

国家级继续教育项目

药物不良反应与药物不良反应监测学习班讲义二

# 药物不良反应监测

*Adverse Drug Reactions Monitoring*

# ADR

湖南省药品不良反应监测中心

二〇〇一年七月

国家级继续教育项目

药品不良反应监测系列教材之二

# 药品不良反应监测

湖南省药品不良反应监测中心

2001年7月

## 前 言

药品不良反应（ADR）是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。药品不良反应监测工作是在行政主管部门领导下，由新药审评部门、制药企业、药品经营企业、药品使用单位共同参与的一项社会性药品管理工作。1999年11月25日，国家药品监督管理局会同卫生部联合发布了《药品不良反应监测管理办法（试行）》。2001年2月28日，新修订的《中华人民共和国药品管理法》第八章第七十一条指出，国家实行药品不良反应报告制度，药品生产企业、药品经营企业和医疗机构必须经常考察本单位所生产、经营、使用的药品质量、疗效和不良反应。《药品不良反应监测管理办法》的颁布和《药品管理法》对该项工作的修订说明我国党和政府已高度重视药品不良反应监测这项工作，这将促使我国药品不良反应监测工作步入法制化管理的轨道。

湖南省药品不良反应监测中心成立于1995年3月，挂靠在湘雅医院药剂科。省中心受湖南省药品监督管理局的委托，承担着全省药品不良反应监测技术工作，包括我省药品不良反应资料的收集、管理和上报，我省药品不良反应监测信息网络的建设、运转和维护，以及组织药品不良反应教育培训等。今年，在省药品监督管理局的直接领导和大力支持下，我中心将组织承办两期药品不良反应学习班，培训对象分别为医疗机构人员和药品生产经营企业人员。通过举办培训班，希望提高各级人员的认识，使我省的药品不良反应监测工作达到全面普及，并得到深入发展，争取步入全国领先行列。

这本教材收录了药品不良反应概述、《药品不良反应监测管理办法（试行）》条文及其释义、药品不良反应监测体系、医药工商企业的药品不良反应监测、药品说明书“安全项”的规范与修订、抗菌药物的不良反应、特殊人群的安全用药、中药的不良反应、《药品不良反应报告表》填写方法及存在的问题等等。各位专家在百忙之中为撰写教材付出了辛勤的劳动，在此表示衷心的感谢！

由于编写时间仓促，水平有限，错误之处在所难免，恳请广大同仁和读者批评指正！

湖南省药品不良反应监测中心

2001年7月

## 湖南省药品不良反应监测中心简介

根据湖南省卫生厅湘卫药发〔1995〕1号文件通知，1995年3月在湘雅医院设立“湖南省药品不良反应监察中心”；2001年3月根据湖南省药品监督管理局湘药管安发〔2001〕11号文件更名为“湖南省药品不良反应监测中心”（以下简称湖南中心）。目前中心有正高职称二人，副高职称三人，中级职称四人。

湖南中心是湖南省药品监督管理局领导下的情报机构，其职责是：收集、分类、整理、评价和贮存ADR报告表和文献。湘雅医院药剂科资料室现有ADR、药源性疾病和中毒急救方面的图书100余种，相关专业期刊10余种，还有各类ADR检索性刊物、ADR文献检索软件。建立了ADR中毒文献数据库，该数据库收集国内各医药期刊文献题录8000多条。建立了ADR报表库，能科学地对ADR报表进行分类、整理和评价。

湖南中心受国家中心的委托，于1995年6月承办了在张家界市召开的“中西南十五省市药品不良反应监察工作学术交流会”，与会代表共90个单位140人，为中西南地区开展ADR监察工作起到了推动作用。湖南中心申报的“药品不良反应监察学习班”获准为2000年国家继续医学教育项目，项目编号2000-11-01-036，2000年9月在长沙举办了“中西南地区药品不良反应监察学习班”，今后我们将不定期举办“药品不良反应监测学习班”，以推动和促进该项工作在湖南省乃至中西南地区的普及和发展。

由湘雅医院药剂科与湖南中心合办的内部刊物《湘雅药学》为季刊，每期设有ADR专栏，重点介绍ADR病例报告及国内外ADR信息。《湘雅药学》定期与国家中心、国内其他省、市中心和30余家兄弟医院进行交流，一方面扩大了我中心的影响，另一方面交流的信息使我们扩大了视野，明确了我们工作的不足之处。1998年我们完成了横向课题“湖南省各级医院ADR监察工作现状的调查和分析”，在全面调查30余家医院ADR监察工作现状的基础上，对全省ADR工作进行了较为全面的总结，指出了存在的多方面的问题，为推动全省ADR监察工作的开展提供了客观依据。

