*Lund, Sweden*

Thalidomide

E. Ernst*Exeter, United Kingdom*

Treatments used in complementary and alternative medicine

M. Farré*Barcelona, Spain*

Corticotrophins, corticosteroids, and prostaglandins

P.I. Folb*Cape Town, South Africa*

Cytostatic drugs

Intravenous infusions—solutions and emulsions

J.A. Franklyn*Birmingham, United Kingdom*

Thyroid hormones and antithyroid drugs

M.G. Franzosi*Milan, Italy*

Beta-adrenoceptor antagonists and antianginal drugs

J. Fraser

Glasgow, Scotland

Cytostatic drugs

H.M.P. Freie

Maastricht, The Netherlands

Antipyretic analgesics

C. Fux

Bern, Switzerland

Various antibacterial drugs

P.J. Geerlings

Amsterdam, The Netherlands

Drugs of abuse

A.H. Ghodse

London, United Kingdom

Opioid analgesics and narcotic antagonists

P.L.F. Giangrande

Oxford, United Kingdom

Drugs affecting blood coagulation, fibrinolysis, and hemostasis

G. Gillespie

Perth, Australia

Local anaesthetics

G. Girish

Sheffield, United Kingdom

Radiological contrast agents

V. Gras-Champel

Amiens, France

Drugs affecting blood coagulation, fibrinolysis, and hemostasis

A.I. Green

Boston, Massachusetts, USA

Drugs of abuse

A.H. Groll

Münster, Germany

Antifungal drugs

H. Haak

Leiden, The Netherlands

Miscellaneous drugs and materials, medical devices, and techniques not dealt with in other chapters

