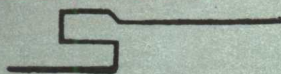




原发性疾病



外科急救失误



军事医学科学院情报研究所编印

医原性疾病与外科 急救失误

(二)

外科急救处置及其失误

译校者： 沈恩泽 陈鸿书

吴克念 程国洲

原晋林 陈锦石

序

对临床医师来说,药物治疗是一个经常必须面临的问题。多种药物同时或相继使用时,彼此之间的相互作用,如相加、增效、协同或拮抗等更是需要加以掌握的问题;药物的吸收、分布、转化、排泄和药效及毒理的关系尤须注意。但是药物的药理作用甚至毒理作用又受到很多因素的影响,其中最显著的是生理状态、疾病情况、人种、遗传、性别、年龄、时间和环境因素等,都能使药效或增或减。而且,各种药物的剂量选择以及伍用,对成人、儿童、老弱、孕妇、哺乳期妇女均应区别对待。否则,用药不当所致的副作用及有害作用,即所谓医原性疾病会给患者带来不堪设想的后果。目前随着医药科学的发展,由于大量新药的问世,防治药物所致的医原性疾病已成为临床医师引以注意的紧迫问题。

为防治医原性疾病,日本临床各科知名专家,应用现代药理学和毒理学的观点,结合自己临床实践,收集资料,分别撰文作了阐述。编者将这类文章编译编辑成册,以期临床医师在防治医原病方面提供启示和参考。我们也热切地希望,本书的出版能有助于临床医师和医务工作者在合理用药、造福患者方面发挥一定的作用。相信这一事实本身也将引起医务工作者对医原性疾病问题的重视。

叶根耀 (1983年 北京)

编 译 者 的 话

医药卫生事业迅猛发展, 新药产品不断涌现, 临床医师和医务工作者深感原有的药理学、药理学知识不能满足需要。如果药理学知识不足且缺乏用药经验, 在用药过程中必然会产生药物所致的各种副作用或有害作用。实际生活中因药物的副作用和有害作用致伤、致残、甚至致死的病例屡见不鲜, 这也是医院中发生医疗事故的主要技术原因之一。这些由药物造成的有害反应和疾病, 即是人们常说的医原性疾病。

日本《治疗学》杂志在1981年到1982年组织临床各科知名专家, 根据自己的临床用药经验, 结合实际, 汇集资料, 用现代药理学的知识和观点深入讨论各系统由于用药不当所致的医原性疾病, 作专文阐述。文章论及的内容都是临床医师和医务工作者常见而又迫切需要掌握的临床用药问题, 受到广大医务工作者的欢迎和重视。所以我们愿向国内读者作全面、系统的介绍。

在编译过程中, 曾将译成的部分文章送请中国科学院学部委员、药理学专家周廷冲教授审阅; 内科学专家、叶根耀教授审阅全稿; 沈恩泽、陈锦石同志给予支持和鼓励, 并于百忙中细心审校全稿, 朱明宝同志描绘插图, 胡连清同志为本书设计封面, 还有其他同志大力协助, 在此一并致谢。

限于水平, 疏漏及错误不妥之处在所难免, 请读者惠予指正。

程国洲 (1983年于北京)

用药不当所致的医原性疾病

目 录

心血管药物所致的医原性疾病	
.....大西明弘 石崎高志 (1)	
消化道给药引起的疾病	
.....佐佐木富男 (23)	
药物诱发的肺部疾病	
.....洞井 由纪夫 (39)	
药物引起的神经病学疾患 (一)	
.....辻本豪三 (62)	
药物引起的神经病学疾患 (二)	
.....辻本豪三 (80)	
医原性肝脏疾病.....	岡庭 孝(112)
药物所致的血液障碍.....	大西明弘(130)
起因于药物的肾功能障碍 (一)	
.....	菅沿利之(146)
起因于药物的肾功能障碍 (二)	
.....	菅沿利之(159)
药物诱发的内分泌疾病 (一)	
.....	岡庭 孝(173)
药物诱发的内分泌疾病 (二)	
.....	岡庭 孝(194)

目 录

濒死(DOA)	(221)
容易失误的急救处理.....大塚敏文	(237)
复苏法.....大谷美奈子	(241)
意识障碍.....入野忠芳等	(252)
急性呼吸功能不全.....石井脩夫等	(264)
头部外伤.....種子田護	(277)
胸部外伤.....小池剛史等	(288)
脊椎外伤.....南田信昭等	(305)
腹部外伤.....高橋勝三	(323)
四肢新鲜开放伤的处置与止血山崎生久 男 等	(333)

