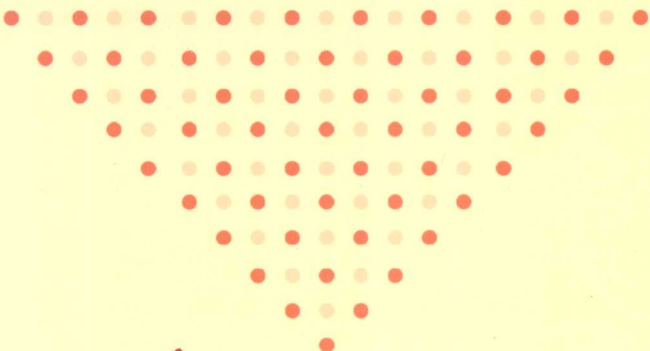




新编

药品不良反应与预防

孙国栋 周厚贤 姜善玲 等 主编

XINBIAN YAOPIN BULIANG
FANYING YU YUFANG



中国科学技术出版社

新编 药品不良反应与预防

孙国栋 周厚贤 姜善玲 等 主编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

新编药品不良反应与预防/孙国栋等主著. —北京:中国科学技术出版社,2009.8

ISBN 978-7-5046-5476-2

I. 新… II. 孙… III. 药物副作用-预防(卫生) IV. R969.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 115713 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志,未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62173865 传真:010-62179148

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京长宁印刷有限公司印刷

*

787 毫米×1092 毫米 1/16 印张:25.5 字数:660 千字

2009 年 7 月第 1 版 2009 年 7 月第 1 次印刷

印数:1—500 册 定价:60.00 元

ISBN 978-7-5046-5476-2/R·1407

(凡购买本社的图书,如有缺页、倒页、
脱页者,本社发行部负责调换)

编委会名单

主 编 孙国栋 周厚贤 姜善玲 张 红 徐 磊
徐增山

副主编 (按姓氏笔画排列)

王喜彬 亓向群 方永强 卢恒孝 史凤磊
冯广青 吕灵晖 刘 震 杨光全 杨勇霞
杨晓露 李晓东 张华伟 周 慧 周 震
赵济忠 徐 晖 董 蓬

作 者 (按姓氏笔画排列)

王 平 王海燕 任红燕 刘敬莉 宋 英
张秀敏 张婵娟 陈 蕊 季选秀 赵 鹏
姜 静 董晓燕

责任编辑 高纺云
责任校对 孟华英
责任印制 安利平
封面设计 中文天地

前 言

随着现代医疗水平的提高及新药种类的增多，临床上并用两种或更多种药物防治疾病的情况日趋普遍，对合并用药、药物不良反应、药物相互作用的研究也在逐步深入。药物不良反应不仅使病人病情加重、病期延长、住院日数增多、医疗费用上升，甚至还会造成死亡，其危害自庸赘述。

如何能避免或减少这些问题，做到合理用药，是医药学工作者共同关注的焦点。为此我们结合多年工作经验及查阅大量中外最新医药文献，编著了这《新编药品不良反应》以供广大医药学工作者参阅。

本书重点介绍了药物不良反应的概念、分类、预防，药物不良反应的发生原因与监测及监察报告制度，详细介绍了心脑血管用药、抗感染药、抗镇痛药、中药的药理作用、不良反应与防治、药物相互作用，向读者提供了有关不良反应的知识与信息，降低不良反应的发生率。