F. Hackenberger

Bonn, Germany

Antiseptic drugs and disinfectants

J.T. Hartmann

Tübingen, Germany

Cytostatic drugs

K. Hartmann

Bern, Switzerland

Drugs acting on the respiratory tract

A. Havryk

Sydney, Australia

Drugs acting on the respiratory tract

E. Hedayati

Auckland, New Zealand

General anesthetics and therapeutic gases

E. Helsing

Oslo, Norway

Vitamins

R. Hoigné

Wabern, Switzerland

Various antibacterial drugs

A. Imhof

Seattle, Washington, USA

Various antibacterial drugs

L.L. Iversen

Oxford, United Kingdom

Cannabinoids

J. W. Jefferson

Madison, Wisconsin, USA

Lithium

D.J. Jeffries

London, United Kingdom

Antiviral drugs

M. Joerger

St Gallen, Switzerland

Drugs acting on the respiratory tract

G.D. Johnston

Belfast, Northern Ireland

Positive inotropic drugs and drugs used in dysrhythmias

P. Joubert

Pretoria, South Africa

Antihypertensive drugs

A.A.M. Kaddu

Entebbe, Uganda

Antihelminthic drugs

C. Koch

Copenhagen, Denmark

Blood, blood components, plasma, and plasma products

H. Kolve

Münster, Germany

Antifungal drugs

H.M.J. Krans

Hoogmade, The Netherlands

Insulin, glucagon, and oral hypoglycemic drugs

M. Krause

Scherzingen, Switzerland

Various antibacterial drugs

S. Krishna

London, United Kingdom

Antiprotozoal drugs

M. Kuhn

Chur, Switzerland

Drugs acting on the respiratory tract

R. Latini*Milan, Italy*

Beta-adrenoceptor antagonists and antianginal drugs

T.H. Lee*Durham, North Carolina, USA*

Central nervous system stimulants and drugs that suppress appetite

P. Leuenberger*Lausanne, Switzerland*

Drugs used in tuberculosis and leprosy

M. Leuwer*Liverpool, United Kingdom*

Neuromuscular blocking agents and skeletal muscle relaxants

G. Liceaga Cundin*Guipuzcoa, Spain*

Drugs that affect autonomic functions or the extrapyramidal system

P.O. Lim*Dundee, Scotland*

Beta-adrenoceptor antagonists and antianginal drugs

H.-P. Lipp*Tübingen, Germany*

Cytostatic drugs

C. Ludwig*Freiburg, Germany*

Drugs acting on the immune system

T.M. MacDonald*Dundee, Scotland*

Beta-adrenoceptor antagonists and antianginal drugs

G.T. McInnes*Glasgow, Scotland*

Diuretics

I.R. McNicholl*San Francisco, California, USA*

Antiviral drugs

P. Magee*Coventry, United Kingdom*

Antiseptic drugs and disinfectants

A.P. Maggioni*Firenze, Italy*

Beta-adrenoceptor antagonists and antianginal drugs

J.F. Martí Massó*Guipuzcoa, Spain*

Drugs that affect autonomic functions or the extrapyramidal system

L.H. Martín Arias*Valladolid, Spain*

Antipsychotic drugs

M.M.H.M. Meinardi*Amsterdam, The Netherlands*

Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics

D.B. Menkes*Wrexham, United Kingdom*

Hypnotosedatives and anxiolytics

R.H.B. Meyboom*Utrecht, The Netherlands*

Metal antagonists

T. Midtvedt*Stockholm, Sweden*

Various antibacterial drugs

G. Mignot*Saint Paul, France*

Gastrointestinal drugs

S.K. Morcos*Sheffield, United Kingdom*

Radiological contrast agents

W.M.C. Mulder*Amsterdam, The Netherlands*

Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics

S. Musa*Wakefield, United Kingdom*

Hypnotosedatives and anxiolytics

K.A. Neftel*Bern, Switzerland*

Various antibacterial drugs

A.N. Nicholson*Petersfield, United Kingdom*

Antihistamines

L. Nicholson*Auckland, New Zealand*

General anesthetics and therapeutic gases

I. Öhman*Stockholm, Sweden*

Antidepressant drugs

H. Olsen*Oslo, Norway*

Opioid analgesics and narcotic antagonists

I. Palmlund*London, United Kingdom*

Diethylstilbestrol

J.N. Pande*New Delhi, India*

Drugs used in tuberculosis and leprosy

J.K. Patel*Boston, Massachusetts, USA*

Drugs of abuse

J.W. Paterson*Perth, Australia*

Drugs acting on the respiratory tract

K. Peerlinck*Leuven, Belgium*

Drugs affecting blood coagulation, fibrinolysis, and hemostasis

Contributors

E. Perucca

Pavia, Italy

Antiepileptic drugs

E.H. Pi

Los Angeles, California, USA

Antipsychotic drugs

T. Planche

London, United Kingdom

Antiprotozoal drugs

B.C.P. Polak

Amsterdam, The Netherlands

Drugs used in ocular treatment

T.E. Ralston

Worcester, Massachusetts, USA

Drugs of abuse

P. Reiss

Amsterdam, The Netherlands

Antiviral drugs

H.D. Reuter

Köln, Germany

Vitamins

I. Ribeiro

London, United Kingdom

Antiprotozoal drugs

T.D. Robinson

Sydney, Australia

Drugs acting on the respiratory tract

Ch. Ruef

Zurich, Switzerland

Various antibacterial drugs

M. Schachter

London, United Kingdom