心血管药物所致的医原性疾病

大西明弘 石崎高志

所谓医原性疾病,是指由医师造成的疾病和并发症而言。如果特别限于药物的话,则是指药物的副作用、有害作用以及药物所致的药物中毒等等。随着治疗药物的不断涌现,伴随有不可避免的后果,就是药物的有害反应,也就是医原性疾病。目前,除了胺哌啶酮(thalidomide)和心得宁(practolol)所致的有害作用已为社会论及之外,其它各种各样的医原性疾病还未被人们注意。由于预防和检查医原性疾病的机构还未建立,医师本身又缺乏药物知识,这就使医原性疾病在住院患者中所见比率有所增加。可是事情并非如此简单。人们认为,起因于药物、疾病和患者及医生的医原性疾病的原因实际上是很复杂的。

理想的药物应当是“有效、而且在任何环境下有着高度的安全性”,而这点往往不可能达到;还应加上“在某种状况下是危险的,或容易出现中毒症状”等条件。还有像制癌药物那样,容许在治疗上出现有害反应,而实际又不能不用的药物。例如即使是熟知的药物,对于意识障碍的患者,在没有充分的问诊、采取病历时,紧急之际也不得不使用。如对青霉素过敏的人也用青霉素一样。这样的病也包含在医原性疾病之中。

所以,从上述背景看,对医师和医务工作者说来,临床药理学的知识是不可少的。医师对于药物,其副作用及毒性常常要予以很大的关心,应竭力减少医原性疾病。本章集中在心血管药物上,讨论临床上尤其要考虑的医原性疾病,以及临床药理学方面的知识。首先阐述一下医原性疾病时的某些侧面(监视和情报,发生率,素质性因素,药物相互作用,撤药综合症),然后就引起心机能不全的药物作一叙述。

一、药物的监视和情报

从20世纪初,许多学者报告用药时的“非预期性药效”。从那时起,人们认识到药物的可信程度和危险性情报很重要。为此,美国成立了药品安全委员会、美国食品和药品管理局(FDA)。并以这些机构为主整理出药品使用的报告、监视及药物评价等。

二、发 生 频 度

1964年John Hopkins医院经过3个月的研究提出报告说,在714名住院患者中,122名出现184起药物有害反应。在其他的各种研究中有这方面发生率的报告。概计占住院患者的10~20%。其程度不一:有的只有如皮肤症状那样轻的患者,也有发生心血管有害作用那样高死亡率的病人。

由表1可见,在10~20%的发生率中,死亡率不高,

但人们认为，如果考虑到实际存在着死亡病例这一事实，和较之其本身致死率对既存疾患的不良影响更大，则不应忽视这个问题。特别是心血管的副作用有加以注意的必要。

表1 各国由药物引起的死亡人数⁽³⁾

国家	检查病人数	死亡数	死亡率(%)
美 国	13,842	17	1.2
加拿大	1,892	1	0.5
苏格兰	2,449	2	0.8
西 德	1,017	1	1.0
意大利	523	0	0.0
以色列	4,474	0	0.0
新西兰	2,215	3	1.4
总 计	26,464	24	0.9

三、素 质 性 因 素

在多数情况下，药物带来的有害反应与素质性因素有关，其中以年龄、性别、遗传因素、疾病状态等尤为重要。

1. 年龄 素质性因素中以年龄最重要。就老年人而言，逐渐会发生干瘦虚弱、肾功能减退、肝脏及其它许多器官经过很长时间多已发生障碍。O'Malley 等人报告过涉及药物代谢方面的年龄和性别两个影响因素的素质性研究。如安替比林和保泰松的平均血浆半衰期，以老年人和年轻人作比

较，则老年人分别延长45%和29%，而妇女的安替比林半衰期延长78%。若在肝机能状态方面出现上述情况，再加上肾机能低下的话，那么药物的有害反应率则由于年龄这一素质性因素而有很大增加。在心血管药物中尤其要考虑的是洋地黄(关于洋地黄毒甙后述)。还有，在老年人应当考虑“顺从”这样的问题。若干研究认为⁽⁵⁻⁸⁾，半数以上的老年人没有照医嘱服药。而且认为，25—59%病人存在着停药、错用药物的情况。多数老年人不能理解剂量方案。加上医师和药剂师如果不向他们作适当、易懂的说明，就更会如此了(当“顺从”时，应当注意撤药综合症，关于这个问题下面阐述)。

