



YE AND DRUG REACTIONS

眼與藥物反應

张 家 铎 编 著

罗 成 仁 审 阅

金 初 璠

成都科技大学出版社

眼与药物反应

张家铎 编著

罗成仁 审阅

金初瑛

成都科技大学出版社

一九九一年·成都

眼与药物反应

张家铎 编著

成都科技大学出版社出版发行
成都市老年事业印刷厂印装

787×1092 毫米 1/32 印张 13 字数 28 千字

1991 年 5 月 第 1 版 第 1 次印刷

印数 1~2000 册

书号 ISBN 7-5616-0733-4/R·19

定价: 4.3 元

目 录

第一篇 总 论	(1)
第 1 章 药物不良反应概述	(1)
1.1. 药物不良反应的发生率	(2)
1.2. 药物不良反应的含义和分类	(2)
1.3. 影响药物反应的因素	(4)
1.4. 药物不良反应的诊断和处理原则	(10)
1.5. 药物不良反应的预防	(12)
第 2 章 药源性眼病	(15)
2.1. 眼的解剖生理特征	(15)
2.2. 眼与药物不良反应	(16)
2.3. 药源性眼睑病	(22)
2.4. 药源性结膜病	(24)
2.5. 药源性泪器病	(27)
2.6. 药源性角膜病	(29)
2.7. 药源性晶体损害	(31)
2.8. 药源性瞳孔及色素膜改变	(33)
2.9. 药源性视力和屈光改变	(34)
2.10. 药源性眼运动异常	(35)
2.11. 药源性眼内压异常	(36)
2.12. 药源性视网膜疾病	(37)
2.13. 药源性视神经病变及中毒性弱视	(39)
2.14. 药源性眼的发育异常	(40)
2.15. 药源性眼病的监测	(40)
第二篇 各 论	(44)

第3章 抗感染药物	(44)
3.1. 抗生素	(44)
3.2. 抗结核药	(57)
3.3. 抗麻风药	(63)
3.4. 抗真菌剂	(64)
3.5. 抗疟药	(66)
3.6. 杀阿米巴药	(71)
3.7. 驱肠虫药	(73)
3.8. 抗原生动物剂	(75)
第4章 作用中枢神经系统的药物	(80)
4.1. 兴奋药	(80)
4.2. 减食欲药	(80)
4.3. 抗焦虑药	(81)
4.4. 抗惊厥药	(83)
4.5. 抗抑郁药	(87)
4.6. 抗精神病药	(91)
4.7. 迷幻药	(97)
4.8. 镇静剂和催眠药	(99)
第5章 止痛剂、抗风湿药物及麻醉阻断剂	(108)
5.1. 弱止痛剂	(108)
5.2. 强止痛剂	(111)
5.3. 抗风湿药	(113)
5.4. 抗痛风药	(119)
5.5. 麻醉阻断剂	(120)
第6章 麻醉药物	(123)
6.1. 全麻药	(123)
6.2. 局麻药	(126)
6.3. 麻醉辅助剂	(126)

6.4.医用气体·····	(132)
第7章 消化道药物·····	(137)
7.1.治消化道溃疡药·····	(137)
7.2.抗酸剂·····	(137)
7.3.止吐剂·····	(138)
7.4.降血脂药·····	(139)
7.5.解痉药·····	(139)
7.6.胃肠道及泌尿道刺激药·····	(143)
第8章 心血管及肾脏药物·····	(146)
8.1.治偏头痛药·····	(146)
8.2.治心绞痛药·····	(147)
8.3.抗心律失常药·····	(149)
8.4.抗高血压药·····	(154)
8.5.毛地黄甙类·····	(159)
8.6.周围血管扩张剂·····	(162)
8.7.血管加压药·····	(164)
8.8.利尿剂·····	(169)
8.9.高渗剂·····	(171)
第9章 激素及影响激素机理药物·····	(176)
9.1.肾上腺皮质类固醇·····	(176)
9.2.排卵药·····	(184)
9.3.口服避孕药·····	(184)
9.4.甲状腺激素·····	(188)
9.5.抗甲状腺药·····	(188)
第10章 影响造血和凝血的药物·····	(192)
10.1.抗贫血药·····	(192)
10.2.抗凝剂·····	(193)
10.3.血代用品·····	(196)

