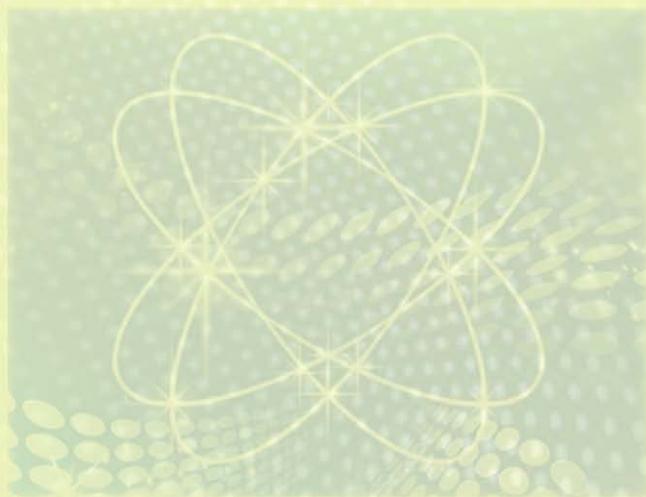


# 药物不良反应与合理应用

黄德斌等 主编



湖北科学技术出版社

# 药物不良反应与合理应用

黄德斌 杨 峰 徐元翠 主 编  
胡泽华 刘文春

湖北科学技术出版社

## 《药物不良反应与合理应用》参编人员

主 编	黄德斌	杨 峰	徐元翠	胡泽华	刘文春
副主编	向 琴	陈开广	彭绪坤	谭子富	雷淑英
	龙克萍	于新桥	蒋耀军	刘景珍	赵 敏
	吴克梅	谭从容	幸茂晖	向君华	唐 敏
编 委	曾莉蓉	谢 婷	肖昌玉	张鸿雁	杨华艳
	李 曼	张 波	魏小栋	杨雪梅	覃 慧
	唐 艳	张千和	邓红玲	张金红	张前燕
	朱 滨	任方元	龚年金	梁 欢	黄 飞
	王园媛	覃大明	许 飞	李光才	孙莉芳
	高 琼	张义生			

## 内 容 提 要

回顾大大小小的药物不良反应事件,给人类健康带来了深重的危害和深刻的教训。因此,如果用药不合理,就会产生许许多多的弊端。特别是在当今复杂的医疗环境下,许多医生常常注意药物本身的功效及经济价值,较为忽视服药的方法、药物不良反应以及药物之间的相互作用。使得患者用药一大堆,耗费医药费一大笔,有时不见病情改善,甚至出现严重不良反应。为严格控制不良反应及合理用药,充分发挥所用药物的功效,尽量减少药物的毒副作用,我们出版了此书。本书分为四篇。第一篇主要阐述药源性疾病及相互作用,第二篇阐述常见药物不良反应及合理应用,第三篇阐述治疗药物监测与管理,第四篇阐述临床合理用药。

本书可供临床医务人员、医药院校师生参考。

# 序

药物是人类用于预防、治疗、诊断疾病和计划生育的重要物质。中国有句俗语：“是药三分毒”。因此，如果用药不科学、不合理，就会产生许许多多的弊端，甚至发生意外。古代文献《尚书》中就提到“若药弗瞑眩，厥疾弗廖”，认为只有药性发作，使人感到头晕目眩，疾病才能治愈。它反映了祖先早在 2500 多年前就认识到服用药物会使人产生难受的症状。我国的第一部药学专著《神农本草经》记载的 365 种药物，分为上、中、下三品，其中有的药物“无毒”，可以多服不伤人；有的有毒，用时要“斟酌其宜”；有的“多毒，不可久服”，表明此时已经对药物的治疗作用、毒副作用有了充分认识，对于合理用药、安全用药有了初步认识。因此，后来重视大量有关中药的产地、采集、炮制，有关药物的升、降、浮、沉作用，配伍方面的相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反的种种配伍用药原则等，十分强调区分君、臣、佐、使作用，强调同病异治、异病同治的方法。

20 世纪 60 年代的“反应停”事件，给人类造成了意想不到的伤害，反应停（沙利度胺、酞胺哌啶酮）虽然为人类控制妊娠期的精神紧张、防止孕妇恶心方面起到了很好的作用，但导致出生了很多畸形婴儿（海豹儿）。“拜斯亭”事件，虽然延缓高脂血症的发展有很好的疗效，但可导致横纹肌炎继发肾功能衰竭。“伟哥事件”，虽然伟哥能治疗阳痿，但伟哥可导致心脏病发作、中风、脑溢血甚至“暴毙”。另外，非那西丁肾脏损害、女性性激素致癌、氯碘羟喹至亚急性脊髓视神经病、二磺二乙基锡中毒性脑炎、二硝基酚致白内障、氨基比林血液病、含汞药物中毒、芬氟拉明和阿司咪唑等药害事件，还有培氟沙星、洛沙坦、奈韦拉平、阿波卡韦、扎那米韦等警告事件。回顾这些大大小小的药物不良反应事件，给人类健康带来了深重的危害和深刻的教训。近年来，类似的事件又层出不穷，这些药物出现不良反应的严重程度和频率都足以使人们震惊。因此，如果用药不合理，就会产生许许多多的弊端。特别是在当今复杂的医疗环境下，许多医生常常注意药物本身的功效及经济价值，较为忽视服药的方法、药物不良反应以及药物之间的相互作用。使得患者用药一大堆，耗费医药费一大笔，有时不见病情改善，甚至出现严重不良反应。

为严格控制不良反应和合理用药，充分发挥所用药物的功效，尽量减少药物的毒副作用，我们编写了此书。本书初稿由黄德斌提出大纲，进行查新、收集、整理并进行全面修订、编排、审稿工作，其他人员主编相应章节。