湖南中心将在湖南省药品监督管理局的直接领导下，通过全省医药界同仁的共同努力，把湖南省的药品不良反应监测工作开展得更全面、更深入，争取步入一个新的台阶！

# 目 录

第一章 药物不良反应概述 .....	(1)
第一节 药物不良反应的概念 .....	(1)
第二节 药物不良反应的危害 .....	(1)
第三节 药物不良反应的分类 .....	(3)
第四节 常见的不良反应临床表现 .....	(4)
第五节 药物不良反应级度标准 .....	(6)
第六节 影响药物不良反应产生和发展的因素 .....	(6)
第二章 《药物不良反应监测管理办法(试行)》条文释义 .....	(10)
第三章 药物不良反应监测体系 .....	(17)
第一节 药物不良反应监测的定义、目的和意义 .....	(17)
第二节 药物不良反应监测体系机构序列 .....	(18)
第三节 药物不良反应监测机构的性质和任务 .....	(18)
第四节 医疗单位的药物不良反应监测工作 .....	(19)
第五节 药物不良反应监测体系的运作程序 .....	(21)
第六节 药物不良反应监测存在的问题 .....	(21)
第四章 药物不良反应监测报告工作 .....	(22)
第一节 监测报告制度的发展 .....	(22)
第二节 药物不良反应监测报告工作的规定和要求 .....	(23)
第三节 药物不良反应因果关系评定方法 .....	(24)
第四节 药物不良反应程度标准 .....	(27)
第五节 药物不良反应报表的填写说明及注意事项 .....	(29)
第六节 药物不良反应信息反馈 .....	(29)
第五章 医药工商企业的药物不良反应监测 .....	(30)
第一节 药物不良反应定义 .....	(30)
第二节 《药品管理法》对药物不良反应监测的规定 .....	(30)
第三节 《药物不良反应监测管理法(试行)》的规定 .....	(30)
第四节 我国企业目前进行药物不良反应监测的现状 .....	(31)

第五节	药品生产经营企业开展药品不良反应的对策 .....	(32)
第六节	日本政府要求企业对药品上市后监测的规定 .....	(32)
第六章	药品说明书‘安全项’的规范与修订 .....	(35)
第一节	药品说明书‘安全项’的作用 .....	(35)
第二节	药品标签、包装和处方药说明书‘安全项’的规范 .....	(35)
第三节	说明书的修订 .....	(37)
第四节	现行药品说明书‘安全项’存在的问题 .....	(37)
第五节	讨论和建议 .....	(38)
第七章	临床药师在上市后药物再评价中的作用及实践 .....	(39)
第一节	上市后药品再评价的概念及意义 .....	(39)
第二节	目前国际上上市后药品再评价的现状扩进展 .....	(41)
第三节	我国上市后药品再评价工作的进展 .....	(46)
第四节	上市后药品再评价的内容与方法 .....	(47)
第五节	上市后药品再评价中的新内容 .....	(48)
第六节	临床药师在上市后药品再评价中的作用及实践 .....	(51)
第八章	抗菌药物的不良反应及其防治 .....	(53)
第一节	抗菌药物不良反应 .....	(53)
第二节	抗菌药物不良反应防治原则 .....	(57)
第三节	抗菌药物间及其他药物的相互作用 .....	(61)
第九章	中草药及其化学成分用药安全性 .....	(63)
第一节	中药毒副作用的概念 .....	(63)
第二节	我国古代对中药毒理学的认识 .....	(63)
第三节	中草药不良反应发生的情况 .....	(63)
第四节	我国对有毒中药的管理 .....	(68)
第五节	国外对中药安全性的评价 .....	(68)
第十章	特殊人群的安全性用药 .....	(69)
第一节	老年人 .....	(69)
第二节	小儿(新生儿、婴幼儿0~2岁、儿童2~12岁) .....	(72)
第三节	妊娠期用药 .....	(74)
第四节	哺乳期妇女用药 .....	(78)

第十一章 药物不良反应的历史事件和国内外监测机构概况 .....	(81)
第一节 药物不良反应危害事件的历史背景.....	(81)
第二节 药物不良反应监测报告制度的发展.....	(84)
第三节 发达国家药物不良反应监测特点简介.....	(86)
第十二章 药物不良反应文献检索.....	(88)
第十三章 药物不良反应文献资源的分类与利用 .....	(97)
第一节 药物不良反应情报的种类 .....	(97)
第二节 主要药物不良反应文献资源简介 .....	(98)

附录:

1 关于发布《药品不良反应监测管理办法（试行）》的通知.....	(104)
2 《药品不良反应报告表》填表说明 .....	(105)
3 药品不良反应报告表.....	(107)
4 湘雅医院《药品不良反应监测报告制度》《报告制度实施办法》 .....	(109)

## 第一章 药物不良反应概述

### 第一节 药物不良反应（Adverse Drug Reaction,ADR）的概念

广义的药物不良反应是指因用药引起的任何不良情况，其中包括超剂量给药、意外给药、蓄意给药、药物滥用、药物的相互作用所引起的各种不良后果。

WHO国际药物监测组织制定的定义为：“在预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能过程中，给予正常剂量的药物时出现的任何有害的和与作用目的无关的反应。”

我国药品不良反应监察中心的定义为：“在正常用法用量情况下出现的与治疗目的无关的有害反应。”

后两种定义均排除了蓄意或意外的药物中毒事件，药物滥用，以及用药错误，或病人不依从性等造成的药物不良结果，因此在内容上排除了因以上情况所引起的责任性或刑事性事件，消除了报告人的疑虑，便于ADR监察工作的开展。

### 第二节 药物不良反应的危害

药物的作用具有双重性，有益作用和不良作用是药物治疗中相互矛盾而统一两个方面。药物作用于复杂的机体时可呈现多种不同的效应，加上个体差异的存在，使得药物在发挥有益作用的同时常伴随不良反应的发生，在某些特殊的人群中表现得尤为突出。药物效应的专属性低常是广泛不良反应发生的原因，如阿托品治疗胃肠痉挛时引起的口干，扑尔敏用于抗过敏时导致困倦等。在个别的情况下由于患者的异常体质也会出现一些严重的不良反应，如新生儿使用氯霉素可发生灰婴综合症，G-6PD缺乏者在服用对乙酰氨基酚或磺胺等药物可导致溶血等。

早在70年代，WHO就报告，全球死亡的患者中有三分之一不是死于自然疾病本身，而是死于不合理用药，药害的严重性与普遍性已不容忽视。（表1 1922年至1979年的17起重大药害）

据有关资料统计，5%-7%的院外用药人群可能出现药物不良反应或药源性疾病，其中10%可能因此入院（相当于院外用药总人数的0.7%），平均5%（2%-7%）的入院病人因院外用药出现严重药物反应而入院，住院病人中也有5%~7%因药物治疗而出现不良反应，其中约半数以上是可预见并可被避免的。Lazarou J等对近30年的文献进行Meta-analysis结果表明：美国每年因严重ADR而住院和病人住院期间发生严重ADR者占住院病人总数的6.7%，因此而死亡的占住院总人数的0.32%，其中与剂量有关的A型反应约占全部ADR的3/4，因ADR而死亡的人数（7.6万）也居美国各类死亡率的第六位（心脏病死亡人数74.3万，肿瘤53.0万，中风15.0万，肺部疾病10.1万，意外事故9.0万）。



表1 1922年至1979年的17起重大药害

年代	地区	药物	用途	毒性表现	受害人数/发生率
1922~1934	美国、欧洲	氨基比林	退热止痛	粒细胞缺乏	美国死亡1981人，欧洲死亡200人
1935~1937	美国	二硝基酚	减肥	眼及骨髓损害	白内障失明占1%，骨髓抑制177人，死9人
1937~1938	美国	二甘醇	制备磺胺酞剂	肝肾损害	358人中中毒，死亡107人
1900~1940	美国、欧	蛋白银	消毒抗炎	银质沉着症	死亡100人以上
1939~1948	英国	甘汞	通便、驱虫、制牙粉	汞中毒、肢端疼痛	儿童死亡585人，死亡率5%
1939~1950	美国	黄体酮类	治先兆性流产	女婴外生殖器男性化	600余人
1930~1960	各国	醋酸铊	治头癣与脱发	铊中毒	近半数用药后慢性中毒，死亡万余人
1940~1960	各国	硫代硫酸金钠	治类风湿病、哮喘	肝、肾、骨髓损害	近1/3用药者发生毒性反应
1953	美国、欧洲	非那西丁	止痛退热	肾损害、溶血	肾损害2000余人，死亡500余人
1954~1956	法国	二碘二乙基锡	治疮、疖、粉刺	神经毒性、脑炎、失明	中毒270人，死亡110人
1959~1962	美国	三苯乙醇	治高血脂症	白内障、阳痿、脱发、乳房增大	10000余人
1959~1962	日本、欧洲、南美、澳大利亚、美国	反应停	治妊娠反应	海豹样畸胎	12000余人，畸形儿近半数陆续死亡
1960~1966	美国、澳大利亚	异丙基肾上腺素气雾剂	治哮喘	严重心律失常、心衰	死亡约3500人
1967	欧洲	氨苯、恶唑啉	减肥	肺动脉高压	70%用药者有毒性反应
1955~1972	日本	氯碘喹啉	治肠炎	脊髓变性、失明(SMON症)	7865人发生SMON症，死亡率约5%
1966~1972	美国	己烯雌酚	治先兆流产	阴道腺癌(女儿)	少女阴道腺癌300余人
1968~1979	美国	心得宁	抗心律失常	角膜、心包、腹膜损害	至少2257人有毒性反应