10.4. 促产药	(196)
第 11 章 治糖尿病药物及维生素类	(198)
11.1. 降血糖药	(198)
11.2. 维生素类	(199)
第 12 章 抗过敏及治疗神经肌肉疾病的药物 ..	(202)
12.1. 抗重症肌无力药	(202)
12.2. 抗组胺药	(202)
12.3. 抗震颤麻痹药	(205)
12.4. 胆碱酯酶复活剂	(207)
12.5. 肌松弛药	(208)
第 13 章 抗肿瘤药物	(211)
13.1. 抗肿瘤药	(211)
第 14 章 重金属拮抗剂及其他药物	(221)
14.1. 乙醇中毒治疗药	(221)
14.2. 螯合剂	(221)
14.3. 皮肤科用药	(223)
14.4. 辅助诊断药(造影剂)	(225)
14.5. 免疫抑制剂	(225)
14.6. 溶剂	(226)
14.7. 菌(疫)苗	(227)
第 15 章 眼科用药物	(232)
15.1. 抗青光眼药	(232)
15.2. 抗菌剂	(235)
15.3. 抗病毒药	(235)
15.4. 碳酸酐酶抑制剂	(237)
15.5. 减充血剂	(238)
15.6. 缩瞳剂	(239)
15.7. 散瞳药和睫状肌麻痹药	(246)

15.8. 眼用染料	(248)
15.9. 眼用植入药	(249)
15.10. 眼用防腐剂	(251)
15.11. 蛋白分解酶	(252)
15.12. 眼用局麻药	(254)
15.13. 眼用高渗剂	(258)
15.14. 内眼冲洗剂	(258)
15.15. 玻璃体置换物	(260)
15.16. 组织粘合剂	(264)
第 16 章 中草药	(269)
16.1. 全身给药对眼的影响	(269)
16.2. 局部用药致眼的副反应	(270)
16.3. 致眼不良反应药	(271)
16.4. 眼部用药致全身不良反应	(295)
索 引	(299)
药源性眼病(症状)药物索引	(299)
中文药名索引	(372)
英(拉丁)文药名索引	(390)

第1篇 总 论

第1章 药物不良反应概述

人类在防治和诊断疾病的过程中, 药物往往产生与防治目的无关的而又不利于患者的不良反应 (Adverse drug reactions), 致使机体某些器官、组织或系统产生功能性或器质性损害而表现出各种体征、症状, 称为药源性疾病 (Drug-induced disease) 或医源性疾病 (Iatrogenic disease)。几乎所有的药物都可以引起不良反应, 只是反应的程度和频率不同。目前, 国外使用的药物逾万种, 国内药物 4 千多种。随着药物种类日益繁多, 药物不良反应的发生率也在不断增加。据报告, 近年肝脏疾病约有 $1/5$ 与使用药物有关, 文献中已出现“呋喃咀啉肺”、“非那西汀肾”、“阿司匹林胃”、“四环素牙”等各种“药物病”名; 国外由于药物不良反应而急诊入院的约占 3%, 住院患者对治疗的不良反应大约 1~30%。国内情况可能与此相仿或更高。

鉴于药物反应的严重性, 许多国家从 60 年代开始先后建立了药物不良反应报告、登记和管理制度, 并成立了相应的监测机构。有本国、国与国之间的协作, 目的在于及早发现药物 (尤其新药) 的严重不良反应; 确定已知的或新发现的不良反应情况; 对药物不良反应进行流行病学调查, 以及研究其机理和后果等。近 10 余年来, 药物对眼和视觉系统的损害在国外也受到政府有关部门, 研究工作者及临床医生的广