2. 性别 关于药物代谢方面的性别差异已有很多报告。根据O'Malley等人的报告，安替比林的半衰期为：年轻妇女30%，老年妇女78%，均比平均数延长。如果根据Hurwitz的报告，女性的有害反应实际比男性要多⁽¹⁰⁾，2/3的有害反应发生在女性。

3. 遗传因素 考虑药物有害反应时，有必要考虑每个人具有的性质(药物动力学、靶器官应答等)。例如，在心血管药物，亚硝酸盐→短缺的NADH正铁血红蛋白还原酶或异常血红蛋白(S&H)正铁血红蛋白血症。

4. 疾病状态 对患者给药时，由于他存在既有疾患，如果不予以给药限制或变换药物的话，容易出现有害反应。尤其对肾脏疾患、肝脏疾患加深加意注意的必要。

表2 肾功能障碍时的给药间隔(心血管药物)

受损的肾机能分类	无	轻型	中等	严重
肌酸酐廓清力 ml/分	<70	-30	-10	<10
血浆肌酸酐 $\mu\text{mol/L}$	<114.9	-265	-884	>884
mg/100ml	<1.3	-3	-10	>10
血浆尿素 mmol/L	<5.8	-133	-41.5	>41
mg/100ml	<35	-80	-250	>250

这些数据, 根据所给药物的正常药剂, 然后根据肾机能严重性延长间隔, 给予相同剂量, 再通过肌酸酐廓清或血清肌酸酐估计而得出的。在此式中, 必须详细说明, 而且仅用作概略指导

不同程度肾机能损害的给药间隔 (小时)

心血管药物和 降高血压药物	没有	轻型	中度	严重
洋地黄	24	24	36	72
地高辛	12 24	24 36	36 48	48 72
胍乙啶	24	24	36	48
胍苯噻嗪	8	8	8	8
利多卡因	丸药或注入	U/C	U/C	U/C
甲基多巴	6 8	6 8	12 12	18 16
普鲁卡因酰胺	6 4	6 4	12 6	18 8
心得宁	8	8	8	8
奎尼丁	6	6	12	18

u/c=未变

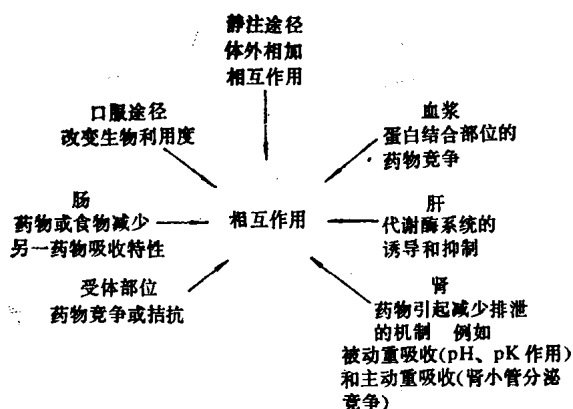


图 1 药物相互作用的可能部位

表3 香豆素跟其它药物的相互作用

对抗治疗作用的药物	- 通过从蛋白结合中 转位 - 水合氯醛 - 茶啶酸 - 氨甲苯噻嗪 (利尿 药) - 羟基保太松 - 利尿酸 - 保太酸 - 消炎痛 - 磺胺 - 甲灭酸 (扑湿痛) - 甲苯磺丁脲(D₈₆₀)	- 通过减少维生素K 的利用能力 - 新霉素 - 口服广谱抗生素 - 通过减少凝血因 子合成 - 合成的类固醇如 奎尼丁 - 乙基雌烯醇 - 水杨酸盐 - 去氢甲睾酮 (大 力补) - 乙诺酮(雄激素)
- 通过酶诱导 - 巴比妥盐、乙氯戊 稀炔醇 - 二氯醛安替比林 - 灰黄霉素 - 通过减少吸收 - 消胆胺脂 (胆固醇 胺) - 通过增加凝血因子 合成: - 口服避孕药 - 维生素 K (妊娠)		
可能有治疗作用的药物		