由于我们的水平和能力有限，对于本书编写过程中出现的错误和疏漏之处，敬请广大读者批评指正。

编 者

编者及单位

- | | | | |
|-----|-----------------------------------|-----|----------------------|
| 杨光全 | 菏泽市立医院 | 杨晓露 | 巨野县人民医院 |
| 孙国栋 | | 周 震 | 青岛大学医学院附属医院
(ICU) |
| 周厚贤 | 巨野县人民医院 | 周 慧 | 山东大学第二医院 |
| 姜善玲 | 烟台毓璜顶医院 | 赵济忠 | 莱芜钢铁总医院 |
| 张 红 | 青岛市黄岛区中医医院 | 徐 晖 | 山东大学第二医院 |
| 徐 磊 | 青岛市黄岛区中医医院 | 董 蓬 | 山东省药品检验所 |
| 徐增山 | 青岛市开发区第一人民医院 | 王 平 | 曹县食品药品监督管理局 |
| 王喜彬 | 龙口边防检查站卫生队 | 王海燕 | 文登市整骨医院 |
| 方永强 | 山东省边防总队医院 | 季选秀 | 济南军区总医院(干二科) |
| 亓向群 | 山东大学第二医院 | 刘敬莉 | 山东大学第二医院 |
| 史凤磊 | 青岛市立医院(中医科) | 任红燕 | 济南七中医务室 |
| 卢恒孝 | 潍坊市人民医院 | 张秀敏 | 山东大学第二医院 |
| 冯广青 | 青岛市海慈医疗集团中西医
结合肾内科 | 宋 英 | 济南艺术学校医务室 |
| 吕灵晖 | 山东省公安边防总队威海海
警专业兵训练基地卫生室
军医 | 张婵娟 | 山东大学第二医院 |
| 李晓东 | 菏泽市中医医院 | 陈 蕊 | 山东大学第二医院 |
| 刘 震 | 山东大学第二医院 | 姜 静 | 山东大学第二医院 |
| 张华伟 | 济南边防检查站 | 赵 鹏 | 青岛市莱西中医医院(急诊
科) |
| 杨勇霞 | 山东大学第二医院 | 董晓燕 | 文登市妇幼保健院妇产科 |

目 录

第一章 药品不良反应概述	(1)
第一节 药品不良反应及药品不良反应相关概念	(1)
第二节 药品不良反应的分类	(5)
第三节 药物不良反应的预防	(6)
第四节 药物不良反应监察报告制度	(8)
第二章 抗感染药物不良反应监测及分类	(13)
第一节 抗感染药物不良反应监测	(13)
第二节 抗菌药物不良反应分类	(18)
第三章 主要抗菌药物不良反应与防治	(26)
第一节 氨基糖苷类抗生素的不良反应与防治	(26)
第二节 头孢菌素类不良反应与防治	(38)
第三节 氯霉素类抗生素不良反应与防治	(48)
第四节 青霉素类药物不良反应与防治	(58)
第五节 喹诺酮类药物不良反应与防治	(65)
第六节 磺胺类抗菌药物的不良反应与防治	(70)
第七节 四环素类抗生素不良反应与防治	(78)
第四章 治疗心力衰竭药	(83)
第一节 洋地黄类药(强心甙)	(83)
第二节 利尿药	(98)
第三节 血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂	(108)
第四节 β 受体阻滞剂	(111)
第五节 非强心甙类正性肌力药	(115)
第六节 血管扩张药	(120)
第七节 血管紧张素 II (Ang II) 受体阻滞剂 (ARB)	(127)
第五章 治疗休克药	(130)
第一节 血管活性药	(130)
第二节 正性肌力药	(139)
第三节 其他抗休克药	(142)
第四节 血容量扩充剂	(143)
第六章 抗心律失常药	(147)
第一节 快速抗心律失常药	(147)
第二节 抗缓慢心律失常药	(173)