泛重视，并有专门的机构成立和专著问世。70年代末，美国有关机构对可能的药源性眼副作用进行全国性登记，请临床医生报告所有的这类病例。目前，国内对药物不良反应的全面监测尚待开展。

1.1. 药物不良反应的发生率

除美国以外，对药物不良反应尚未作全面流行病学调查，因此很难得到一个较确切的发生率。国内有人统计1964～1974年182727病例中1155例有药物反应，发生率为0.63%。据60至70年代国外主要文献资料统计，入院患者中药物不良反应的发生率为2～7.9%；住院患者对治疗的不良反应为0.9% (772/86100, Reidenberg, 1968)～36.4% (3600/9900, Bcosp, 1972)。与药物有关的死亡率，美国为1.2% (17/13842)，新西兰为1.4% (3/2215)，加拿大为0.5% (1/1892)，德国为1% (1/1077)，意大利为0 (0/523)。Proter和Sick (1977)调查各国患者26462人，与药物有关死亡24人，为0.9%。英国药物安全委员会 (CSD) 从1964年起，8年内收到药物副反应报告28000份，其中1000份 (3.5%) 涉及眼部。估计这些报告不及实际发生的10%。

1.2. 药物不良反应的含义和分类

药物对机体的影响可分为治疗作用和不良反应。治疗作用是药物对治疗目的所发生的作用。而不良反应是与治疗目的无关的其它作用。治疗作用和不良反应可以随着治疗目的不同而互相转化，例如利用阿托品抑制胃肠道平滑肌痉挛治疗腹部绞痛时，其抑制唾液分泌作用所引起的口干则是不良反应；当阿托品作麻醉前给药时，抑制腺体分泌是用药目

的，而平滑肌松弛作用引起的术后肠胀气，尿潴留便成为不良反应。

药物不良反应，根据其反应程度和性质可分为副作用、毒性作用、继发反应等。

副作用是在通常剂量下出现的与治疗无关的作用，一般都较轻，危害不大。如阿托品治疗胃肠绞痛时出现的口干和视力模糊。毒性作用是在药物用量过大或用药时间过长，或个体敏感性较高时出现，对人体危害较大。如肝、肾、心血管、中枢神经系统及造血系统等损害，甚至可危及生命。但有的毒性作用较轻，很难与副作用区别。继发反应是指在应用药物治疗以后所引起的一种不良后果，如长期应用广谱抗菌素所致的继发感染(二重感染)。

过敏反应仅是极少数具有过敏性体质的患者，在常用量或低于常用量药物时发生的一些特殊反应，对于一般人即使用中毒剂量也不发生。大多数过敏反应都与免疫机理有关，故称为变态反应；少数是由遗传因素所致，则称特异质(特异性遗传素质)。根据免疫学原理，药物变态反应可分为四型，即Ⅰ型(速发型)反应：涉及抗原-抗体(主要为IgE，次为IgG)在嗜硷性细胞及肥大细胞表面接触，导致具有药理学活性的介质(如组胺、肝素、激肽等)释放，引起支气管痉挛、咽喉水肿及血管扩张，继之血压下降和休克。Ⅰ型反应可仅表现为皮肤反应如荨麻疹，也可出现危及生命的全身反应如过敏性休克；Ⅱ型(细胞毒性)反应是细胞表面抗原与抗体(IgG、IgM)之间的补体结合反应，引起细胞溶解。最常受损的是红细胞，也可损害白细胞、血小板等；Ⅲ型(局部炎症或坏死)反应涉及抗原-抗体复合物在一个或多个器官沉着，这些复合物沉积在血管壁或基膜引起局部炎症，导致肾脏