### 第三节 药物不良反应分类

1. 按ADR发生的特点分型：将ADR分为A、B两型，是目前较为常用的一种分型方法，

**A型不良反应：**又称量效关系密切型，由药物的药理作用增强所致，与剂量有关，其特点是可以预测，发生率高，但死亡率低。过度作用、首剂效应、副作用、毒性反应、撤药反应、继发反应、后遗效应、依赖性等均属A型反应。A型反应的发生多与药物代谢动力学的改变有关，如药物的吸收增加、血浆蛋白结合率降低、肝脏药物代谢减少、肾排泄降低等因素可致药物的血药浓度增高，易引起药物的过度作用、毒性反应等，药物作用的专属性差、药物与受体的结合和调节作用则可能是副作用、撤药反应、后遗效应和药物依赖性产生的重要原因。

**B型不良反应：**又称量效关系不密切型，是与正常药理作用完全无关的异常反应，一般难以预测，以常规药理学筛选难以发现，发生率低，但死亡率高。如特异性反应、I型变态反应、致癌、致畸、致突变等均属B型不良反应。此类反应的发生机制十分复杂，它与药物、机体的特异性有着密切的关系。

2. 量效分型：与前一种分型法十分相似。

量变异常型：把不良反应看作异常，与剂量相关的不良反应为量变异常型。

质变异常型：把不良反应看作异常，与剂量无关的不良反应为质变异常型。

3. 按ADR发生机制分型：是Rawlins和Thomson对按特点分类方法进行的修改，对B类及原先无法分类的反应重新进行分类。新的分类方法共分为9类：

**A类反应：**即扩大的反应，是药物对人体呈剂量相关的反应，它可根据药物或赋形剂的药理学和作用模式来预知。这些反应仅在人体接受该制剂时发生，停药或剂量减少时则可部分或完全改善。A类反应是不良反应中最常见的类型，常由各种药动学和药效学因素决定。

**B类反应：**即由促进某些微生物生长引起的不良反应。该类反应在药理学上是可预测的，但与A类反应不同，因为其直接的和主要的药理作用是针对微生物而不是人体。如含糖药物引起的龋齿，抗生素引起的肠内耐药菌群的过度生长，广谱抗生素引起的鹅口疮，过度使用某种可产生耐药菌的药物而使之再次使用时无效。应注意，药物致免疫抑制而产生的感染不属于B类反应。

**C类反应：**即化学的反应，许多不良反应取决于药物或赋形剂的化学性质而不是药理学性质。它们以化学刺激为基本形式，这就使得使用某种制剂时大多数病人会出现相似的反应。此类典型的不良反应包括外渗物反应，静脉炎，药物或赋形剂刺激而致的注射部位疼痛，酸碱灼烧，接触性（“刺激物”）皮炎以及局部刺激引起的胃肠粘膜损伤。这些反应不是药理学上可预知的，但了解起因药物的物理化学特性还是可以预测的。

**D类反应：**即给药反应，许多不良反应是因药物特定的给药方式而引起的。这些反应不依赖于制剂成份的化学或药理性质，而是因制剂的物理性质和（或）给药方式而发生。这些反应不是单一的，给药方式不同，不良反应的特性也必将不同。其共同的特点是，如果改变给药方式，不良反应即可停止发生。如植入药物周围的炎症或纤维化，注射液中微粒引起的血栓形

成或血管栓塞，片剂停留在咽喉部，用干粉吸入剂后的咳嗽，注射液经微生物污染引起的感染。应注意，与注射相关的感染属D类，不是B类。这些感染的发生与给药方式等有关，与所用药物无关。B类反应则为药物与微生物之间的直接相互作用。

**E类反应：**即撤药反应，通常所说的撤药反应是生理依赖的表现。它们只发生在停止给药或剂量突然减小后。与其它继续用药会加重反应的所有不良反应不同，该药再使用时，可使症状得到改善。反应的可能性与给药时程而不是剂量有关。此外，这些反应一定程度上是药理学可预知的。易引起撤药反应的药物有阿片类，苯二氮卓类，三环类抗抑郁药， $\beta$ -阻滞剂，可乐定和尼古丁等。