本书中，彭绪坤主持编写各章节所涉及药物对实验室诊断的干扰内容，并主编第十八章、第三十六章、第四十一章以及参编第二十九章。

在编写过程中参阅了大量资料，吸收了国内外研究新成果，并引用了大量论文材料，在此向原作者表示谢意。由于本书涉及面广，相近的专业书籍不多，内容疏漏和错误在所难免，望广大读者和同仁批评指正。

# 目 录

## 第一篇 总论

第一章 概述 .....	(1)
第二章 药物不良反应与药源疾病 .....	(11)
第一节 药物不良反应的定义与分类 .....	(11)
第二节 药源性疾病的分类 .....	(16)
第三节 药源性变态反应性疾病 .....	(18)
第四节 药源性肾脏疾病 .....	(43)
第五节 药源性消化系统疾病 .....	(54)
第六节 药源性心血管疾病 .....	(70)
第七节 药源性血液系统疾病 .....	(84)
第八节 药源性神经系统疾病 .....	(94)
第九节 药源性呼吸系统疾病 .....	(104)
第十节 药源性滥用与依赖 .....	(112)
第十一节 药源性致畸致癌 .....	(125)
第十二节 药源性皮肤病 .....	(135)
第十三节 药源性性功能障碍与不育不孕 .....	(147)
第十四节 药源性眼耳损伤 .....	(153)
第十五节 药源性内分泌系统疾病 .....	(166)
第十六节 药源性低血糖症与骨质疏松症 .....	(172)
第十七节 药源性流感样综合症 .....	(178)
第十八节 药物不良反应与药源性疾病的发生机制 .....	(182)
第十九节 影响药物不良反应与药源疾病产生的因素 .....	(185)
第二十节 药物相互作用与不良反应 .....	(188)
第二十一节 药物不良反应与药源疾病诊断和处理 .....	(195)
第二十二节 药物不良反应与药源性疾病的监测 .....	(196)
第二十三节 药物不良反应监察报告制度 .....	(209)
第三章 药物相互作用 .....	(212)
第一节 药物相互作用定义与类型 .....	(212)
第二节 体外药物相互作用 .....	(212)
第三节 药代学方面相互作用 .....	(213)
第四节 药效学方面相互作用 .....	(217)

第五节 疾病对药物相互作用影响 .....	(219)
第六节 中西药物相互作用 .....	(221)
<b>第四章 临床用药注意事项 .....</b>	<b>(238)</b>

## 第二篇 常见药物不良反应与合理应用

<b>第五章 传出神经系统药物不良反应与合理应用 .....</b>	<b>(246)</b>
第一节 传出神经药理概论 .....	(246)
第二节 胆碱受体激动药物 .....	(250)
第三节 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药物 .....	(253)
第四节 胆碱受体阻断药物 .....	(256)
第五节 肾上腺素受体激动药物 .....	(275)
第六节 肾上腺素受体阻断药物 .....	(290)
<b>第六章 中枢神经系统药物不良反应与合理应用 .....</b>	<b>(305)</b>
第一节 中枢兴奋药物与食欲抑制药物 .....	(305)
第二节 镇静催眠药物 .....	(316)
第三节 抗癫痫和抗惊厥药物 .....	(325)
第四节 抗精神失常药物 .....	(342)
第五节 中枢镇吐药物 .....	(368)
第六节 抗震颤麻痹药物(抗帕金森病药) .....	(368)
第七节 抗老年性痴呆药物 .....	(370)
<b>第七章 中枢镇痛药物不良反应与合理应用 .....</b>	<b>(375)</b>
第一节 阿片类天然生物碱 .....	(376)
第二节 阿片受体拮抗剂 .....	(380)
第三节 癌痛的镇痛 .....	(382)
第四节 戒毒 .....	(383)
<b>第八章 解热镇痛抗炎药物不良反应与合理应用 .....</b>	<b>(384)</b>
第一节 概述 .....	(384)
第二节 乙酰水杨酸和有关化合物 .....	(388)
第三节 苯胺衍生物类 .....	(393)
第四节 吲哚酰胺类 .....	(395)
第五节 芳基丙酸类 .....	(399)
第六节 芳基乙酸类 .....	(400)
第七节 烯醇类 .....	(401)
第八节 吡唑酮 .....	(403)
第九节 烷酮类 .....	(405)
第十节 邻氨基苯甲酸类 .....	(405)
第十一节 选择性 COX <sub>2</sub> 抑制剂 .....	(406)
第十二节 抗痛风药 .....	(406)
第十三节 解热镇痛抗炎药物的合理应用 .....	(410)