第七章 治疗心绞痛药	(176)
第一节 硝酸酯类	(176)
第二节 钙拮抗剂	(183)
第三节 β 受体阻滞剂	(196)
第四节 其他治疗心绞痛药	(206)
第五节 抗血小板药和抗凝血药	(208)
第八章 治疗高血压药	(213)
第一节 利尿药	(213)
第二节 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂	(217)
第三节 钙拮抗剂	(221)
第四节 β 受体阻滞剂	(232)
第五节 α 受体阻滞剂	(235)
第六节 血管紧张素 II (Ang II) 受体阻滞剂	(238)
第七节 非外周交感神经阻滞剂	(240)
第九章 治疗高脂蛋白血症药	(243)
第十章 抗血小板药、抗凝血药和溶栓药	(263)
第十一章 改善神经细胞代谢药	(274)
第十二章 镇痛药不良反应与防治	(281)
第一节 阿片类镇痛药的不良反应	(281)
第二节 非甾体类抗炎药的不良反应及其他	(284)
第三节 常用镇痛药详述	(288)
第十三章 中药不良反应的定义、概念与分类	(306)
第一节 中药不良反应定义、概念	(306)
第二节 中药不良反应的分型	(308)
第三节 中药不良反应的分类	(310)
第四节 药害与中药药害	(313)
第十四章 中药不良反应的原因、机制与干预	(318)
第一节 中药不良反应的原因	(318)
第二节 中药不良反应的发生机制	(322)
第三节 中药不良反应的干预	(325)
第四节 中药不良反应的因果判断与评价	(327)
第十五章 中药不良反应的临床表现	(333)
第一节 以神经系统临床症状表现为主的不良反应	(333)
第二节 以循环系统临床症状表现为主的不良反应	(333)
第三节 以消化系统临床症状表现为主的不良反应	(334)
第四节 以呼吸系统临床症状表现为主的不良反应	(334)
第五节 以泌尿系统临床症状表现为主的不良反应	(335)
第六节 以过敏性休克临床症状表现为主的不良反应	(335)

第七节	以精神症状临床表现为主的中药不良反应	(336)
第八节	以生殖系统临床症状表现为主的不良反应	(336)
第九节	以皮肤损害临床症状表现为主的不良反应	(336)
第十节	以血液系统临床症状表现为主的不良反应	(337)
第十一节	以其他器官临床症状表现为主的中药不良反应	(337)
第十六章	中药不良反应的治疗	(339)
第一节	中药中毒的一般处理原则	(339)
第二节	常用中药中毒的治疗	(342)
第三节	中药注射剂的不良反应及防治措施	(352)
第十七章	中药不良反应的监测与研究	(355)
第一节	中药不良反应的监测	(355)
第二节	中药上市后安全性再评价与中药不良反应研究	(367)
第三节	美国、欧盟、日本等国药品不良反应监测体系现状	(375)
附录一	国家药物不良反应信息通报药品一览表	(381)
附录二	常用中药不良反应的临床表现	(384)
附录三	常用口服中成药的不良反应临床表现	(393)

第一章 药品不良反应概述

药品不良反应一般可分为副作用、毒性反应、过敏反应和继发感染（也称二重感染）四大类。不良反应有大小和强弱的差异，它可以使人感到不适、使病情恶化、引发新的疾病，甚至致人死亡。如何最大限度地发挥药物的疗效，最大限度地减少不良反应，这是临床需解决的关键问题。

在现实生活中，药品不良反应的发生率是相当高的，特别是在长期使用或用剂量较大时，情况更为严重甚至出现严重的毒副反应。严格地讲，几乎所有药物在一定条件下都可能引起不良反应。但是，只要合理使用药物，就能避免或使其危害降低到最低限度。这就要求人们在用药前全面地了解该药的药理性质，严格掌握药品的适应证，选用适当的剂量和疗程，明确药品的配伍禁忌。在用药过程中还应密切观察病情的变化，及时发现药品产生的不良反应，加以处理，尽量避免引起不良的后果。对于一些新药，由于临床经验不够，对其毒副作用观察及了解不够，在使用时就更应十分慎重。

第一节 药品不良反应及药品不良反应相关概念

药品是防病治病的特殊物质，在人类发展的历史长河中，对于保障人类身体健康和促进社会文明发展起到了不可缺少的重要作用。但是在使用过程中，在发挥药品防病治病功能的同时，也伴随出现了与用药目的无关甚至有害的作用。正确认识和减少药品不良反应（adverse drug reaction, ADR），是社会文明程度的重要标志。

在 ADR 监测报告工作中，WHO 将其定义为：质量检验合格的药品在正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应，包括副作用、毒性反应、过敏反应和继发反应，药物的致畸、致癌、致突变、药物依赖性、菌群失调等均属药品不良反应范畴。