接上表

· 通过酶抑制 氯霉素、乙醇、 二巯龙（用于治疗 慢性酒精中毒） 苯吡氨醇（曾建议 作止痛剂）	· 通过增加感受器亲 和力 安妥明 乙诺酮（雄激素） D-甲状腺素	其他的C ₁₇ 烷基盐雄激素
--	---	------------------------------

四、药物的相互作用

在临床上，对一个患者来说，常常是许多药物合并应用。这些药物的相互反应往往易发生医原性疾病。至于酒精、食品、添加剂、溶解液等，医师如果没有广博的药物相互作用的知识，就不能防止由这些药物所产生的有害反应。医师要是轻易地合用多种药物，由于仅注意单一药物的效果，难以理解药物相互作用的存在，从而产生了意想不到的有害反应。药物的相互作用多表现为拮抗或协同等作用。

关于心血管系统的药物相互作用

在心血管系统，最近应当注意的是奎尼丁和地高辛的相互作用。以前认为，奎尼丁假死或服用奎尼丁造成的猝死是由于奎尼丁引起的室性心律不齐、阿-斯综合征（Adams - Stokes attack）的突然发作所致。可是至今报告的许多病例还同时有服用洋地黄的事实。要是根据 Mungall 等人的报告，从 15 例成人服用奎尼丁引起血中地高辛浓度上升来考虑，奎尼丁假死和突然死亡也可考虑是洋地黄中毒所引起的。

根据 Mungall 等人的研究, 由于服用奎尼丁, 血中地高辛的浓度约增加1倍, 地高辛的肾廓清率减少 $1/2$ ⁽¹⁷⁾。关于这个机制, Hager 等人认为, 由于服用奎尼丁, 地高辛的中心间隔的容量减少, 暗示了组织的异位, 而且, 地高辛的肾廓清率减少, 不是由于肾小球滤过能力改变, 而是肾小管的分泌减少。

在心血管药物中, 要预知相互作用的药物有: 三环系抗抑郁药、抗精神药(酚噻嗪等)、胍乙啶、苄二甲胍(bethanidine)等肾上腺-抗低血压药的相互作用。胍乙啶由胺泵(能主动输送)贮藏在交感神经末端。这个胺泵由于用三环系抗抑郁药、抗精神药而被阻碍, 使胍乙啶的降压效果受到阻止。这样, 应用在前突触作用的、由胺泵主动输送的胍乙啶等药来调节高血压时, 如再给予三环系抗抑郁药, 则血压将在1~2天上升, 该药就不能调节血压了。而且, 即使停用三环系抗抑郁药, 必须要等一周才能期待出现胍乙啶的降压效果。还有, 长期合并使用胍乙啶、三环系抗抑郁药等高血压患者, 要是不注意停用三环系抗抑郁药, 往往发生危险的直立性低血压⁽¹⁸⁻²²⁾(见图2)。

除了这样相互作用之外, 三环系抗抑郁药、抗精神药(特别是甲硫达嗪)在心血管系统显示出的作用是复杂的。其一, 是特征性的心电图变化: QT延长、T波低平或倒置、U波出现、QRS间期增宽、ST段下降、QT、PQ时间延长等⁽²³⁻²⁵⁾。这个心电图变化和奎尼丁、普鲁卡因酰胺类似。在电生理学上一般表现为动作电位过分缩短, 0相直立上行枝的钝化, 2相的持续时间、振幅的减少, 3相的延长。实际在使用奎尼丁和三环系抗抑郁药或抗精神药时, 后两者产生的心律不齐跟

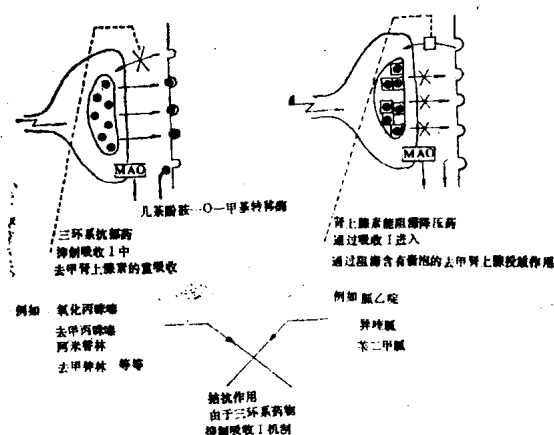


图 2 三环系抗抑郁药和肾上腺抗低血压
药物之间相互作用

奎尼丁中毒很类似而不能区别⁽²³⁾。这时，即使二者不过量，在治疗剂量范围之内也是可能出现的。这个机制是由于心肌方面的胺泵受到损害所致，仅仅从儿茶酚胺水平上升这一理由是不能解释的。