第九章 麻醉药与麻醉辅助药物不良反应与合理应用 .....	(412)
第一节 全身麻醉药物 .....	(412)
第二节 局部麻醉药物 .....	(424)
第三节 骨骼肌松弛药物 .....	(432)
第十章 心血管系统药物不良反应与合理应用 .....	(435)
第一节 离子通道概论及钙通道阻滞剂 .....	(435)
第二节 抗充血性心力衰竭药物 .....	(447)
第三节 抗高血压药物 .....	(456)
第四节 抗心律失常药物 .....	(502)
第五节 抗心绞痛药物 .....	(528)
第六节 直接扩张血管药物 .....	(538)
第七节 降血脂药物与抗动脉粥样硬化药物 .....	(538)
第十一章 影响血液与造血系统药物不良反应与合理应用 .....	(557)
第一节 抗凝血药物 .....	(557)
第二节 促凝血药物 .....	(568)
第三节 抗贫血药物 .....	(575)
第四节 升白细胞药物和造血细胞生长因子 .....	(578)
第五节 抗红细胞增多症及抗白血病药物 .....	(580)
第六节 血容量扩充药物及血、血制品和代用品 .....	(585)
第十二章 影响内脏系统药物不良反应与合理应用 .....	(587)
第一节 作用于消化系统药物 .....	(587)
第二节 作用于呼吸系统药物 .....	(634)
第三节 作用于泌尿生殖系统药物 .....	(662)
第十三章 影响内分泌药物不良反应与合理应用 .....	(715)
第一节 下丘脑-垂体激素及相关药物 .....	(715)
第二节 甲状腺激素与抗甲状腺药物 .....	(720)
第三节 影响血糖药物 .....	(730)
第四节 肾上腺皮质激素类药物 .....	(746)
第五节 性激素与避孕药物 .....	(760)
第六节 治疗骨质疏松症类药物 .....	(780)
第十四章 抗感染药物不良反应与合理应用 .....	(782)
第一节 抗感染药物概论 .....	(782)
第二节 抗微生物感染类药物 .....	(814)
第三节 抗寄生虫感染类药物 .....	(985)
第十五章 抗肿瘤及影响免疫功能药物不良反应与合理应用 .....	(1005)
第一节 抗肿瘤药物 .....	(1005)
第二节 影响免疫功能药物 .....	(1062)
第十六章 影响变态反应药物不良反应与合理应用 .....	(1076)
第一节 组胺及组胺受体激动药物 .....	(1077)
第二节 组胺受体阻断药物 .....	(1078)

第三节	抑制过敏介质药物 .....	(1095)
<b>第十七章</b>	<b>其他药物不良反应与合理应用 .....</b>	<b>(1099)</b>
第一节	维生素类药物 .....	(1099)
第二节	酶制剂类药物 .....	(1117)
第三节	血液制品类药物 .....	(1126)
第四节	静脉输液类药物 .....	(1129)
第五节	生物制品 .....	(1152)
第六节	消毒防腐类药物 .....	(1155)
第七节	皮肤眼科用药物 .....	(1165)
第八节	解毒类药物 .....	(1174)
第九节	放射与造影类药物 .....	(1183)

### 第三篇 治疗药物监测与管理

<b>第十八章</b>	<b>治疗药物监测与合理用药原则 .....</b>	<b>(1195)</b>
第一节	治疗药物监测 .....	(1195)
第二节	给药方案设计与调整 .....	(1201)
第三节	影响药物作用的因素及合理用药原则 .....	(1204)
<b>第十九章</b>	<b>新药临床研究及注意事项 .....</b>	<b>(1211)</b>
第一节	新药临床试验设计与分期 .....	(1211)
第二节	新药生物等效性试验设计 .....	(1226)
<b>第二十章</b>	<b>临床药物试验管理 .....</b>	<b>(1230)</b>
第一节	GCP 形成与发展 .....	(1230)
第二节	GCP 实施的意义 .....	(1232)
第三节	新药临床试验管理规范 .....	(1232)
<b>第二十一章</b>	<b>药品审批、管理与评价 .....</b>	<b>(1239)</b>
第一节	新药概念与分类 .....	(1239)
第二节	新药报批与审批 .....	(1240)
第三节	基本药物政策与分类管理 .....	(1242)
<b>第二十二章</b>	<b>临床合理用药概述 .....</b>	<b>(1246)</b>
第一节	合理用药的原则 .....	(1246)
第二节	药物的合理选择与合理用量 .....	(1248)
第三节	药物的合理用法 .....	(1250)
第四节	药物的合理停用 .....	(1251)
第五节	药物相互作用效应与评价 .....	(1254)
<b>第二十三章</b>	<b>机体节律与合理用药 .....</b>	<b>(1258)</b>
第一节	机体节律对药物在体内过程的影响 .....	(1258)
第二节	机体节律对药效的影响 .....	(1260)
第三节	机体节律与药物不良反应 .....	(1260)
第四节	机体节律与合理用药 .....	(1260)

<b>第二十四章 妊娠、分娩及哺乳期合理用药</b> .....	(1264)
第一节 妊娠期母体与胎儿药物代谢动力学特点 .....	(1264)
第二节 妊娠期、分娩期及哺乳期合理用药 .....	(1266)
<b>第二十五章 新生儿药代学特点及合理用药</b> .....	(1274)
第一节 新生儿药代学特点 .....	(1274)
第二节 新生儿对药物反应特点 .....	(1276)
第三节 新生儿常见疾病合理用药 .....	(1280)
<b>第二十六章 老年人合理用药</b> .....	(1285)
第一节 老年人器官功能特点 .....	(1285)
第二节 老年人药代学与药效学特点 .....	(1288)
第三节 老年人用药原则 .....	(1291)
第四节 老年人常见疾病合理用药 .....	(1293)
<b>第二十七章 高血压合理用药</b> .....	(1296)
第一节 抗高血压的治疗目标与药物分类 .....	(1296)
第二节 高血压的合理用药 .....	(1298)
<b>第二十八章 心力衰竭合理用药</b> .....	(1302)
第一节 心力衰竭药物的治疗原则 .....	(1302)
第二节 强心苷类药物的合理应用 .....	(1303)
<b>第二十九章 心律失常合理用药</b> .....	(1307)
第一节 心律失常机制与药物分类 .....	(1307)
第二节 抗心律失常的主要药物 .....	(1307)
第三节 心律失常的合理用药 .....	(1310)
<b>第三十章 心绞痛合理用药</b> .....	(1311)
第一节 心绞痛机制与药物分类 .....	(1311)
第二节 抗心绞痛的主要药物 .....	(1312)
第三节 心绞痛的合理用药 .....	(1313)
<b>第三十一章 动脉粥样硬化合理用药</b> .....	(1317)
第一节 调节血脂药物 .....	(1317)
第二节 抗血小板药物 .....	(1317)
第三节 动脉粥样硬化的合理用药 .....	(1317)
<b>第三十二章 神经系统疾病合理用药</b> .....	(1321)
第一节 重症肌无力的合理用药 .....	(1321)
第二节 震颤麻痹的合理用药 .....	(1322)
第三节 癫痫的合理用药 .....	(1325)
第四节 疼痛性疾病的合理用药 .....	(1329)
第五节 失眠与惊厥的合理用药 .....	(1330)
<b>第三十三章 精神疾病合理用药</b> .....	(1332)
第一节 精神病的合理用药 .....	(1332)
第二节 抑郁症的合理用药 .....	(1332)
第三节 焦虑症的合理用药 .....	(1333)