**F类反应：**即家族性反应，它仅发生在有家族性遗传缺陷的患者如苯丙酮酸尿，葡萄糖6-磷酸脱氢酶缺陷、C1酯酶抑制剂缺陷，卟啉症和镰状细胞性贫血。例如，西方人群10%以上缺乏细胞色素P450 2D6，与其他人群相比他们在接受2D6代谢的药物治疗时更易发生A类反应，因为他们对这些药物的消除能力较低。有上述代谢障碍的人群易发生不良反应，无此障碍的其他人群则不会发生。例如，有G6PD缺陷的病人，使用奎宁时可能会出现溶血，而其它个体即使用量很大也不会发生。

**G类(genotoxicity)反应：**即基因毒性反应，许多药物能引起人类的基因损伤。值得注意的是，有些是潜在的致癌物或遗传毒物，有些致畸物在胎儿期已使遗传物质受损。

**H类(hypersensitivity)反应：**即过敏反应，可根据是继A类反应后最常见的不良反应。类别很多，均涉及免疫应答的活化。它们不是药理学上可预测的，也不是剂量相关的。因此，减少剂量通常不会改善症状，必须停药。如过敏反应，过敏性皮疹，光变应性，急性血管性水肿，过敏性胆汁阻塞，过敏介导的血质失调等。

**U类(unclassified)反应：**即未分类反应，为机制不明的反应，如药源性味觉障碍，辛伐他汀的肌肉不良反应，气体全麻药物的恶心呕吐。

#### 第四节 常见的不良反应临床表现

药物不良反应是药物对机体产生的各种不良作用的总称。其临床表现各有不同，常见的有如下几种：

**过度作用：**使用推荐剂量时出现的过强的药理作用称为过度作用。过度作用可由于机体对药物的敏感性高而引起，如镇静药引起的嗜睡、降压药引起的血压过低、降血糖药引起的低血糖等。

**首剂效应：**又称不耐受性。某些药物在首剂使用时，由于机体对药物的作用尚未适应，机体对药物的反应较为强烈，类似过度反应。与过度作用不同的是首剂效应只发生在用药最初阶段，多为一过性。

**副作用：**是在正常剂量内伴随治疗作用同时出现的其它不利的作用。如激素引起的水钠潴留， $\beta$ -受体阻断剂诱发的支气管哮喘。

**毒性反应：**是指药物引起的生理生化机能异常和结构的病理变化。通常毒性反应发生在超过治疗量并长时间使用药物、大剂量使用药理作用较强而治疗窗较窄的药物的病人中，而且几乎每个病人都会出现性质相同的中毒症状。肝、肾功能受损的人、老人、儿童易发生毒性反应。而急性中毒指机体一次性摄入药物剂量过大引起的机能异常和结构改变。急性中毒反应多发生在用药后较短时间内，具有突发性。

**撤药反应：**又称撤药综合征。由于药物较长时间的应用并参与了机体的代谢和调节，致机体对药物的作用已经适应，一旦撤药或停药则使机体处于不适应状态，而出现症状反跳。如糖皮质激素在治疗过程中突然撤药会使原有的疾病复发。

**继发反应：**不是药物本身的作用，而是由于药物作用诱发的效应。如广谱抗生素引起的菌群失调和二重感染，抗肿瘤药物引起机体免疫功能低下而致感染。

**后遗效应：**指停药后血药浓度已降至最低有效浓度以下时残存的生物效应，多指难以恢复的效应或不可逆性器官损害。

**耐药性：**指药物进入机体后与作用部位产生相互作用，这种作用结果是使药物失去原有活性。如耐药菌株的产生、受体对介质的应答反应降低等。

**药物依赖性：**药物与机体相互作用所造成的一种精神状态，有时也包括身体状态，它表现出一种强迫要连续或定期用该药的行为和其它反应，为的是要去感受它的精神效应，或是为了避免由于断药所引起的不适。药物依赖性可分为两种，身体依赖性（即戒断症状）和精神依赖性。

**变态反应：**亦称过敏反应，是机体被药物致敏后，药物再次进入机体时发生的抗原抗体结合反应。该反应通常造成组织结构或生理功能紊乱。药物性变态反应分为四型。

**特应性反应：**指少数人用药后发生的药理作用完全不同的特殊反应，又称特异质反应。这种反应大多是由于机体某种酶缺乏所致，具有遗传性。如伯氨喹引起的溶血现象。

**致癌作用：**指由药物引起的癌症或诱发的癌症，。药物是化学致癌物中最为主要的一类。癌症的潜伏期数月至数年不等，或发生在服药者本体，或发生在用药者子代，难以预测，只是在发生后才知道。

**致畸作用：**指药物引起胎儿畸形，其原因在于药物的直接或间接作用，造成染色体的缺失或断裂，使胚胎畸形。

**药物相互作用致不良反应：**药物相互作用致不良反应是药物不良反应的一个主要部分，是由于合并用药引起的不良反应，其机理复杂，药理作用不能用单个药物的作用来解释，而是药物与药物、药物与机体共同作用的结果。临床上这类药物不良反应表现多种多样，有些表现可能介于二药的不良反应之间；有些可能兼有二药的不良反应。这类药物不良反应除表现形式多样外，还具有多系统性，可以发生在一个器官、一个系统，也可以发生在多个器官和多个系统。