药品不良反应监测是指对上市药品不良反应的发现、报告、评价和控制。其目的是指导合理用药，减少相同 ADR 的再次发生。开展 ADR 监测工作的意义在于：①防止严重药害事件的发生、蔓延和重演；②为新药上市前审评、上市后再评价提供服务；③促进临床合理用药；④为遴选、整顿和淘汰药品提供依据；⑤促进新药的研制开发；⑥促进临床药学和药物流行病学研究。

反应停事件后，许多国家相继建立了 ADR 监测报告制度。我国自 1984 年开始 ADR 监测报告工作，1998 年 3 月正式加入 WHO 国际药品监测合作中心，成为成员国；1999 年 11 月 25 日国家药品监督管理局、卫生部联合颁布试行《药品不良反应监测管理办法》；2001 年 12 月 1 日开始实施新修订的《药品管理法》第 71 条明确指出“国家实行药品不良反应报告制度”；2002 年根据新药品管理法对《药品不良反应监测管理办法》进行调整和修订；各省市相继建立了 ADR 检测中心，足见我国政府对 ADR 监测报告非常重视。

药品不良反应是指上市药品在正常用法用量下发现的与用药目的无关的或意外的有害反

应。包括副作用、毒性作用、后遗效应、过敏反应、继发反应、特异性遗传素质等。

药源性疾病 (drug-induced diseases, DID) 是指因药品不良反应致使机体某器官或局部组织产生功能性或器质性损害而出现的一组临床症状和体征, 即程度严重的不良反应导致机体器官、功能发生障碍则称为药源性疾病。它不仅包括药物正常用法用量情况下所发生的 ADR, 而且包括超量、误服、错用及不正常使用药物所引起的疾病。

不良事件/不良经历 (adverse event/adverse experience, AE) 是指药物治疗期间所发生的任何不利的医疗事件, 该事件并非一定与该药有因果关系。

非预期不良反应 (unanticipated adverse reaction, UAR): 指性质和严重程度与文献或上市批文不一致, 或者根据药物特性预料不到的不良反应。

严重不良反应/事件 (serious adverse drug reaction/serious adverse event, SADR/SAE): 指与死亡、需住院诊治、延长住院时间、持久或显著性残疾或失能、威胁生命等相关联的事件。

副作用 (side effect, SE): 是指药物在治疗无关而对机体无明显危害的作用, 这种作用根据治疗的需要在一定情况下可以转化为治疗作用。

药品的副作用和不良反应的区别如下。

药品的副作用也叫副反应, 是指药品按正常剂量服用时所出现的与用药目的无关的其他作用。这些作用本来也是其药理作用的一部分, 例如, 阿托品具有解除胃肠道肌肉组织痉挛作用, 同时也具有扩大瞳孔的作用。当患者服用阿托品治疗胃肠道疼痛时, 容易产生视物不清的副作用。药物不良反应包括药品的副作用 (副反应), 还包括药物的毒性作用 (毒性反应) 等; 副反应只是药品不良反应中的一部分。

一般情况下, 药品的副作用程度较轻, 如果有的人用药后副作用很严重, 就要考虑改用别的药。

患者初次服用某种药品, 一般要从较低剂量开始, 服用后仔细注意疗效, 有没有副作用; 如疗效、副作用不明显, 可适当增加剂量, 但不能超过最大治疗剂量。增加剂量后更要密切观察有无不良反应。

毒性反应 (toxic reaction): 是指药物引起机体的生理、生化功能或组织结构发生病理改变。其原因多属用药剂量过大、疗程过长或个体对某药物敏感性过高。根据中毒症状发生的快慢及接触药物的过程分为急性中毒、亚急性中毒和慢性中毒三种。急性毒性 (acute toxicity) 指一次或突然使用中毒剂量立即发生危及生命机能的严重反应, 如洋地黄过量引起心跳骤停、循环衰竭、死亡; 亚急性毒性是指反复给予非中毒剂量, 于数小时或数日累积而产生的毒性反应, 如氨基糖苷类抗生素引起的听神经损害; 慢性毒性 (chronic toxicity) 又称长期毒性 (long-term toxicity), 指长期反复用药或接触药物, 长期蓄积后逐渐发生的毒性反应, 如生产有机磷农药的工人, 常伴有胆碱酯酶活性降低而引起的胆碱能神经兴奋增高的症状。