第四节	躁狂症的合理用药 .....	(1333)
<b>第三十四章</b>	<b>消化系统疾病合理用药 .....</b>	<b>(1334)</b>
第一节	胃肠疾病的合理用药 .....	(1334)
第二节	肝胆疾病的合理用药 .....	(1343)
<b>第三十五章</b>	<b>前列腺疾病和勃起功能障碍合理用药 .....</b>	<b>(1350)</b>
第一节	前列腺疾病的合理用药 .....	(1350)
第二节	勃起障碍的合理用药 .....	(1354)
<b>第三十六章</b>	<b>骨质疏松症合理用药 .....</b>	<b>(1357)</b>
第一节	骨质疏松症的病因与类型 .....	(1357)
第二节	骨质疏松症的合理用药 .....	(1359)
<b>第三十七章</b>	<b>感染性疾病合理用药 .....</b>	<b>(1367)</b>
第一节	菌类感染疾病的合理用药 .....	(1367)
第二节	病毒感染疾病的合理用药 .....	(1370)
第三节	寄生虫感染疾病的合理用药 .....	(1370)
<b>第三十八章</b>	<b>肿瘤性疾病合理用药 .....</b>	<b>(1371)</b>
<b>第三十九章</b>	<b>免疫性疾病合理用药 .....</b>	<b>(1373)</b>
<b>第四十章</b>	<b>变态反应性疾病合理用药 .....</b>	<b>(1378)</b>
<b>第四十一章</b>	<b>中毒性疾病合理用药 .....</b>	<b>(1381)</b>
第一节	中毒的常规处理 .....	(1381)
第二节	有机磷中毒的合理用药 .....	(1382)
第三节	有机氟中毒的合理用药 .....	(1383)
第四节	氰化物中毒的合理用药 .....	(1384)
第五节	毒鼠药中毒的合理用药 .....	(1386)
第六节	吗啡及类似物中毒的解救 .....	(1387)
第七节	苯二氮卓中毒的解救 .....	(1387)
第八节	$\beta$ 受体阻断药中毒的解救 .....	(1388)
第九节	洋地黄中毒的解救 .....	(1388)
第十节	肌松药及抗胆碱药物中毒的解救 .....	(1389)
<b>第四十二章</b>	<b>水肿性疾病合理用药 .....</b>	<b>(1390)</b>
第一节	利尿药在水肿疾病中的应用 .....	(1390)
第二节	水肿性疾病利尿药的合理用药 .....	(1390)
<b>第四十三章</b>	<b>儿科合理用药 .....</b>	<b>(1394)</b>
第一节	儿童生长发育特点 .....	(1394)
第二节	小儿药代学和药效学特点 .....	(1396)
第三节	小儿药物治疗学特点 .....	(1398)
第四节	儿科常用药物与液体疗法 .....	(1403)
<b>参考文献</b>	.....	(1414)
<b>后记一(参编章节)</b>	.....	(1415)
<b>后记二(参编人员情况)</b>	.....	(1417)

# 第一篇 总 论

## 第一章 概 述

### 一、我国药物不良反应的历史回顾

当世界上许多地方尚处于蛮荒时代的时候,中华民族的祖先对于药物和药物不良反应已经有了相当深刻、比较系统的认识,并总结出了不少理论以及预防不良反应的措施和防范,祖国医学历来就十分强调药物君、臣、佐、使的配伍,强调同病异治、异病同治的用药法则,一切从具体病人的实际出发,在防止药物不良反应方面有着十分有效的措施。

早在 170 万年前,中华民族的祖先就有了活动的痕迹。为了生存和繁衍后代,人类不断要同大自然作斗争,还要同各种疾病、外伤作斗争,由此也就有了原始的医药活动。4 000 年前的殷墟甲骨文中就有了人体各部位的名称和几十种疾病的名词。自从有了文字时代,就记下了许多疾病和药物的名称。公元前西周的著作《诗经》中就记载了 50 多种中草药的名称。人类在使用药物的过程中,不可避免地要遇到药物的毒副作用。现今传世的古代文献《尚书》中就提到“若药弗瞑眩,厥疾弗廖”,认为只有药性发作,使人感到头晕目眩,疾病才能治愈。它反映了祖先早在 2 500 多年前就认识到服用药物会使人产生难受的症状。我国的第一部药学专著《神农本草经》收录的 365 种药物,分为上、中、下三品,其中有的药物“无毒”,可以多服,多服不伤人;有的有毒,用时“斟酌其宜”;有的“多毒,不可久服”,表明此时已经对药物的治疗作用、毒副作用有充分认识,并且初次提出了合理用药、安全用药的概念。从那以后,我国不同朝代均有著名的医药学家,注意总结临床用药的经验,深入研究有关中药的产地、采集、炮制,中药的温、凉、寒、热四性和辛、甘、酸、苦、咸五味以及有关药物的升、降、浮、沉的作用,配伍方面的相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反和种种配伍用药禁忌等,以便提高疗效和减少毒副作用。