Drugs that affect autonomic functions or the extrapyramidal system

A. Schaffner

Zurich, Switzerland

Various antibacterial drugs

Antifungal drugs

S. Schliemann-Willers

Jena, Germany

Dermatological drugs, topical agents, and cosmetics

M. Schneemann

Zürich, Switzerland

Antiprotozoal drugs

S.A. Schug

Perth, Australia

Local anesthetics

G. Screaton

Oxford, United Kingdom

Drugs acting on the immune system

J.P. Seale

Sydney, Australia

Drugs acting on the respiratory tract

R.P. Sequeira

Manama, Bahrain

Central nervous system stimulants and drugs that suppress appetite

T.G. Short

Auckland, New Zealand

General anesthetics and therapeutic gases

D.A. Sica

Richmond, Virginia, USA

Diuretics

G.M. Simpson

Los Angeles, California, USA

Antipsychotic drugs

J.J. Sramek

Beverly Hills, California, USA

Antipsychotic drugs

A. Stanley

Birmingham, United Kingdom

Cytostatic drugs

K.J.D. Stannard

Perth, Australia

Local anesthetics

B. Sundaram

Sheffield, United Kingdom

Radiological contrast agents

J.A.M. Tafani

Toulouse, France

Radiological contrast agents

M.C. Thornton

Auckland, New Zealand

Local anesthetics

B.S. True

Campbelltown, South Australia

Corticotrophins, corticosteroids, and prostaglandins

C. Twelves

Glasgow, Scotland

Cytostatic drugs

W.G. Van Aken

Amsterdam, The Netherlands

Blood, blood components, plasma, and plasma products

C.J. Van Boxel

Amsterdam, The Netherlands

Sex hormones and related compounds, including hormonal contraceptives

G.B. Van der Voet

Leiden, The Netherlands

Metals

P.J.J. Van Genderen*Rotterdam, The Netherlands*

Antihelminthic drugs

R. Verhaeghe*Leuven, Belgium*

Drugs acting on the cerebral and peripheral circulations

J. Vermeylen*Leuven, Belgium*

Drugs affecting blood coagulation, fibrinolysis, and hemostasis

P. Vernazza*St Gallen, Switzerland*

Antiviral drugs

T. Vial*Lyon, France*

Drugs acting on the immune system

P. Vossebeld*Amsterdam, The Netherlands*

Blood, blood components, plasma, and plasma products

G.M. Walsh*Aberdeen, United Kingdom*

Antihistamines

T.J. Walsh*Bethesda, Maryland, USA*

Antifungal drugs

R. Walter*Zurich, Switzerland*

Antifungal drugs

D. Watson*Auckland, New Zealand*

Local anesthetics

J. Weeke*Aarhus, Denmark*

Thyroid hormones and antithyroid drugs

C.J.M. Whitty*London, United Kingdom*

Antiprotozoal drugs

E.J. Wong*Boston, Massachusetts, USA*

Drugs of abuse

C. Woodrow*London, United Kingdom*

Antiprotozoal drugs

Y. Young*Auckland, New Zealand*

General anesthetics and therapeutic gases

F. Zannad*Nancy, France*

Antihypertensive drugs

J.-P. Zellweger*Lausanne, Switzerland*

Drugs used in tuberculosis and leprosy

A. Zinkernagel*Zürich, Switzerland*

Antiprotozoal drugs

M. Zoppi*Bern, Switzerland*

Various antibacterial drugs

O. Zuzan*Hannover, Germany*

Neuromuscular blocking agents and skeletal muscle relaxants

导 读

2006年6月,《Meyler 药物副作用——国际药物不良反应和相互作用百科全书》第15版由荷兰Elsevier公司正式发行,这对所有从事药物不良反应监测、关注临床用药安全的医药学工作者及从事医药事业管理工作来说,都是值得高兴和关注的大事。

Dr. Leopold Meyler主编的《药物副作用》(Side Effects of Drug)专著英文版于1952年由Elsevier公司发行。这是当时唯一以“药物副作用”为主题的专门著作,它的问世受到国际医药界的关注。1973年Dr. Meyler辞世,挪威临床医学家Dr. MNG Dukes承担本书第8版主编(1975年)。1980年以来,在保留原书名《Meyler 药物副作用》基础上,增加“国际药物不良反应和相互作用百科全书”(The International Encyclopedia of Adverse Drug Reaction and Interaction)为副标题,使书名更准确地反映了本书新版全貌和深广的专业内涵。本书每四年再版一次。自1977年,每年出版一册《药物副作用年鉴》(Side Effects of Drug Annual),以期及时收载近期药物不良反应的重要信息。英国皇家医师学院及英国药理学会会员、牛津大学著名临床药理学教授Dr. Jeffery K. Aronson,自1991年开始主编Elsevier系列丛书《药物副作用年鉴》,并于2000年协助MNG Dukes教授主编《Meyler 药物副作用》第14版,于2006年承担本书第15版主编工作。Dr. Aronson长期致力于药物不良反应分类、监测及报告体系的研究,其中包括药物不良反应系统评价、Meta分析、药物不良反应病例报告信息的应用、药物治疗的利弊分析、贝叶斯(Bayesian)法分析药物不良反应、用药错误研究、治疗药物监测、局部麻醉药构效关系研究及发展中国家毒理问题简易医学处理方法等多项研究。这些医药学研究的丰富经历,为他主编如此大型药物不良反应和药物相互作用百科全书奠定了深厚的专业基础。通过世界各国医药学界不同专业175位著名专家的通力合作,本百科全书第15版以全新面貌出版,引起国际医药界的高度重视。通观全书,本书新版具有以下特点。

1. 专业信息最为丰富的百科全书:本书包含1500余种药物的相关不良反应信息。遵循循证医学原则,收集整理4万余篇相关参考文献,不仅囊括了本领域重要的经典文献以及新近发表的重要论著,还包涵大量有价值的个例报道,使本书成为药物评价、药物警戒学术领域中拥有原始研究信息和综述文献最为丰富的专业百科全书。

2. 以专论(monograph)综述药物信息:本书所列各药物专论均按本书拟定的系统格式综述该类药物或个别药物的相关信息。各专论内容均包括药物的一般信息、药物不良反应涉及的器官与系统、药物长期作用、药物对子代的影响、药物不良反应发生的易感因素、药物不良反应的诊断与处理等。药物专论又分两种类型。一是一类药物的专论,如抗组胺药类(antihistamines)、氟喹诺酮类(fluoroquinolones)等;二是具体药物专论,如氧氟沙星(ofloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)等。这两种类型的专论形成相互参考(cross-reference)架构,十分有利于读者迅速查阅所需信息的相关细节。

3. 全书检索方便快捷:本版百科全书按各类药物和个别药物专论药名的首字母顺序编辑,检索十分方便。全书又附有药名索引(index of drug names)和不良反应索引(index of adverse effects)两种检索系统,配合两种类型专论间的交互参考,使信息查阅过程极为便捷。