## 第五节 药物不良反应级度标准

对ADR的严重程度进行定级是ADR监测基础工作中不可缺少的一部分。

### 1. 将ADR分为轻、中、重度

轻度：不需要治疗，不会使原有疾病加重或复杂化，可不必停药。

中度：症状明显，但对重要器官/系统只有中度损伤，需要治疗或延迟出院大于1天。

重度：致命或危及生命使病人预期寿命缩短，有严重的生命器官/系统损害（含一过性），反应持续存在大于1月。

### 2. 将ADR分为三度六级

轻度：

1级：症状轻微，无不快感，无功能改变，不影响正常工作和生活，无须治疗。

2级：有不快感或一过性功能紊乱，症状不发展，不引起其他并发症，可自然恢复，需要或不需治疗。

中度：

1级：症状明显，有功能障碍，有轻度病理改变，临床检查呈轻度异常改变，需要治疗。

2级：器官/系统损害达到该疾病中度标准，临床检查呈中度异常改变，但可逆。

重度：

1级：有严重影响生命体征的指征存在，或某一器官/系统功能严重受损，不可逆。

2级：器官/系统功能衰竭，临床病危。

### 3. 将ADR分为7级：

1级：轻微疾病/作用，症状不发展（如轻微头痛、枯草热）。

2级：比一级稍重（如严重头痛）

3级：慢性作用，可妨碍正常工作或暂时性的功能丧失（如支气管哮喘）

4级：慢性疾病，功能丧失，但不会危及生命、缩短寿命。

5级：可能缩短寿命，但无生命威胁（如高血压）。

6级：会危及生命（1-2年内），但不告临床病危。

7级：告临床病危，可能在1年内或更短时间死亡（如心律不齐、急性过敏性休克等）。

## 第六节 影响药物不良反应产生和发展的因素

药物不良反应研究以药物—机体—不良反应为对象，这三者之间可互为因果。药物通过机体发挥治疗作用，同时又可产生不良反应。对机体而言，不良反应与药物有关，而当药物一定时，不良反应却因不同的个体而表现多样。此外，同种反应可因不同药物引起，而不同机体则可出现相同反应。不良反应、药物、机体构成了复杂的三维结构，弄清这种关系有利于指导合理用药，减少用药带来的不适，对医生和病人都是大有裨益的。

影响药物不良反应发生的因素很多，有单纯药物因素、单纯机体因素，也有药物、机体

的混合因素和人为因素。其主要因素有以下几种：

### 1. 药物因素：

药物是引起不良反应的重要因素，药物的药理作用、生物利用度、药品质量、药品中的杂质及贮存、保管不当等因素均可导致药物不良反应的发生。药理作用强、安全范围小的药物比药理作用弱、安全范围大的药物较易发生不良反应，不同厂家药品的生物利用度不同，药物不良反应的发生率亦有所不同，如1968年澳大利亚发生苯妥英钠胶囊中毒事件，其原因是制药厂将乳糖替代硫酸钙作为填充剂，增加了苯妥英在胃肠道中的溶解速度，使吸收增多导致苯妥英钠中毒。药物中杂质，如青霉素的杂质青霉烯酸和青霉噻唑酸常是引起青霉素过敏的重要原因。药物贮藏、保管、运输过程中出现的污染、变质等也可能会产生一些相关的不良反应。