### 二、国外药物不良反应事件

#### 1. 重大药物不良反应事件

(1) “反应停”事件。自从人类发明了各种各样的化学药物以来,这些新的药物既给人类带来了极大的益处,也给自己造成了意想不到的伤害。其中最典型的案例之一,就是著名的反应停事件。20 世纪 50 年代,美国开发推出了一种能控制妊娠期的精神紧张、防止孕妇恶心的新药反应停(沙利度胺、酞胺哌啶酮)。但 1959 年,联邦德国各地出生过手脚异常的畸形婴儿,1961 年,德国的 3 位医生报告,许多产妇生下没有手脚的恐怖怪婴。伦兹博士对这种怪胎进行了调查,于当年发表了“畸形的原因是催眠剂反应停”的结论。在正常情况下,胚胎的生长都应按照基因上的生命密码指令有规律地形成,可是反应停药物却能使这种指令在某一部位受到障碍,其结果是使得胎儿发育中产生变异,因而,服用该药的孕妇出现四

肢短小,甚至没有前背或上背的怪胎,手直接生长在肩膀上,成为“海豹胎儿”,引起了世界各国的重视该药在1961年被禁用,但当时全世界约有8 000名婴儿已经受害。直到1963年止,在世界各地如联邦德国、美国、荷兰和日本等国,由于服用该药物而诞生了12 000多名这种形状如海豹一样的可怜的婴儿。由于“反应停”在出售之前,并未仔细检验其可能产生的副作用,它提醒人们,任何新药在用于临床之前必须经过长期的观察。

(2)“拜斯亭”事件。对化学药物的盲目依赖,已造成了许多不应有的悲剧。中国有句俗语“是药三分毒”。德国最大的制药企业拜耳公司生产的降血脂、降胆固醇药拜斯亭(Lipobay,西立伐他汀钠)。其可以选择性和竞争性的抑制HMG-COA还原酶,抑制体内胆固醇和极低密度脂蛋白的合成,通过抑制极低密度脂蛋白合成而使低密度脂蛋白生成减少。该药同时抑制甘油三酯的生成,从而引起甘油三酯浓度下降;此外,尚可升高高密度脂蛋白的浓度,促进胆固醇的转运和清除,阻止胆固醇的酯化和修饰脂蛋白的胞饮作用,延缓高脂血症的发展。适用于原发性高胆固醇血症、混合高脂血症、高胆固醇血症以及高甘油三酯血症。吉非贝齐药物主要用于降血脂中的甘油三酯,如果患者胆固醇和甘油三酯指标均高,就有可能合用这两类药物。已证实西立伐他汀对原发性高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合性高脂血症、纯合子或杂合子家族性高胆固醇血症及非家族性高胆固醇血症等均有效。拜斯亭于1997年推向市场,1999年进入中国市场。但后来证实其单独应用或联合吉非罗齐应用时,对有急性严重症状提示为肌病者,或有横纹肌炎继发肾功能衰竭的危险因素(如严重急性感染、大手术、创伤、严重的代谢内分泌和电解质紊乱、癫痫)的患者,可导致致死性横纹肌溶解,且报道已有30多例患者在服用后死亡。为此,2001年8月8日,Bayer公司宣布从全球医药市场(除日本外)主动撤出其降胆固醇药物拜斯亭(西立伐他汀钠)。根据意大利报纸公布的数字,到2001年8月为止,全世界有约600万患者正在服用拜斯亭,其中绝大多数是50岁至70岁的人,在西方国家中,因服用拜斯亭而死亡的已达52人,有的媒体甚至说已超过200人。早在1998年,德国就有一名患者服用拜斯亭后出现全身肌肉疼痛萎缩、神经麻木等症状,最终死亡。这是有关服用拜斯亭后会产生不良反应的最早记录。然而,德国拜耳公司没有引起足够重视,最终引起这宗人命案。据专家介绍,一种新药上市前所做的临床实验一般只要求1 000例,特殊情况下可增加至3 000例,而药品的不良反应发生率一般仅为万分之几,所以这个阶段还难以发现不良反应的影响。因此,药品上市后必须继续对其不良反应做监测,不良反应太大的就要撤出市场。

(3)“伟哥事件”。自从1998年3月阳痿“圣药”——“伟哥”(Viagra)作为治疗男性勃起功能障碍的专用药物以后,一直受世人瞩目。“伟哥”的主要成分是枸橼酸西地那非。“伟哥”的药理作用主要有两点,一是使阴茎海绵体扩张、充血;二是抑制分解GMP的酶。对使用抗抑郁药、抗精神病药和抗高血压药引起的阳痿,对手术或外伤后引起的阳痿均有效,是一种“广谱”的治疗阳痿药物。但是,“伟哥”的副作用也引起了人们的关注。其实,辉瑞公司在“伟哥”上市前对1 000名患者进行的临床试验中就有8人死亡。而当时FDA认为这些人的死因与服用“伟哥”并无直接关系,但FDA规定患者必须凭医生的处方购买。在“伟哥”上市后,由于服用“伟哥”导致死亡报道时常发生。德国卫生部发言人曾经表示,全世界迄今已有616人因为服用“伟哥”而死亡。在616例死亡病例中,77例发生在欧盟国家,其中发生在德国的有30例;多数死者都是因为服用“伟哥”后引发心脏和血液循环系统疾病而致死,因此患有此类疾病的人不宜服用“伟哥”。澳大利亚官方数字也显示,连续三年中,澳大利亚先后有14名男子在服用治疗阳痿药物“伟哥”后因副作用身亡,其中四人心脏病发