4. 采用药物不良反应DoTS分类法,有利于读者准确把握各类药物不良反应的临床特征:DoTS分类法为Dr. Aronson于2003年首先倡导。该方法强调按药物剂量(dose)-时间(time)-易感性(susceptibility)三要素对药物不良反应进行分类。其中Do指引发药物不良反应的剂量与一般临床推荐剂量的相对关系;T指药物不良反应发生与临床用药时间过程的对应关系;S指影响药物不良反应发生的易感因素。按此法对药物不良反应进行分类,有利于更准确地把握某一具体不良反应的药理学及病理生理学特征,进而有利于对不同类型药物不良反应进行科学防范及临床处理。如糖皮质激素长期应用过程中出现骨质疏松症,其发生于临床治疗剂量条件下,属药物副作用(collateral effect)而非药物毒性作用;其发生与糖皮质激素的长期连续或重复应用有关,应属时间依赖性反应(time-dependent reaction)中的后期反应(late reaction);其易感因素包括年龄、性别两方面。这一不良反应按

DoTS 分类法作如此概括,突现其重要临床特征,对临床医药学工作者防范这一不良反应十分有用。这一新的分类理念,有利于克服传统上将药物不良反应分为 A 型、B 型两种类型的局限性,是药物不良反应分类方法的一大进步。

5. 详细记载药物研发史中具有警示意义的重大事件:20 世纪 60 年代早期,欧洲发生沙利度胺(thalidomide)药害事件。本书从畸胎儿系列病例报道,到妊娠妇女早期服用药物与畸胎儿因果关系的流行病学研究;医药界和药政管理当局从事件中吸取教训,到各国政府进一步完善相关药政管理法规所作的努力,都有详细记载。这些史料,对各国药品监督工作仍具有十分重要的现实意义。不仅如此,本书还收载有 1997 年美国 FDA 批准沙利度胺用于治疗麻风性结节性红斑(erythema nodosum leprosum)以来,围绕沙利度胺进行的一系列有实际意义的实验和临床研究的丰富信息,这对老药新用及制定相关管理政策具有重要参考价值。

一些已上市药品因安全问题而撤市的重要信息,在本书相关药物专论中亦有详细收载。如氟喹诺酮类专论中有氟喹诺酮类药品撤市专节(withdrawal of fluoroquinolones)就替马沙星(temafloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)及格帕沙星(grepafloxacin)各自因不同严重不良反应分别于 1982 年、1999 年和 1999 年相继撤市的原因进行了系统归纳和说明,这对各国开展上市药品评价及监管,实施药物警戒具有重要借鉴价值。

众所周知,药物对人体的作用具有两重性。药物有防治疾病的有利作用,亦有引发不同类型药物不良反应的有害作用。人们在利用药物有利作用的同时,应十分重视药物临床应用的安全问题。任何药物上市前,都必须经过系统的药学研究、药理学及毒理学研究和药物临床试验,以证明新药临床应用的有效性和安全性。但新药上市前的临床试验,受试病例数相对较少,患者入选条件相对严格,临床监测时程亦相对较短,故上市前新药临床有效性、安全性的评价都存在固有的局限性。因此,一种新药未经上市后大范围人群使用,未经上市后的临床监测和评价,人们不可能对其有效性和安全性获得全面认识。

现代医学实践表明,临床用药过程中药源性伤害不容忽视。据世界卫生组织统计,各国住院患者用药过程中药物不良反应发生率高达 10%~20%,其中 5% 患者的死亡与发生严重药物不良反应有关。全球死亡病例约 30% 与用药所致严重不良事件有关。人类在药物研究开发进展中,经历了含二甘醇溶剂的磺胺酞剂事件、沙利度胺事件及氯碘羟喹事件等多起严重药害事件。从吸取历史教训及保障临床用药安全的现实需要出发,人类认识到必须重视药物不良反应的监测,必须建立并完善药物不良反应监测体系,这一监测体系的深化发展和功能的延伸,逐渐发展成一门以发现、评估、理解和防范药物不良反应和其他任何与药物相关事件的科学实践和学科体系,即药物警戒(pharmacovigilance)和药物流行病学(pharmacoepidemiology)。

实施药物警戒,旨在监测和防范临床可能出现的药源性伤害。药物警戒范畴包括合格药品在正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的有害作用,此即通常所指“药品不良反应”,亦包括药物治疗错误(medication error)、药物滥用(drug abuse)、药物误用(drug misuse)以及假药(counterfeit medicine)和劣药的应用所造成的伤害。

实施药物警戒,必须从重视药品不良事件病例报告入手。及时如实呈报药品不良事件病例报告,是发现和识别某种药物特定不良反应的第一线索,是医药界早期获得药品安全信号,形成药源性伤害病因假说的重要途径,亦为我们分析和识别药物不良事件是源于药物不良反应,还是源于药物治疗错误、药物滥用、药物误用或是使用假劣药物造成的伤害,提供了基础信息。因此,呈报药品不良事件病例,是开展上市后药品安全监测和评价的重要基础。