致癌 (carcinogenesis): 系化学物质诱发恶性肿瘤的作用。据报道, 人类恶性肿瘤 80% ~ 85% 是化学物质所致, 药物也有致癌的可能性。

致畸 (teratogenesis): 是指药物影响胚胎发育形成畸胎的作用。

致突变 (mutagenesis): 指引起遗传物质的损伤性变化, 可能是致畸致癌作用的原因。

耐受性和成瘾性 (tolerance and addiction): 耐受性是指某些药物的敏感性特别低, 在常用量下不出现生理反应, 有的甚至中毒量才出现作用, 产生耐受性的原因有先天和后天两

种, 先天受遗传控制, 后天则由于反复用药而获得; 成瘾性是指有些药物病人长期应用可产生依赖性, 停药后不但原有的病症加重, 还出现一些与之无关的新体征, 称戒断症状。

反跳现象: 病人长期使用某些药物, 并已对其产生适用性改变, 一旦骤然停药, 可造成反跳反应。如麻醉性镇痛药的骤停可出现一系列戒断症状; 巴比妥类药物骤停可产生烦躁不安、精神恍惚; 苯二氮卓类药物也有此现象; 某些抗高血压药物骤停, 可引起反跳性血压升高; β 肾上腺受体阻断药也可引起心肌缺血的反跳效应; 皮质激素长期使用, 干扰了下丘脑、垂体、肾上腺的正常反馈系统, 突然停药则发生急性肾上腺皮质功能不足综合征。为防止反跳现象发生, 长期用药停药时应逐渐减次减量, 而不应突然停药。

特异质反应 (idiosyncrasy): 与变态反应不同, 是先天就存在的一种遗传性生理、生化缺陷, 而对药物产生特异性反应。如缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 的人, 对伯氨喹、磺胺类、呋喃类、苯胺类药物敏感, 甚至对某些食物 (如蚕豆) 敏感, 可导致急性溶血反应。

首剂效应 (first dose effect): 是一种机体对药物的不适应反应, 常发生于首次给药时, 如哌唑嗪等按常规剂量开始治疗常可致血压骤降。

后遗反应: 指药物停止进入人体后, 遗留下来的功能性或器质性变化, 如服用巴比妥类药物次晨的宿醉现象, 氨基糖苷类抗生素引起的耳毒性等。

药物的半衰期: 指药物在体内消除一半所需的时间, 也是血药浓度下降一半所需要的时间, 以 $T_{1/2}$ 表示, 药物半衰期可以反映药物在体内消除速度的快慢。通常情况下, 每一药物都有固定的半衰期, 常用的半衰期是一个平均数。各种药物的半衰期差别很大, 除了与药物性质有关外, 还与人体器官 (肝、肾) 的消除功能有关。一般的说, 某种药物在正常人体内的半衰期基本相似, 半衰期长的药物说明它在体内消除慢, 停留时间长, 服药的间隔时间就要长些; 反之, 半衰期短的药物, 在体内消除快, 给药间隔时间需短些。所以有的药一天要服 3~4 次 (间隔 6~8 小时), 有的药一天只需服 1 次 (间隔 24 小时), 例如氨苄西林半衰期为 8~15 小时, 每天只需 1~2 次给药。如果擅自将间隔时间缩短或延长, 就会引起药物蓄积中毒或者药效减弱, 所以按药物的半衰期 ($T_{1/2}$) 确定给药次数较安全。