作、两人脑溢血,其余六人“在病因不明情况下暴毙”。但“伟哥”的生产商辉瑞制药公司否认他们的死与该药有关,并表示,临床试验并未显示接受“伟哥”治疗的患者,其心脏病或心脏病发作的几率会增加,只要在医生的指导下正确服用,该产品还是非常安全有效的。但目前,全球已经有1 800万人与之结缘,至少消费了2.5亿粒,已发现不良反应者达23.5%以上。这些不良反应有全身性的,也有心血管系统疾病、呼吸系统过敏和中毒,主要包括头痛、眼花、昏晕、勃起后不能缓解、心血管疾病、血压升高、掩盖疾病、易患青光眼等。

(4) “诺美亭”事件。诺美亭又名西布曲明(Sibutramine),系美国雅培(Abbott)公司开发的减肥药,在意大利首先被禁用。西布曲明(商品名Reductil,诺美亭),自从2001年4月在意大利上市以来,卫生当局已收到50起有关该药品不良反应的报道,并有两例死亡。西布曲明1997年首先在美国被批准上市,随后陆续在70个国家被批准使用,全球已有860万人使用该产品。后来美国FDA陆续收到来自全球范围内的5 000例不良反应报告,306例为心血管不良反应事件,其中32例死亡。但雅培公司认为没有足够的证据表明死亡事件与药物使用直接相关,必须在医生指导下使用。并提醒接受单胺氧化酶抑制剂(MAOI)治疗的患者、接受其他中枢性的食欲抑制药的患者、对该药品成分过敏的患者和神经性厌食症患者禁用。

## 2. 其他药物不良反应事件

欧美国家较早地走上合成药物的道路,从而用工业化的方法大规模地生产各种药物,但是在这样的情况下一旦发生药物不良反应,涉及面就会很广。20世纪以来国外接连发生许多大范围的不良反应危害事件,使人们对药物不良反应危害的严重性加深了认识。

(1) 磺胺醋剂与非那西丁肾脏损害事件。1937年秋天。美国田纳西州的马森吉尔药厂,未经有关政府部门批准,采用工业溶剂二甘醇代替酒精,生产出一种磺胺醋剂,用于治疗感染性疾病。不到一年时间,美国南方一些地方开始发现患肾功能衰竭的病人大量增加。调查证明这种情况与该公司生产的磺胺醋剂有关,共发现358名病人,死亡107人。非那西丁曾是一种广泛使用的解热镇痛药。1953年以后欧洲许多国家,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人大量增加。经过调查证实这种增加主要是由于服用非那西丁所致。这种病例欧洲报告了约2 000例,美国报告了100例,加拿大报告了45例,有几百人死于慢性肾功能衰竭。有证据表明,有的病人即使停用非那西丁长达8年以后,还可因肾功能衰竭而死亡。

(2) 女性性激素事件。己烯雌酚是一种广泛用于治疗先兆流产的药物,其少女阴道癌密切相关。1966—1969年,美国波士顿市妇科医院的医生们在较短时间里先后发现有8名十多岁的少女患阴道癌,大大超过了自然情况下这种病在少女人群中的发病率。经过深入的流行病学调查,证明这些病例的发生与患者妊娠期间服用己烯雌酚有因果关系,其相对危险度大于132。孕激素(黄体酮)是治疗习惯性流产等妇科病的常用药物。1950年,美国霍普金斯大学医院的医生们发现有许多女性婴儿出现外生殖器男性化的畸形。经过调查发现这种情况与孕妇怀孕期曾服用孕激素有关。在美国共有约600名女婴出现了这种畸形。化学合成的孕激素在分子结构上与雄性激素相似,经多种动物实验也证明它能引起动物的雌性幼仔发生外生殖器雄性化现象。

(3) 氯碘羟喹至亚急性脊髓视神经病事件。氯碘羟喹于1933年上市,主要用于治疗阿米巴痢疾,后来发现它能预防旅行者腹泻,很快风行到许多国家。20世纪60年代后期,首先在日本发现许多人出现双足麻木、刺痛、寒冷、无力等症状,约半数病人伴有程度不同的瘫

疾,约 1/4 的病人有视力减退。经过长期的流行病学调查,证明这是由于服用氯碘羟喹而引起的亚急性脊髓视神经病(SMON 病)。1970 年秋,日本厚生省禁止此药出售后,新病例迅速减少。据统计,由于此药造成的残疾人达 1 万多人,有几百人死亡。

(4) 二磺二乙基锡中毒性脑炎事件:1954 年,法国巴黎附近一个小镇的药剂师制售一种含二磺二乙基锡的制剂,用于治疗感染性疾病,引起 270 人中毒,出现头痛、呕吐、痉挛、虚脱、视力丧失等中毒性脑炎的症状,死亡 110 人。

(5) 二硝基酚、三苯乙醇白内障事件。20 世纪 30 年代时,欧洲一些国家、美国、巴西等国许多人用二硝基酚作为减肥药。到 1935 年春季,这些国家发现白内障病人大量增加,调查证明这种增加是由于广泛应用二硝基酚所致。这些国家服用此药的人数超过 100 万人,白内障的发生率约为 1%。有些人是停药 1 年以后才发生白内障的。三苯乙醇是美国默利尔公司生产的一种降胆固醇药物,50 年代后期上市后不久,就发现它能引起脱发、皮肤干燥、男性乳房增大、阳痿,有的有视力下降、白内障。在美国有几十万人曾服用此药,引起白内障的约有 1 000 人。

(6) 氨基比林血液病事件。氨基比林于 1893 年合成,1897 年首先在欧洲上市。20 世纪 20 年代以后陆续有人发现服用此药的病人发生了口腔发炎、发热、咽喉痛等症状,化验检查时发现末梢血中白细胞,特别是粒细胞减少。经过调查证明氨基比林能引起严重的白细胞减少症,导致种种感染。到 1934 年仅美国就有 1981 人死于该病。到 1938 年,美国将该药从法定药物目录中删去,1940 年以后,美国的这种病就明显减少。在丹麦,从 30 年代起就禁止使用氨基比林,到 1951—1957 年就没有再发现由于本药所导致的白细胞减少症。