损害及血清病等。Ⅲ型反应是由 IgG 或 IgM 与补体 C_3 、 C_5 、 C_6 、 C_7 介导的；Ⅳ型(迟发型)反应是变应原与淋巴细胞直接反应的结果，没有血循抗体。通常仅有皮肤症状，如表现为湿疹，接触性皮炎，感染性疾病等；有时也可引起某些严重药物反应，如氟烷(Halothane)源性肝病。

药物不良反应一般分为 A 型和 B 型两大类：

A 型药物不良反应(量变型异常)：是由于药物的药理作用增加所致。其特点是可以预测，通常与剂量有关，发生率高而死亡率低。B 型药物不良反应(质变型异常)：是与正常药理作用完全无关的一种异常反应。一般很难预测，常规的毒理学筛选难以发现。这类反应发生率虽低，但死亡率高。这类反应可分为药物异常性和患者异常性两种。前者包括有效成分分解，药物的添加剂、增容剂、稳定剂、着色剂、赋形剂和化学合成中产生的杂质起的作用。患者异常性常与患者的特异质有关。如红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏所致的溶血性贫血，遗传性高铁血红蛋白血症，血卟啉病等。抗原抗体反应，致癌及致畸等反应也属 B 型。

1.3. 影响药物反应的因素

药物与疾病的关系在宿主体内极其复杂，一个药物的作用是化学物质与患病个体及其环境间复杂相互作用的结果。在讨论任何药物反应时均应考虑三个方面：患者、疾病、活性药物(Active drug)。患者年龄、性别、遗传因素及疾病状态，药物的性质、用量、给药的途径及药物联用等都特别有关。

1.3.1. 年龄 随年龄增加，人体的药物代谢率减慢，故老年人的药物副反应较多。另一方面，老年人的许多器官恢复能

力减弱，以致许多药物的治疗和毒性剂量间适应范围变窄。O'Malley 等(1971)发现老年患者用安替匹林和保泰松的血浆半衰期，比年轻患者分别高 45% 和 29%。已证实，>65 岁的人与正常年轻人相比，肾小球滤过率和肾小管的功能约低 30%；90 岁龄的“正常”肾功能仅为 30 岁者的一半，减弱的肾功能可能因失水、充血性心衰、糖尿病性肾病等老年常见疾病而变坏。在这种情况下，老年男、女对洋地黄甙类、氨基糖甙类抗菌素、皮质类固醇、抗凝剂、止痛剂及镇静剂等均易出现老年型药物不良反应。

儿童与成人个体对于药物反应的差异主要是体重的缘故。其它因素是儿童正处在生长发育阶段，生理状态亦不同，如神经系统、内分泌系统及许多器官尚未完善，而新陈代谢较旺盛，对某些用药有其特殊性。

1.3.2. 性别 性别同年龄一样明显影响药物代谢。妇女在月经、妊娠、哺乳期中有特殊的生理状态，对某些药物的反应也与一般不同。有限研究提示，全身药物不良反应似乎更常见于女性。众知氨基比林，保泰松或氯霉素导致的粒细胞缺乏症，女性较男性多得多，两者之比为 3:1。氯霉素导致的全血细胞减少女性也多于男性。女性，特别是年轻女性对氯霉素的保护机理似乎较低。至于眼的毒副反应是否也女性多于男性尚不清楚。

1.3.3. 遗传因素 正常人的遗传变异对药物作用有明显影响，特别是这些变异涉及酶系统时。如许多药物在其代谢中均要被乙酰化，乙酰化是由遗传决定的，因人而异。正常成人大约可分成两组，即快、慢乙酰化者。人群中，慢型发生率有种族区别，爱斯基摩人占 5%，中国人占 15%，犹太人占 55~57%，印度人占 60%，埃及人为 83%。乙酰化慢型比快型