### 2. 机体因素

药物不良反应的发生有个体的差异。年龄、性别、生理病理状况、种族及遗传因素等都是影响药物不良反应发生的重要因素。

年龄：不同年龄，特别是新生儿和老人对药物的处置和效应与成年人有所不同，据统计60岁以下者药物不良反应发生率为6.3%，60岁以上为15.4%。

新生儿处于生长发育阶段，各系统脏器组织发育不完善，因此新生儿期对药物的处置有一定的特异性，见表2。

表2 新生儿机体与药物间的相互影响

新生儿生理特征	影响
小肠的主动转运活性较低	口服药物时吸收较差
细胞外液比例高，水盐转换率亦较快	多数药物的表观分布容积较大
血浆中白蛋白水平和蛋白结合能力都较低	蛋白结合率高的药物血中游离浓度高，如苯妥英在新生儿血浆中游离的部分为成人的2倍
血脑屏障发育尚不完善	脂溶性药物如全麻药、镇静催眠药、镇痛药等药物比较容易通过血脑屏障进入脑内
肝微粒体细胞色素P450酶系代谢和结合能力较成人弱	地西洋、水杨酸、苯巴比妥、胆红素等药物在体内消除缓慢，易在体内蓄积；氯霉素与葡萄糖醛酸的结合不足发生灰婴综合征
肾功能发育不完善，包括肾小球滤过和肾小管的功能均低于成人	药物排泄缓慢，易发生药物蓄积
对迷走神经兴奋性的反应较为明显	治疗迷走兴奋引起的心动过缓，往往需用较大的药物剂量

老年人口服药物时消化道的吸收率偏低。脂溶性药物的分布容积日益增加。血浆中白蛋白浓度降低，高蛋白结合率的药物蛋白结合减少，增加游离药物浓度而可能导致中毒，肝血流



和肝药酶活性降低，肾血流、肾小球滤过和肾小管功能的减弱都会使药物消除速率和量减少，因而应用常规剂量药物时可能出现较强药理效应或毒性作用，受体功能和量的降低可导致胰岛素的生物效应减弱、高血压患者对受体阻断剂的反应较差。

**性别：**在动物实验证明性别对药物代谢和效应均有一定的影响。雌性大鼠的士的宁LD<sub>50</sub>小于雄性大鼠。在人类，药物的效应也有一定的性别差异，女性病人在月经期、妊娠、分娩和哺乳期对某些药物反应具有特殊性。如妊娠期间使用某些药物可有致畸作用或导致流产，绝经期妇女长期服用雌激素可能诱发子宫癌，月经期和分娩前后使用阿司匹林解热镇痛可能导致出血过多。

**病理：**大量临床药理研究表明，正常人和病人对多种药物反应存在着明显的区别。如对胃肠道有刺激作用的药物可能加重胃肠道疾病患者的症状，低蛋白血症患者苯妥英等高蛋白结合率药物的游离药物浓度增高，易产生中毒，肝、肾功能不全的病人使多种药物在体内消除缓慢，易引起药物蓄积性中毒。

**种族和遗传因素：**机体内代谢酶的多态性也常影响药物对机体的作用。如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺陷患者服用某些具有氧化作用的药物（如阿司匹林、伯氨喹或磺胺类药物）时，红细胞膜上的巯基被氧化，即产生溶血现象。不同种族的G-6-PD缺陷发生频率有所不同，高加索人发生率甚低，亚洲地区的犹太人发生率高达50%以上，黑人为10%~20%，而我国广东、广西等省G-6-PD缺陷约为6%~8%，卟啉症是在常染色体显性遗传的结果，乙醇、苯妥英、巴比妥类、丙米嗪、卡马西平、甲丙氨酯、氯氧西洋、甲基多巴、氯喹、利福平、麦角制剂、乙琥胺、雌激素、磺胺类、甲苯磺丁脲和氯磺丙脲等药物可以加速卟啉症的发作，出现腹痛、肌麻痹和精神障碍等症状，恶性高热已证明与遗传有关，属常染色体显性遗传，这些患者应用氟烷、甲氧氟烷和琥珀胆碱时可出现严重的致死性高热（40~41℃）肌肉僵硬、心动过速、出汗、发绀和呼吸急促等症状，可因心力衰竭、肾功能衰竭而死亡。

### 3. 给药方法

给药方法包括给药途径、给药间隔、给药时间、给药剂量、持续给药时间、配制药物时间和给药速度等，不同的给药方法其不良反应的发生亦有所不同，如肌注给药可能导致注射的局部组织坏死，静脉滴注甘露醇等药物外漏可出现局部组织水肿坏死等。不正确的给药方法也常是造成不良反应的重要原因。

**给药途径：**不同的给药途径使药物在体内的浓度不同可产生不同的药效与不良反应。如硫酸镁静脉滴注用于治疗子痫、高血压时，可能产生呼吸抑制、血压下降、心脏抑制、心率减慢等不良反应，而其口服用于导泻和外用作为收敛剂时一般较少出现不良反应。

**给药间隔和时辰：**药物的体内代谢速度、后续作用、人体的生物节律性等因素决定了给药时间和间隔。给药间隔过短，易发生药物在体内蓄积，治疗指数窄的药物尤易发生药物蓄积

中毒，给药间隔过长，药物在体内维持有效血药浓度的时间短，不能起到良好的治疗作用。另外某些药物给药的时辰对药物作用和副作用也有一定影响，如皮质激素类药在体内皮质激素分泌高峰时（早晨7~8时左右）对垂体促皮质激素的分泌抑制弱，而在夜晚低谷时则抑制作用强，长期在夜晚使用皮质激素则会出现肾上腺功能不足，甚至危及生命。