(7) 含汞药物中毒事件。国外应用汞和汞化合物作为药物已有 1000 多年的历史。在阿拉伯国家许多人用含汞的软膏治疗慢性皮肤病、麻风、斑疹伤寒等。哥伦布远航归来后欧洲流行梅毒,水银又成了治疗梅毒唯一有效药物。在英联邦,不仅婴儿用的牙粉、尿布漂洗粉中含有汞和汞化合物,而且也广泛应用甘汞(氯化亚汞)作为幼儿的轻泻药和驱虫剂。1890 年以后有许多人特别是儿童患肢端疼痛,约 20 个病人中有 1 个人死亡。后来经过长期调查才证实汞和汞化合物是引起这些病人患肢端疼痛病的原因。在 1939—1948 年间,仅英格兰和威尔士地区就有 585 名儿童死亡。

(8) 芬氟拉明和右芬氟拉明事件。芬氟拉明、右芬氟拉明分别有 35 年和 12 年的临床应用史,在治疗剂量下作用于中枢神经系统的 5-羟色胺受体,刺激 5-羟色胺合成增加或阻断其重摄取,可使人增加饱感。右芬氟拉明曾经被批准用于肥胖症的长期治疗(长于 3 个月),但应用了一段时间以后,人们便发现其可增加心脏瓣膜病的发病率,且右芬氟拉明还有显著提高原发性肺动脉高压发病率的危险。此外,该药尚可产生依赖,已有报道称大剂量滥用芬氟拉明,可产生欣快感、幻觉或温度觉改变等。鉴于此,芬氟拉明和右芬氟拉明相继被 FDA 禁用,不久后又在墨西哥、加拿大和哥伦比亚市场被撤出。据国外报道,24 例妇女口服芬氟拉明或其混合制剂连续 12 个月,其左、右心脏瓣膜都出现了异常,其中 5 例因严重的瓣膜关闭不全而需要手术治疗。另外,1994 年 10 月~1997 年 7 月,比利时也已相继收到 43 例妇女应用两药后发生心脏瓣膜疾病的报告,其中 31 经超声心动图确诊。英国药物安全性委员会也建议医师不要处方上述药物。有鉴于预防措施,Servier 公司于 1998 年在世界范围内撤销了这两个品种。

(9) 特非那丁和阿司咪唑事件。1999 年,Janssen 公司自愿在全球撤销阿司咪唑的销售,此举缘于在药物过量(甚至正常推荐剂量下)、低血钾、肝脏代偿功能不全或同时并用肝细胞

色素酶 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑、红霉素、醋酸竹桃霉素、克拉霉素、环丙沙星、西米替丁等)的条件下,第 2 代组胺拮抗剂中的阿司咪唑和特非那丁可能抑制心脏钾离子慢通道,有引起尖端扭转型室性心动过速(Torsade de Pointes)或 Q-T 间期延长的危险。国外在动物模型中比较了第 2 代组胺拮抗剂所致心律不齐的作用,在第 2 代组胺拮抗剂经静脉给药后对动物进行心电图检测心血管参数(血压、心率),寻求可产生严重或明显的 Q-T 间期延长的最低剂量,从中证实特非那丁、阿司咪唑和依巴斯汀可发生明显的剂量依赖 Q-T 间期延长。国内曾于 1989 年报道首例应用特非那丁的妇女同时并用酮康唑而出现严重的心脏反应,即尖端扭转型室性心动过速,后又相继出现 5 例(女性)由于应用该类药物导致心血管毒性的报道,其中含完全右束支传导阻滞 1 例,阵发性室性心动过速 2 例,尖端扭转型室速 2 例。

(10) 米贝拉地尔事件。米贝拉地尔是阻滞 T 通道的钙拮抗剂,上市后曾被应用于近 60 万例高血压和心绞痛患者,并收到了良好的疗效。但人们发现其可能有致命性的破坏心律作用,并怀疑其与 100 例曾应用该药的死亡病例有关。其原因可能是米贝拉地尔可抑制肝细胞色素酶 CYP3A4,在与多种心血管药物联合应用时,可发生代谢性药物相互作用而引发严重的不良反应。如其中 1 例心绞痛患者联合应用米贝拉地尔和  $\beta$  受体拮抗剂后,出现心性休克而死亡。

(11) 西沙必利事件。西沙必利常见的不良反应有胃、食管或腹部痉挛、肠鸣、腹泻、腹痛,偶见头晕、头痛、ALT 和 AST 上升、瘙痒感及皮疹等过敏反应。另外,也有报道称,西沙必利可引起惊厥性癫痫、锥体外系反应以及尿频、冷汗等。近年来,该药对心脏的毒性引起了人们的重视,高敏患者中可出现 Q-T 间期延长或扭转型室性心动过速,因此,该药也从美国、英国、加拿大和欧洲市场相继被撤出。迄今为止,在世界范围内已有 386 例患者被怀疑是应用西沙必利而造成严重心律失常(其中 125 例因严重不良反应致死)以及 50 例患者因应用西沙必利后出现难以解释的猝死。另据报道,西沙必利不良反应发生率和例数随剂量的增加而增加。综合分析表明,应用西沙必利 1 次 5mg、1 日 3 次的不良反应发生率为 4%~5%;1 次 10mg、1 日 3 次的不良反应发生率则达 23.5%;长期服药时,以上两种给药方案的不良反应发生率分别为 2.5% 和 11.6%。目前,国内应用西沙必利后的其他不良反应还包括尿频、失眠、儿童锥体外系反应以及巩膜黄染等。