有更高的药物(原形)血浆浓度,因而用药期间潜伏着更大的药物副反应可能性;而快型常常对治疗反应差。在体内需要乙酰化的药物有异烟肼、肼苯哒嗪(Hydralazine)、苯乙肼(Phenelzine)、磺胺(Sulphonamides)、氨苯砒(Dapsone)、普鲁卡因胺(Procainamide)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)等。

临床上有重要意义的是抗结核药异烟肼,肝组织活检标本已发现快型个体比慢型者有较高的N-乙酰基转移酶。乙酰基转移酶水平是遗传决定的,属常染色体隐性遗传,慢乙酰化者系隐性纯合子,快型者为显性杂合子或显性纯合子。

Rawlins(1975)将涉及遗传机理的药物不良反应分为两类。第一类起因于药物代谢动力学的异常。第二类属药效学的异常。第一类包括慢型乙酰化、琥珀酰胆碱水解障碍(血浆中假性胆碱酯酶活力降低或缺乏、常隐遗传)、过氧化氢酶缺乏(常隐遗传)、苯妥英钠慢羟化(肝微粒体氧化酶缺乏、常隐或性连显性遗传)、双香豆素高敏性(肝微粒体氧化酶羟化作用缺乏)、非拉西汀脱乙基障碍(常隐遗传)、葡萄糖醛酸基转移酶缺乏(常隐遗传)、次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶(HGPRT)缺乏(性连隐性遗传)等。第二类包括G6PD缺乏症(性连不完全显性遗传)、华法令耐受性(常显遗传)、激素性青光眼(常隐或多基因遗传)、高铁血红蛋白还原酶缺乏(常隐遗传)、遗传性肝性卟啉症(常显遗传)等。

所谓“药物遗传疾病”(Pharmacogenetic disorders)最初由Vogel(1959)提出,仅限于指用药后才出现的遗传病,现在包括了存在于人与所用药物之间相互作用中与遗传有关的种种情况。因此,这个名称可以包括一个肾功能不良的

患者用某种药物后出现副反应，而这个肾病（如多囊肾病）是遗传的。也包括某些对药物的高敏性及特应性反应。临床上，许多过敏情况，如哮喘、枯草热等。都可能有药物的类似变态反应性或特应性反应家族史。

1.3.4. 疾病状态 多种形式的疾病是用药的一个重要环境因素。疾病状态对药物的作用能产生突出影响，特别是肝、肾有损害时，药物的作用可以增强或延长，毒性也可以增加。其它疾病，如心血管、肺、内分泌性或代谢性疾病同样具有很强的相互影响。

肾病：除了直接或间接损害肾脏的药物外，有许多药物能在有肾功能损害的患者体内蓄积，导致药物作用或毒性的改变。例如口服降血糖药在肾衰时将导致明显的低血糖发作。许多抗菌素和抗生素在肾排泄功能受损时表现出异常毒性。强心甙类主要由肾排除，肾功衰时则在体内蓄积。一个血尿素水平为 100mg/ml 的患者所需地高辛仅为正常肾患者的一半。这样的患者用地高辛时更易出现眼副反应，如常常观察到的色觉改变。抗高血压药物如甲基多巴(Methyldopa)，苄二甲胍(Bethanidine)，胍乙啶(Quanethidine)，异喹胍(Debrisoquine)，及心得安(Propranolol)等部分取决于肾排泄。

药物在肾病患者血浆蛋白中的结合，也是一个因素。据Koch-Weser及Sellers (1976)调查，许多药物结合在急、慢肾衰或肾病时减弱，包括阿司匹林及其它水杨酸类，巴比妥，强心甙类，安妥明(Clofibrate)，氯甲苯噻嗪(Diazoxide)，速尿(Frusemide)，吗啡，保泰松(Phenylbutazone)，苯妥英(Phenytoin)，多种磺胺及氨苯喋啶(Triamterene)等，在血浆中结合减弱时，毒性均会增强。