药源性疾病: 又称药物的诱发性疾病, 是由某种药物或数种药物之间相互作用引起的与治疗作用无关的药物不良反应。这种不良反应持续时间较长, 反应程度较严重, 造成某种疾病状态或器官局部组织发生功能性、器质性损害时, 就称为药源性疾病。如庆大霉素引起的神经性耳聋、胼屈嗪引起的红斑狼疮等。药源性疾病比药物不良反应要严重些, 如果发现得早, 治疗及时, 绝大多数药源性病患者可以减轻症状或者痊愈。但若发现不及时, 耽误了治疗和抢救时机, 则可能引起不可逆转的损害, 甚至造成终身残疾甚至死亡等。

耐药性: 又称抗药性。有些人长期应用抗菌药物后, 由于病原体通过各种方式使药物作用减弱, 如产生使药物失活的酶, 改变膜通透性, 阻滞药物进入, 改变靶结构或改变原有代谢过程等。这些方法都能使病原体对药物产生抵抗性能, 亦即抗药性。对产生抗药性后的病原体使用抗菌药物往往导致治疗失败。在剂量不足或不恰当地长时间使用某一种药物时, 更容易产生药物耐受性。因此使用抗菌药物应在医师或药师指导下合理使用。

依赖性: 某些药物被人们反复应用后, 使用者对这些药物产生一种强烈的继续使用的欲望, 以便从中获得满足或避免停药引起的不舒适。药物的这种特性称为药物依赖性。药物依赖性可分为两种: ①身体依赖性。它是由于反复用药, 使身体形成一种适应状态, 用药者渴

求不定期使用某种药物,以得到欣快感。中断用药后会产生强烈的反应,造成躯体方面的损害,使人非常痛苦,甚至有生命威胁。能产生身体依赖性的药物有吗啡、可待因、派替啶等;②精神依赖性,也称生理依赖性。为了追求欣快感而定期连续地使用某种药物,中断用药后引起严重的戒断反应,但用药者有追求用药的强烈欲望,产生强迫的用药行为,也称“觅药行为”。某些催眠药多产生精神依赖性。

药物依赖性过去称之为成瘾性,它可使人意志丧失,劳动能力削弱,行为堕落,甚至走上犯罪道路,危害社会。

药物的过敏反应:药物对于人是一种外来的“异物”,人的身体生来就有一种对“外来异物”作出反应的能力,这本来是身体的一种自我保护能力。但是这种反应如果超出了一定的限度,反而会对身体造成伤害。过敏反应是人体对药物一种超出限度的反应,它本质上属于一类免疫反应。药物过敏反应属于药物不良反应,临床主要表现为皮疹、血管神经性水肿、过敏性休克、血清病综合征、哮喘等。对易致过敏的药物和过敏体质者,用药前应作过敏试验。

为了预防过敏反应,有关部门规定,有些药物(如青霉素等)应用前必须做皮试。但是有些人皮试时就会发生过敏反应,有时皮试阴性的病人也能发生过敏性休克,甚至有的人在别人注射青霉素时闻了一点味,就发生了休克。特别要注意的是,许多没有规定做皮试的药物也可能引起过敏反应。对其他物质有过敏史的人,服用任何药物时都需非常谨慎。有药物过敏史的患者在就医时一定要把情况告诉医生,避免再服用同样或类似的药。

药物严重不良反应:根据国际惯例,严重不良反应指用药后出现并造成下列后果之一的反应:①死亡或威胁生命;②使病人住院或延长住院时间;③导致持续或显著的残疾或机能不全;④导致先天异常或分娩缺陷。

药品不良反应监测:药品不良反应监测主要是监测上市后药品的不良反应情况,是药品再评价工作的一部分。监测工作的主要内容是:①收集药品不良反应信息,对药品不良反应的危害情况进行进一步的调查,及时向药品监督管理部门报告,提出对有关药品如何加强管理的意义、建议;②及时向药品生产、经营企业、医疗预防保健机构和社会大众反馈药品不良反应信息,防止药品不良反应的重复发生,保证人民的用药安全。