(12) 曲格列酮事件。曲格列酮与环格列酮、罗格列酮相同,均为胰岛素增敏剂。近年来的研究公认其可改善胰岛素抵抗,增加人体组织对胰岛素的敏感性,且动物实验也表明其作用靶位是核过氧化酶增殖体活化受体,能降低高血糖,减少肝糖产生,改善胰岛素介导的周围糖清除作用。但后来不久又被证实,曲格列酮与 91 例应用该药后发生肝功能衰竭者有因果关系。

(13) 阿洛司琼事件。2000 年 2 月被批准用于治疗肠易激综合征( IBS) 的 5-羟色胺受体拮抗剂阿洛司琼,截止于 2000 年 11 月 FDA 就收到 70 例严重不良反应的报告,其中 49 例为缺血性结肠炎,21 例严重便秘(极严重的病例出现肠梗阻、肠破裂),且有 3 例死亡的报道。据报道,1 例 55 岁男性肠易激综合征患者在短期应用(1 次 1mg,1 日 2 次,连续 14 日)后出现可逆的缺血性结肠炎,表现为急性直肠出血、腹泻等,且患者没有发生此类症状的原发疾病或潜在诱因,诸如心血管病、外周血管病或抗凝血因子过高等。因此,FDA 从市场上撤下了阿洛司琼。

(14) 格帕沙星与溴芬酸钠事件。在临床上人们发现格帕沙星可导致致死性的心律失

常,并怀疑其与13例死亡病例有关。1999年10月27日,英国Glaxo-Wellcome公司宣布,从全球市场上撤出格帕沙星。镇痛药溴芬酸钠因被怀疑与68例应用该药后出现死亡和7例应用该药后出现肝功能衰竭病例有关而被淘汰出美国市场。国外报道,美国Wyeth-Ayerst公司于1998年6月22日主动从市场上撤出并明确表示,溴芬酸钠曾在几千例病例中作过试验,并有1000例的临床研究长达2年。尽管如此,公司还是在该药上市后收到发现患者应用后发生严重肝功能衰竭的监察报告,其中4例死亡,8例需行肝移植术。但需解释的是,除1例外,其余病例的用药时间均超过了10日以下的限定用药时间。如,1例60岁男性关节炎患者,口服溴芬酸钠,1次25mg,1日4次,连续3个月,发生暴发性肝炎,另1例40岁女性患者因颈部肌痛而服用该药,2w后发生肝炎和肝功能衰竭,实验室检查其AST为2000IU/ml,胆红素5.2mg/dL,碱性磷酸酶223IU/dL,血清白蛋白4.3g/dL,并伴随出现黄疸、瘙痒、恶心、呕吐和脱水等症状。

(15) 近年来在临床发现问题后受到警告的事件。

1) 培氟沙星警告事件:培氟沙星(Pefloxacin, AM-725)商品名为培福新,是1985年9月法国Roger Bellon公司上市,该药可导致跟腱炎症,多发生于跟腱,约半数为双侧,如联合应用皮质激素更为危险,严重者可导致跟腱断裂。其原因可能与肌腱缺乏胶原组织及缺血性坏死有关。仅仅上市十年时间,法国药品监察局就报道了近1000例氟喹诺酮类药物所致的跟腱炎。另有报道,400多例连续18个月应用氧氟沙星、诺氟沙星、环丙沙星的患者,一般在用药后1日~52日也出现了跟腱炎(充血、水肿、肌腱疼痛、跟腱断裂)。因此受到警告。

2) 洛沙坦警告事件:洛沙坦(Losartan)商品名为科索亚(Cozaar),为1994年2月美国Werck Sharp Dohme和DuPont公司上市,人们原期望洛沙坦的不良反应发生率低,不影响心率,不干扰激肽系统,所致水肿和咳嗽的发生率要低于钙拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。但在3年后,澳大利亚却在《澳大利亚药品不良反应公报》中指出了“沙坦类”药物的一些新问题,如肝脏毒性、咳嗽、高血糖、神经精神紊乱以及胎儿毒性等,其所致的咳嗽与血管神经性水肿的临床特点与ACEI引起的异常相似。有关洛沙坦所致不良反应还有贫血、急性胰腺炎、味觉障碍、过敏性紫癜、腹泻或非典型皮下淋巴性增生等。因此受到警告。

3) 奈韦拉平警告事件:奈韦拉平(Nevirapine)商品名为奈维平(Viramune),HIV转录酶抑制剂,美国Roxane公司于1998年上市,2年后报道肝脏毒性和皮肤反应。据报道,4例HIV阳性的男性患者在治疗中出现肝功能紊乱症状,如黄疸、发热、全身不适、呕吐、疱疹和腹痛,实验室检查见AST、胆红素、碱性磷酸酶升高,且其中1例肝脏CT扫描见肝硬变。另据报道,美国曾对89例HIV感染者(男性74例、女性15例,其中75%为艾滋病患者)中的69例给予奈韦拉平,另20例给予另一种HIV转录酶抑制剂。结果,前者有37%的患者出现皮疹(包括21%的中度皮疹和18%的重度皮疹),而后者出现皮疹的比例为23%。因此受到警告。

4) 阿波卡韦警告事件:阿波卡韦(Abacavir),商品名为Ziagen,为英国Glaxo-wellcome公司于1999年5月在美国上市的一种蛋白酶抑制剂。1年后报道其可导致致死性过敏反应。在40项临床研究中,人们应用其治疗8000多例患者,约有3%的病例出现过过敏反应,其中151例死亡,不过死因多为艾滋病,仅有1例是明确由过敏反应所致,另外7例怀疑与阿波卡韦有关。因此受到警告。

5) 扎那米韦警告事件:扎那米韦(Zanamivir)商品名为Relenza,流感的神经氨酸酶抑制剂,澳大利亚Biota公司1999年7月于美国上市,1年后发现其可导致严重的呼吸抑制、支气