肝病：许多药物都通过肝脏代谢，并在肝脏中变得更 有 水溶性而进入胆汁。这个过程是由于存在肝细胞微粒体及部分滑面内质网的各种氧化、还原、水解或结合的作用完成的。药物在肝脏代谢可增强药效(如保泰松)，减弱效力(如潘生丁)或产生毒性衍生物(如朴热息痛)。有时，肝脏代谢是临床发挥药效必需的，如环磷酰胺(Cyclophosphamide)。肝脏功能受损将明显改变依赖肝脏代谢药物的作用。

许多药物都能与血浆蛋白广泛结合，在治疗浓度时仅是处于游离状态的一小部分能向血管外液弥散而发挥作用。因此，如果这些与血浆蛋白的结合减弱，在正常剂量下也会产生更强毒性。许多药物与血浆蛋白的相互作用都受肝功能的影响，包括氨苯砞(Dapsone)，安定(Diazepam)，洋地黄毒甙(Digitoxin)，荧光素，速尿，丙咪嗪(Imipramine)，吗啡，保泰松，苯妥英，奎宁，甲磺丁脲(Tolbutamine)，氨苯喋啶，苒丙酮香豆素(Warfrain)等在肝病患者血浆中都可能低于正常。Affrime 等(1975)证实奎在宁肝硬化患者血中游离部分浓度，平均是正常肝脏患者的 3 倍。Porter 等(1975)指出，轻度的血蛋白减少即可导致苯妥英的血浆游离部分成倍增加。流行病学调查表明，安定、苯妥英和强的松的副反应，最常见于血白蛋白过少症患者。

眼病：眼的各种病理情况也能影响它对全身、局部用药的反应。例如去神经症候群(Horner、Riley-Day 及 Adie 综合征等)，局部用低浓度作用于自主神经系统的药物即可产生正常状态下高浓度才能引起的反应；Down 综合征易对阿托品眼液产生超敏性反应。

1.3.5. 药物性质 一种药物固有的药理学性质决定了它在体内的药物学作用，包括其吸收、代谢和排泄。药物进入血

循环的难易程度和透过血 - 脑或血 - 房水屏障的能力将决定药物应用后影响眼组织及机能的能力。

1.3.6. 药物剂量 几乎每一种药物, 如果用量过大, 均会产生毒性作用。药物的毒性水平是由于日剂量大或长时间给药所致。如氯喹, 当用于疟疾治疗时, 很少发生眼并发症。但用于控制类风湿关节炎及红斑狼疮时, 剂量相对较大, 则可损害视网膜。角膜上皮再生可被大剂量皮质类固醇阻碍, 被小剂量延缓。

1.3.7. 给药途径 给药途径不同, 达到靶器官的药物浓度不同, 药物的反应亦异。即使同一种药物, 用口服、肌注射、血管内注射、皮下注射或局部应用引起的反应常有差别。例如全身给皮质类固醇引起的白内障则较局部用药所致白内障的发生率高得多; 相反, 局部给药致激素性青光眼则比全身用药时更常见。同样的局部给药, 结膜下注射皮质类固醇就比滴眼时对角膜伤口的干扰(成纤维细胞增殖)强。临床上, 眼副反应大多发生在口服或非肠道给药。但是, 皮肤局部用药, 尤其当皮肤有损伤时, 亦可通过全身吸收而影响眼。磺胺类和一些抗菌素(尤青霉素), 局部应用产生的反应比口服时高数倍。

1.3.8. 联合用药 同时用多种药物, 可发生协同作用、拮抗作用、禁忌作用等, 而引起各种反应。例如, 一个药物能改变其它药物的吸收、分布、代谢和排泄; 也能改变某个组织、器官对其它药物的敏感性, 或在同一组织场所或同样的生理学系统中的作用。两种药物的化学配伍禁忌能导致药理学失败。在治疗中加入或停用一种药物时亦可出现相互反应。这些将涉及许多部位和机理。通常, 药物副反应的发生率随用药增多而上升。