为此,国际上要求各国建立正式的药品不良反应报告制度,构建药品不良事件志愿报告系统(spontaneous reporting system)。我国于 1999 年颁布《药品不良反应监测管理办法(试行)》,这是我国正式实施药品不良反应报告制度的重要标志。2004 年,我国颁布《药品不良反应报告与监测管理办法》,就药品不良反应/事件报告的管理体系、执行主体、报告方式、报告范围、报告时间与程序都作了明晰规定,成为新时期实施药物不良反应/事件报告与监测、加强药物警戒,保障民众用药安全的法规基础。2001 年,我国颁布的《中华人民共和国药品管理法》规定“国家实施药品不良反应报告制度”,有力地促进我国药品不良反应报告和监测工作的开展。在国家食品药品监督管理局药品评价中心

及国家药品不良反应监测中心的技术指导下，我国各省市、自治区药品不良反应监测中心相继成立，在维护民众健康和用药安全方面发挥着重要的作用。

《Meyler 药物副作用——国际药物不良反应和相互作用百科全书》第 15 版导读版由科学出版社科爱传播中心在中国出版发行，为我们提供了如此丰富的药物不良反应和药物相互作用信息，这对我们进一步作好我国药品不良反应报告和监测工作、实施药物警戒、防范和处理不同类型药物不良事件，具有十分重要的意义。这套新版百科全书，既适用于从事药物不良反应监测、上市药品再评价的专业人员以及不同专业的医学工作者和药学工作者，也适用医药院校的教师和从事药品开发事业的研究人员。

本书编辑委员会主要由欧美临床医药学专家组成，亚洲/非洲地区专家极少。由于语言的限制，本书收录文献绝大多数源于欧美的英语文献和法语/德语文献，仅少量信息源于一些亚洲国家以英语发表的文献，而缺少本领域相关的中文文献。作为国际性百科全书，这不能不说是一缺憾，西方社会难以从中了解我国在这一研究领域的重要进展。尽管存在这一不足，全书所提供的不良反应和药物相互作用的丰富信息，仍然是对这些世界共有财富的精心总结。“他山之石，可以攻玉”，我们的工作可以从受益。

曾繁典
华中科技大学同济医学院

序 言

我的医生是个好医生，他使我的病好起来。

Willem Hussem (荷兰) 1900—1974

译者: Peter Raven

“凡事岂能尽如人意”——首要的是不能有害，这句话经常被引用作为优质医疗服务的基石之一，但是它的起源已经无从考证。或许有人这样告诉你，“是源于希波克拉底?”¹。但是这句名言并非源于医学之父希波克拉底誓言，希波克拉底总是用母语希腊文进行写作²。这一拉丁语格言可能来源于罗马医生 Galenius，而其他人却将它归之于后恺撒时代³的一位医生——Scribonius Largus。同时又有许多证据表明它实际起源于 19 世纪英格兰⁴。希波克拉底在他的《流行病学》首卷中将清晰表明“治疗疾病时要牢记两点：获得疗效且不造成伤害。”我们不必为安全性问题而过度困扰，但它确是优质医疗中不可或缺的重要环节。

20 世纪，人类在药物疗效方面获得了很大的改善，但人们对药物毒副作用的密切关注变得尤为重要。目前的困难在于，如何尽早识别一种有价值的药物所致的不良作用，并找到控制方法，以期使该药物治疗风险和效益获得平衡。药物开发过程中有时会获得较以往更加特异的治疗方法，故较少产生非期望的合并症。然而，一种治疗方法越新，出现某类型不良作用的可能性越大，人们很不熟悉这些不良反应以至于当它们发生时，既不能特意地发现，且会在相当长时间里不被认识。今天，确保药物安全性的整个过程已经涉及所有相关人员，无论是研究者、制造商、管理者、医生、药剂师还是药物使用者都不例外，而且在各方面人士间确实需要有效而可靠的信息和认识的沟通。

几十年来，科学治疗学考虑到过去认识的失误，认为精心计划的临床试验有能力达到阐明药物真实性质的目的。就药物的有效性评价而言，这曾经是，现在仍是一个显著的进步，临床试验使得药物评价从此与庸医和非专业性质的活动无缘。新药的临床试验能发现那些在使用者中较多出现的不良反应，如果是严重不良反应，将会阻止该药上市。如果药物不良反应是一过性的且可适度耐受，则会成为提出警告、标明注意事项和禁忌症的依据。问题是存在那些罕见的或在临床试验受试者中完全未观察到的不良反应，当这种药物一旦在全球上市，在不同人群中广泛应用时，这些不良反应可能很快出现。种族和气候的影响可以解释其中一部分原因，另外一部分则可能与食物、酒精或其他药物的相互作用有关，还有一部分仅能用个体的特异质反应来解释。由于散见于世界各地，这些不良反应可能很容易被忽视，或被仅看作是一种巧合，最坏的则是仅当作“罕见轶事”而莫然处之。