处方事件监测(prescription event monitoring, PEM):是对上市药品的一种重点监测制度。其目的是对新上市药品进行重点监测,以弥补自愿报告制度的不足。方法是收集新上市药品的若干个处方,然后要求处方医生填写问卷回答有关病人的一系列问题,包括任何新的诊断、任何原因的就医或住院、一种并发症意外加重(或改善)、任何可疑的药物反应或任何需要记入病历的主诉。这是首先在英国推行的一种制度。它的优点为:第一,它能计算药品不良反应的发生率;第二,由于记录了所有的药品不良事件,能识别其他监测方法难于识别的药品不良反应。

药物相互作用:即药物与药物之间的相互作用,是指一种药物改变了同时服用的另一种药物的效应。其结果是一种药物的效应加强或削弱,也可能导致两种药物的效应同时加强或削弱。

处方药:必须凭执业医师或执业助理医师处方才可调配、购买和使用的药物。

非处方药:是不需要凭医师处方,可自行判断、购买和使用的药物。美国称非处方药为可在柜台上买到的药物(over the counter),简称OTC。OTC已成为全球通用的非处方药俗称。

第二节 药品不良反应的分类

目前 WHO 将药品不良反应分为 A、B、C 三种类型，各自特征如下（表 1）。

表 1 ADR 分类

A 类不良反应	可以预测 与常规的药理作用有关 反应的发生与剂量有关 发生率高，死亡率低 包括副作用、毒性作用、后遗效应、继发反应等
B 类不良反应	难以预测常规毒理学不能发现 与常规的药理作用无关 反应的发生与剂量无关 但对不同的个体来说剂量与不良反应的发生无关 对同一敏感个体来说药物的量与反应强度相关 发生率低，死亡率高 可分为药物异常性和病人异常性 特应性 (idiosyncrasy)，即一个人所具有的特性，特有的易感性，奇特的反应
C 类不良反应	背景发生率高 非特异性（指药物） 用药与反应发生没有明确的时间关系 潜伏期较长，如妊娠期服用乙烯雌酚，子代女婴至青春期后患阴道腺癌 反应不可重现，如某些基因突变致癌，畸胎的发生；有些机理不清，尚在探讨之中

一、A 类不良反应

1. 与药物的常规作用密切相关

2. 剂量相关

(1) 过度作用 (over effect)：药物作用于人体产生效应。在一般情况下，这种效应是治疗作用，即适度地调节机体功能，使趋向正常。但有时候也会出现过强的效应，而致不良反应。

(2) 副作用 (side effect)：当一种药具有多种作用时，除治疗作用之外的其他作用可认为是副作用。

(3) 毒性反应 (toxic reaction)：毒性和副作用较难区别，习惯则按反应程度的轻重而定，一般情况下，毒性是指可造成某种功能或器质性损害的反应。

(4) 首剂效应 (first - dose response)：某些药物在开始应用时，由于机体对药物的作用尚未适应，而引起较强烈的反应。

(5) 继发反应 (secondary reaction)：由于药物作用而诱发的反应，如二重感染，缺乏维生素 B 引起口腔炎，缺乏维生素 K 易诱发出血，以及 Reye 综合征等。

(6) 停药综合征 (withdrawal syndrome): 由于骤然停药而引起的与原来药物本身作用相反的效应。

二、B 类不良反应

B 类不良反应可进一步分为两类: 遗传药理学不良反应和变态反应。

1. 药物代谢的一般规律

药物 (活性物) → 代谢物 (非或低活性物)

此类药口服后 5/6 通过首过代谢灭活, 只有 1/6 药物进入循环起作用, 缺乏相关酶者可发生强烈的反应。相关药物有美托洛尔、去甲替林、苯乙双胍。

2. 变态反应的一般规律

(1) 一般不发生于首次用药, 机体接受抗原到抗体形成需要一定时间, 即“潜伏期”。在抗体未充分形成前, 重复用药可不发生过敏。

(2) 机体处于致敏状态下, 再次用药可迅速发病, 有时候则经多次用药或用药几天后发病。

(3) 过敏反应发生后停用致敏药物, 轻则迅速消退, 一般愈后良好 (使用抗过敏药可加速消退); 重则可遗留后遗症或救治不及致死。

(4) 致敏性可终身不退。重复用药可重现原来症状或加重。接触变应原次数越多, 反应越重。

(5) 相同结构的化合物可出现交叉或不完全交叉过敏。

(6) 药物的过敏反应常可由皮试法测知 (在机体内已形成充分抗原条件下), 但也有时不符。

(杨晓露 周厚贤)