还有，三环系抗抑郁药、抗精神药，其本身具有直立性低血压的有害作用。如果跟 α -肾上腺能阻滞剂合并应用，还会发生低血压危象。一般认为⁽²³⁾，这个机制是：(1)在中枢性方面，阻碍了包括颈动脉闭塞反射、贝-雅氏(Bezold-Jarisch)反射、位置反应的各种各样心血管反射；(2)吩噻嗪等抗精神药与儿茶酚胺在组织结合部位上进行竞争性的阻碍；(3)对 α -肾上腺能阻滞剂表现出协同作用⁽²³⁾。如果把刚才叙述的胺泵抑制机制一起加以考虑，一方面由于血管舒张的

机制相同，另一方面却引起血中儿茶酚胺水平升高这样自相矛盾的现象。

还有，对于上述的低血压来说，应当牢记，作为治疗，用肾上腺素不但没有效果，而且可以推测，它能使病情恶化。基于上述那样复杂的机制，也会出现心电图变化的。总之，到目前为止，有许多报告说，在三环系抗郁药、抗精神药的治疗剂量范围内，很多人发生心律不齐及突然死亡（根据Kantor等人的报告，在70岁以上的心脏病患者，由于服用阿米替林增加了突然死亡的频度）。

从这件事来考虑，密切注意血压、心电图的监视就非常必要了⁽³⁷⁾。

应当想到，作为药物的相互作用，在心血管的药物中有洋地黄毒苷(digitoxin)。洋地黄毒苷和地高辛有几点不同，这些不同在用洋地黄毒苷时很重要。正是由于这个原因成为劣于地高辛的理由。(1) 洋地黄毒苷69%在肝脏代谢，其后从尿和胆汁排泄。使用造成肝酶诱导的药物(保太松、苯妥因、鲁米那)，可使代谢周转加快。如要合并使用，通常的用量就达不到治疗效用。为此，就须增加药量。反过来说，合并应用未出现的洋地黄中毒，而因这些诱导的药物突然停用就有可能出现危险性。(2) 洋地黄毒苷保持90~95%的蛋白结合率⁽²⁰⁾。也就是说，由于保太松、安妥明、苧丙香豆素、甲磺丁脲等拮抗蛋白结合部位，合并使用就有出现中毒的危险性。(3) 给药量的25%进入肠肝循环。由于在胃肠道环境下调节，使吸收变得各式各样。相反，在出现中毒时，可用阴离子交换体(降脂2号树脂和消胆胺)治疗，这是有利的一面。例如用降脂2号树脂(最初10克，其后每小时5

克)，洋地黄毒苷的半衰期从9.3日变为2.75日，可使出现中毒的患者在1~2日内中毒症状消失⁽³¹⁾。

不过要是考虑到洋地黄的有效治疗剂量范围狭窄，而且仅由肾脏排泄，跟蛋白结合率（23%）又低的地高辛相比，洋地黄则是难以使用的药物。这样看来，要是不把药物相互作用放在心上，实际上就不能预测药物的效果和副作用。

五、撤药综合症

对于长期持续给药的患者，如果突然停药，往往会回复到治疗前的状态，甚至病情加重或者添加上其他症状，这一般称为“撤药综合症”。特别是循环系药物的撤药综合症，最近已被人们注意。

“撤药综合症”多发生在临床医师对停药不注意时，可以认为这也是医原性疾病。一般认为，其机制是：（1）“交感神经的过度活动”，就是去甲肾上腺素、肾上腺素的增加；（2）在心得安撤药时，血流中的 T_3 增加〔这可能是由于心得安抑制 $T_4 \rightarrow T_3$ （单脱碘）的反馈作用〕；（3）心肌、红细胞对氧的需要，由于从被 β -阻滞剂所抑制的内环境稳定一举除去，使内环境稳定破坏，而增加的氧需要供给又满足不了需要；（4）肾素-血管紧张素系统的亢进（心得安、可乐宁抑制血清肾素活性）；（5）受体的感受性亢进；（6）血小板凝集的亢进。上述的各种机制列于表4。