尽管临床对照试验的声誉在不断增长，然而药物不良反应的严重性却变得更加明显。这种现象既涉及新药，也涉及老药。沙利度胺（反应停）灾难涉及几千例该药所致的海豹肢畸形儿。所幸的是，在该药上市后两年内，这一灾难性事件被 Widukind Lenz 和其他人根据一些个案报告而得以认识。另外，自 1899 年阿司匹林获得专利到 1965 年认识到其用于小儿退热时可能导致 Reye 综合征，其间经历了几十年。此类事件以及其他一些不引人注意的事情均显示：无论临床对照试验变得多么重要，保持对药物不良反应个例显示的信号的警惕性，是绝对必要的。在药物治疗中非预期事件的发生可能确属巧合，但是再次发生，则可能不会是巧合了，对于许多遭受这类事件折磨的患者来说，仅作传闻则毫无意义。

所幸在 20 世纪 50 年代和 60 年代，人们首次看到了对药物不良反应问题的积极回应。有效的药物管理法规在各国家相继出现。1952 年，荷兰籍教授 Leo Meyler 在收集全球文献数据基础上，出版了第 1 版《药物副作用》。许多国家建立了药物不良反应监测机构以便搜集这一领域的的数据，并严格审查关于药物可疑副作用的报道，由此形成了世界卫生组织全球报告系统的基础。制药企业也日渐认识到他们在搜集和传递信息方面的职责，通过其与卫生界广泛的接触而获得这些信息。此后数年间，有患者报告所用药物的不良反应的系统，其中以瑞典和英国最为成功。所有这些进程，可用法语词汇“pharmacovigilance（药物警戒）”以充分表述。

在当今日新月异的年代，医药文献给我们提供了具有巨大潜能的资源。据信全世界大约有 20 000 种医学杂志，其中 1000 余种的核心期刊主要发布药物不良反应报告和分析，这些内容不仅见于正规的研究报告，也见于书信、社论和不同类型会议报告中。很多这类信息作为十分紧要的知识，却缺少坚实的依据，而仅基于该领域的经验而提醒人们注意。在本书第 15 版修订过程中，在逐渐壮大的专家组鼎力支持下，这本由 Leo Meyler 创导编写的专著，提供了吸引人们关注的方法。在批判性地收集有关证据的过程中，本书作为百科全书式的书籍已成为世界性的重要工具。据此，药物不良反应和相互作用可被认识、讨论，并应用到医疗实践。由于其所含大量的数据和《药物副作用年鉴》的补充，它已经成为确保合理用药的重要参考工具。鉴于本书的影响力和不可替代性，Meyler 已成为负责任的医疗监护的重要支柱。

M. N. Graham Dukes
《Meyler 药物副作用》荣誉主编
挪威奥斯陆
(辛华雯译，曾繁典校)

注释

1. Lichtenhaeler C. Histoire de la Medicine, Fayard, Paris, 1978; 117.
2. Smith CM. Origin and uses of *Primum non nocere*. J Clin Pharmacol 2005; 45: 371-7.
3. Albrecht H. Primum nil nocere. Die Zeit, 6 April, 2005.
4. Notably in a book by Inman T. *Foundation for a New Theory and Practice of Medicine*. London, 1860.
5. I am indebted to Jeffrey Aronson for his own translation of the Greek original from Hippocrates *Epidemics*, Book I, Section XI, which seems to convey the meaning of the original
[ἀσκεῖν περὶ τὰ νοσημὰτα δῶν, ὠφελεῖν ἢ μὴ βλάπτειν] rather better than the published translations of his work.

前 言

自 55 年前 Leopold Meyler 发表关于药物不良反应主题的首篇综述以来, 本书已成为药物不良反应和药物相互作用研究领域内的标准参考书。此版则是本书的全新版本。尽管我们沿用原书名《Meyler 药物副作用》, 但副标题“国际药物不良反应和相互作用百科全书”既反映了现代的专业术语, 亦明确了本书涵盖范围。本书结构可能有所变动, 但作为百科全书仍然是药物不良反应和相互作用方面最全面的参考资料来源及其相关问题讨论的主要信息来源。

研究范围

本百科全书涉及的范围十分广泛, 不仅纳入大部分新老处方药, 亦纳入许多非处方使用的物质(如麻醉药、消毒剂、影响生活方式的药物、滥用的药物)、草药、医疗设备(如血糖测定仪)以及替代和补充疗法中所用方法。此版中, 一些视为过时的药物, 如沙利度胺、牛痘苗, 在收录时已重新撰写并予保留; 另一些药物, 如己烯雌酚, 虽然不再使用, 但其影响仍存在而予收录; 还有部分药物目前虽认为已经过时, 但新版中仍然保留。这既有历史原因, 也由于人们尚不清楚一个老药何时可能再次与另一药物存在相关或提供与其他药物存在相关的有用信息。本书第 14 版发行以来, 某些药物已经从一些国家撤市, 如罗非考昔、西沙必利、苯丙醇胺、卡法根(见胡椒科)等。虽然如此, 本书仍收录这些物质的详细专论, 因我们可从这些资料吸取教训, 而且在某些情况下, 这些药物与仍在应用的其他同类药物存在关联。我们也不能预测这些化合物最终是否会以其他形式或由于新的适应症而被再次应用。