第三节 药物不良反应的预防

一、A 类不良反应的预防

由于剂量或血药浓度过高所引起, 影响因素如下。

1. 药物选择

要充分考虑到妊娠哺乳及儿童用药的特殊性。

氨基糖苷的耳毒性: 国内 50% 以上的聋哑儿童有母亲怀孕期或出生后使用本类药物史。本类药物不可用于滴耳。对胚胎有强烈毒害作用的药物应禁用。有的药物在体内滞留期很长, 如利巴韦林 > 1 月, 维 A 酸 1 ~ 2 年, 普萘洛尔 50 天; 有些药物男方也需禁用, 如氯丙咪嗪。

2. 用法

(1) 剂量: 剂量降低可避免或减轻 ADR。

(2) 途径: 禁止静脉小壶给药的药物有氨基糖苷、林可霉素类等 (可肌注和静滴);

Vit B₁₂ 不可静脉给药; 根据血药浓度监测 (TDM) 作剂量调整。

3. 药物相互作用

阿司咪唑（息斯敏）、特非那定（敏迪），在体内经肝药酶代谢，并用酶抑制剂（红霉素，酮康唑、依曲康唑、环丙沙星等）可使它们的血药浓度异常升高而致毒性反应——尖端扭转型室性心律失常。

4. 预防措施

- (1) 降低剂量。
- (2) 禁与酶抑制剂联用西沙必利。

二、B类变态反应的预防

(1) B类变态反应是由药物引起的与抗原-抗体结合有关的不良反应，体内是否有足够的相应抗体是发生反应的必要条件。

(2) 体内的抗体由抗原刺激生成（不断刺激下可增多），前次用药未发生反应（但生成了抗体），下次用药即刻产生反应。用药前体内无抗体，但在用药过程中由于药物（抗原）的不断刺激，生成抗体而发生反应（甚至在停药之后若干时间发生反应）。因此，认为曾经用过此药不发生反应而本次也不会发生反应的认识不完全可靠。

(3) 过敏反应表现不一，轻重差别很大，与进入机体抗原的量和抗体水平有关。增加抗原用量或体内抗体增多，都会加重反应。

(4) 剂量不相关性是指与常用剂量的大小不相关，而与抗原的数量则显示密切相关。

(5) 多种药物联合应用发生过敏反应，应注意鉴别。

三、过敏反应的预防（具体措施）

(1) 过敏反应的发生与治疗剂量无关（与过敏原的用量相关）。一般不能用降低剂量防止。

(2) 问清过敏史很重要，如过去没有发生过敏反应则可用。但不能认为完全保险，有可能前次不发生反应，但本次使用发生反应，也有在使用过程中发生反应。

(3) 交叉过敏反应常见，如青霉素族与头孢类抗生素即有部分交叉过敏反应。

(4) 皮试的价值：体内有致敏抗体者，皮试（+）；体内无致敏抗体者，皮试（-），但如为特异体质，皮试本身即已使机体致敏。

四、药物不良反应的治疗原则

1. 毒副反应（A类反应）

- (1) 与用药单位时间剂量（给药速度）密切相关。
- (2) 血药浓度监测（TDM）有助诊断和救治。
- (3) 降低剂量，停药或促使药物消除可使大多数的A类反应减轻或消失。
- (4) 严重中毒反应或后遗症则分情况用解毒药、拮抗药或对症治疗。

2. 变态反应

- (1) 轻症：停止接触变应原后很快恢复。
- (2) 重症必须救治。抗过敏疗法基础药物：抗组胺药和糖皮质激素；对症治疗：如哮喘—— β_2 激动药、激素吸入；休克：首选药物为肾上腺素，补液扩容，升压给氧等。