**给药剂量和持续时间：**给药剂量和持续给药时间掌握不当常是量反应型不良反应发生的原因。一次大剂量给药可造成直接的毒性反应，长时间持续给药也可造成蓄积中毒，而蓄积中毒有一个时间积累过程，加之临床情况复杂，容易掩盖病情。

**配伍和给药速度：**不正确的配伍可降低药物的稳定性，造成治疗失败或产生一些不良反应，如青霉素在pH低于5.5或高于8时迅速失活。对于在输液中不稳定的药物其给药速度应稍快如氨苄青霉素用葡萄糖溶液配液后应在4小时内滴完，而对某些药物则应减慢滴注速度，如苯妥英静脉滴注速度大于50mg/min（冠心病患者大于25mg/min）时会出现呼吸暂停、低血压、室性节律、心室纤颤、心搏停止等不良反应。

#### 4. 药物相互作用

在临床上任何两种药物都有并用的机会，某些药物之间会产生一定的相互作用，这种作用导致药物的理化性质、体内过程以及组织对药物的敏感性发生改变，产生不良的相互作用和副作用。在药物的吸收、分布、代谢、排泄等环节均可能与其它药物、食物及环境因素等产生相互作用，如止泻药、抗胆碱药等可能延长某些药物在胃内的滞留时间，增加药物的吸收而加重药物毒性，华法林的血浆蛋白结合率为97%，合用保泰松等血浆蛋白结合率高的药物可致华法林的游离血药浓度升高引起出血的可能性增加，利福平可诱导肝脏药物代谢酶，加重快乙酰化代谢者异烟肼对肝脏的损害，酸化尿液的药物可使磺胺类药物在尿中析出结晶造成对肾功能的损害等。

(中南大学湘雅二院 李焕德)



## 第二章 药品不良反应监测管理办法（试行）（条文释义）

### 第一章 总则

第一条 为了加强上市药品的安全监管，严格药品不良反应监测工作的管理，确保人体用药安全有效，根据《中华人民共和国药品管理法》的有关规定，制定药品不良反应监测管理办法。

释义：此条是制定本办法的目的和依据。

为加强上市药品的安全监管，确保人体用药安全有效，根据《中华人民共和国药品管理法》的有关规定制定本办法。有关规定是指药品法第24条、第25条、第26条、第48条。根据执法主体的转移，药品管理法也相应进行修订，新修订的药品法中增加了关于“国家实行药品不良反应报告制度”的规定。要求药品生产、经营和使用单位发现与用药有关的严重不良事件，应当及时向当地药品监督管理部门和卫生行政部门报告，具体办法由国务院药品监督管理部门会同国务院卫生行政部门制定。此条规定为制定本办法提供了进一步的法律依据。

第二条 国家实行药品不良反应报告制度。药品生产经营企业和医疗预防保健机构应按规定报告所发现的药品不良反应。

释义：此条确定了执行药品不良反应报告制度的主体是药品生产经营企业和医疗预防保健机构。具体规定在第三章中明确。

第三条 国家药品监督管理局主管全国药品不良反应监测工作；省、自治区、直辖市药品监督管理局主管辖区内的药品不良反应监测工作，各级卫生行政部门负责医疗预防保健机构中的药品不良反应监测工作。

释义：根据现行体制，确定了各级药品监督和卫生行政部门的管理职责。

第四条 国家鼓励和保护报告药品不良反应的单位和个人。

释义：此条是对报告药品不良反应的单位和个人规定的一项保护政策。实际工作中，许多人对ADR存在着种种错误或模糊的认识，以为发生ADR就是医务人员的责任，或是产品质量问题，常因此引发医疗事故或产品质量事故的纠纷，报告单位和报告人也会因此而遭受打击和陷害，如果国家没有明确的法规和制度做保障，将不会有人报告，谁也不愿意为此而受到伤害。所以，为避免不正常现象发生，规定了此条，以保护报告单位和报告人的合法权益，保证药品不良反应报告制度的正常实施。具体的鼓励政策和保护措施另行制定。

第五条 本办法适用于药品生产经营企业、医疗预防保健机构、药品不良反应监测专业机构、药品监督管理部门和卫生行政部门。

释义：此条为适用范围。所有生产、经营、使用、管理药品的单位、技术机构、行政部门均适用于本办法。