过去 15 年中, 高质量证据的使用在治疗学实践中日益受到重视, 其中主要来自于大规模随机临床试验和许多此类试验结果的系统综述。虽然我们可以通过这类方法获得药物有益效应的有用信息, 但药物有害作用方面的证据包括不良反应却很难获得。基于各种原因, 使一些能较好评价药物有益效应的试验亦很难提供药物有害作用的证据。这些原因如下:

- 有益作用常呈单一形式, 而有害作用则通常表现为多种形式;
- 任何单一有害作用的几率通常均小于有益作用的几率, 故难以发现; 且多个有害作用可以累积而影响药物的效益-风险平衡;
- 药物的有益作用可以事先确认, 而有害作用则不能或并非总能事先预知;
- 药物有益作用的时间过程一般可预测, 而有害作用的时间过程通常不能预测, 与试验的周期相比较, 有害作用的时间过程可能大大延迟。

鉴于此原因, 需要进行更大规模且有时需持续时间更长的临床研究, 以发现药品的有害作用。近年来已进行了药物不良反应系统综述的尝试, 但是这些努力亦存在如下局限性:

- 药品随机临床试验中很难收集到药物有害作用; 临床试验不可能持续足够长的时间以检测所有的有害作用;
- 即使这些有害作用已被收集, 但由于药物有害作用的发生日益增加, 它们亦很少见诸报道;
- 即使有报道, 却也很少在报道标题和摘要中提及;
- 即使见诸报道, 在大型数据库中也很少见到它们的索引。

据此可知, 从随机对照试验中搜集不良反应信息来进行系统评价, 存在困难。从表 1 所列证据可得知这一事实。该表列出两卷《药物副作用年鉴》中所用到的不同类型信息的比例, 在本百科全书中这些比例大致相同。

本书中, 在一切可能的地方都重点强调来源于系统评价和各种临床试验的信息, 这可从试验结果报道(观察性研究、随机研究、安慰剂对照研究)的新标题上得以反映出来。但许多药物不良反应的报道(约 30%)属传闻轶事, 其证据仅来源于一个或几个病例, 故许多个案研究(见下文)亦包括其内。我们需要更好的方法来利用这些通过大量的个案提供的信息。

结构

读者会发现, 本书新版与以前版本的第一个主要不同处在于新版本改为专论式的结构。以往本书中单一药物的信息会散见于不同章节, 如以往环孢素首先出现在第 37 章, 同时又在第 45 章也多处散见其相关内容。在新版中, 环孢素内容则被载整理作为一篇单独的专论。专论按字母顺序排列, 如果需要则可相互参考。例如, 你想寻找关于西替立嗪的专称, 你将会被提示参阅关于抗组织胺类的一般补充性专题, 这种专论里会有许多与西替立嗪相关的信息。而西替立嗪专论题只包括西替立嗪的相关信息, 不包括其他抗组胺药的信息。每一专论中资料的编排方式与《药物副作用年鉴》(Side Effects of Drug Annuals, SEDA) 相同 (见 “如何使用本书”)。

病案报道

本书的一个新特点是纳入不良反应的病例报告 (case reports), 这一特点在《药物副作用年鉴》可见, 但以往各版本均未采用。在年鉴中报告并讨论的大约 30% 的文献均源于病例报告 (见表 1, 体现了这一特点)。在有些情形下, 个例报道仅包含有关药物不良反应的信息, 而另一些病例报告, 则显示一种不良反应的变异形式。病例报告更加直接提示一种药物的不良反应, 这可使读者更准确地理解所报道事件确切的性质。

药物不良反应的分类

本书的另一个新特点是引入了药物不良反应 DoTS 分类法。D (dose) 即不良反应发生时与治疗量相关的剂量, T (time-course) 即不良反应的时间过程, S (susceptibility factor) 指个体的易感因素 (见 “如何使用本书”)。此方法已用于所选的不良反应。我希望随着 SEDA 不断的出版和本百科全书电子数据库的扩展, 使用这种方法对日益增长的不良反应进行分类将是可能的。

参考文献

由于所有原始文献和二手文献均在年鉴中得到充分考证, 对于现有的信息量而言, 此百科全书已变得更加简洁 (仅文献绝对数量增加了), 有许多内容未附参考资料, 而可与年鉴作交互参考, 尽管并非所有信息读者都易获得, 但我们希望达到此目标。本百科全书经历了许多年的发展历程, 重新整理其所涉及的参考资料是一项艰巨的工程, 但本版的发行已迈出了重要一步。许多原始资料的参考文献已被重新整理, 现在几乎没有一篇评论性文献不能追溯到至少一篇原始文献。此外, 发表在年鉴 23 到 27 (SEDA-23 至 SEDA-27) 的几乎所有资料都收录在新版本中并有注解。因此, 本新版百科全书含有 40 000 多条参考文献。为获得更详尽的表述, 读者仍然需要参考年鉴的早期版本 (SEDA-1 至 SEDA-22), 偶尔亦需查阅本书的前期版本, 但是, 现已有百科全书的电子版, 这一缺点在未来新版中将会得到修正。

方法和撰稿人

我最初准备通过结合《Meyler 药物副作用》第 14 版和最近 5 期年鉴 (SEDA-23 至 SEDA-27) 的内容来编辑本新版百科全书的 [最新的文献收录于 SEDA-28 和即将出版的 SEDA-29 中]。我随后重新整理了遗漏的参考文献, 并在那些尚未涉及重要信息的地方进行扩展。专论初稿形成后寄交专家审阅, 最后的定稿过程采纳了他们的意见。由衷感谢本书以往各版和年鉴的作者, 感谢审阅此版各专论的专家, 感谢他们的辛勤劳动和所贡献的专业经验。

致谢

本书第 15 版的出版系由 Elsevier 公司的 Joke Jaarsma 发起并精心筹划而成, 他在前几版的百科全书和《药物副作用年鉴》的出版工作中提供了大力支持。早期和 Elsevier 公司的 Dieke van Wijnen 关于本书结构的讨论具有不可估量的价值。Utrecht 大学药学系 Leufkens 教授在收集资料方面给予了我们很大帮助, 他所在单位药学专业学生在 Elsevier 公司 Joke Zwetsloot 的指导下参与了本书电子化录入工作。在我进行扩充和编辑资料过程中, Christine Ayorinde 提供了充分的帮助, Renee Aronson 审查了国际非专利名称。Elsevier 公司的 Liz Perill 参入审定和校对参考文献, 他还和 Ed Stolting 一道复制编辑资料并指导将其转换成不同的电子版本。Bill Todd 编制索引, Stephaine Diment 对整个项目进

行了监督，并负责协调每个人的工作。

表 1 1999 年至 2003 年国际上发表的 6576 篇药物不良反应文章的类型
(SEDA-24 和 SEDA28 综述)

文章类型	数量* (%)
一个或一系列佚事 (即报道的病例)	2084 (29.9)
较大的随机对照试验或观察性研究	1956 (28.1)
小型随机对照试验或观察性研究或非随机研究 (包括病例系列报告)	1099 (15.8)
大综述, 包括已发表研究的非系统性统计分析	951 (13.7)
简要评论 (如社论或信)	362 (5.19)
实验性研究 (动物或体外的)	263 (3.77)
Meta 分析或其它形式的系统综述	172 (2.47)
官方的陈述 (如政府组织、WHO 或制造商)	75 (1.07)
描述的总数*	6962
文章的总数	6576

* 一些文章以一种以上方式进行表述。

Meyler 的历史

本书历史可以追溯到 55 年前, 详情可见 <http://www.elsevier.com/locate/meyler> 网页, 各卷已在标题页前列出。Leopold Meyler 是个医生, 当他亲身经历抗结核药物的不良反应时, 他发现没有任何单独的书籍可供全科医师获得药物不良反应的信息, 1881 年创刊的 Louis lewin 编著的“Die Nebenwirkungen der Arzneimittel” (《药物的不良效应》) 已经绝版 (SEDA-27, xxv-xxix)。因此, Meyler 开始调查当时的文献, 最初以荷兰语出版了“Schadelijke Nevenwerkingen van Geneesmiddelen” (Van Gorcum, 1951), 随后以英文出版了《药物副作用》(Elsevier, 1952)。他跟踪随访药物不良效应调查, 每一个调查大约持续 2~4 年, 最终收录在 1976 年 Graham Dukes 主编的第 8 卷 (SEDA-23, xxi-ii-xxvi) 中。Meyler 于 1973 年逝世, 这时公开出版的文献量太多, 已难压缩在 4 年为 1 个周期的版本里, 于是年刊便开始取而代之。《药物副作用年鉴》第一期于 1977 年出版。四年一度的述评已被整个领域重要的补充性的各学科调查报告所取代。1980 年, 《Meyler 药物副作用》百科全书首次出版, 其版次标注为第 9 版。

从那时起, 《Meyler 药物副作用》每 4 年再版一次, 为业内人士提供多学科调查研究资料。如果按此进程计算, 本书第 15 版应在 2004 年出版。但由于版本更迭, 本书的信息量和性质已发生变化。在新千年里, 本书新版需要一个革新的方法以满足需要, 在许多同仁的共同努力下, 我们花了稍长的时间已达此目的。

自 Meyler 在一本 192 页的书中发表他的第一篇报道以来, 我们已走过一段漫长的路程, 我想他的在天之灵会赞同这本新版百科全书。

J. K. Aronson
2005 年 10 月于牛津