

LINCHUANG ANQUAN



临床安全用药问答

浙江科学技术出版社

GYAO WENDA

临床安全用药问答

方铭全 编

*

浙江科学技术出版社出版

浙江萧山印刷厂印刷

浙江省新华书店发行

开本: 787×1092 1/32 印张: 3.125 字数: 66,000

1984年11月第一版 1984年11月第一次印刷

印数: 1—2,800

统一书号: 14221·72

定 价: 0.35 元

责任编辑 卞际平

封面设计 朱尚诚

前 言

临床医师用药，倘有不当，常可引起不良反应。轻者增加病人痛苦及经济负担，重者危及病人生命。

作者从医四十余年，早年用药，只着眼于药物的功效而忽视其不良反应，曾几次惨痛教训，所以深感安全用药的重要。为此，作者收集了一些资料并结合经验体会，针对临床上容易碰到的问题，采取问答形式，编写成小册子。以供基层医务人员参考。

近年来，普遍认为影响药物作用的因素，除以往药理学中所叙述的外，尚与病人的饮食、嗜好、伴发疾病和合并用药等有关。因此，本书除收集了药物一般的不良反应，如过敏性反应、致畸作用、毒副反应等方面的问题外，还提到了药物及食物的相互作用、不良反应的防止等方面的问题，以帮助医师在处方时，全面考虑各种因素，谨慎用药。

本书先后请杨德和老师、杨绍清医师详细审阅，谨此表示感谢。

作者水平有限，本书内容纰缪之处，深望广大读者不吝指正。

方 榕 全

1984年3月

目 录

药物的过敏性反应和特异质反应

- 1 药物不良反应可分几类？其发生率如何？
- 2 药物过敏性反应有什么特点？它是怎样发生的？
- 3 什么是类过敏性反应？它有哪些临床表现？
- 4 青霉素过敏性反应可分几类？与哪些抗体有关？
- 5 怎样检测药物过敏性反应？青霉素皮肤试验有什么临床价值？
- 6 药物是怎样引起自家变态反应的？哪些药物可引起系统性红斑狼疮样综合征？
- 7 什么是药物的特异质反应？

药物的致畸作用及对后代的不良影响

- 8 药物会影响生殖细胞吗？
- 8 妊娠呕吐可用止吐药吗？
- 9 孕妇服用哪些药物对胎儿或婴儿有致畸作用或不良影响？
- 12 药物是怎样在母体和胎儿间转运的？
- 13 药物有哪些性质可影响胎盘转运？
- 14 孕妇罹患感染性疾病可选用哪些抗菌药物？
- 14 孕妇需要抗凝治疗时怎样用药？
- 16 药物在胎儿体内有什么特殊分布型？可造成哪些不良后果？

- 17 胎儿的组织中是否有受体？它有什么临床意义？
- 18 什么叫胎儿三甲双酮综合征和胎儿海因综合征？
- 19 什么叫胎儿酒精综合征？
- 20 药物对新生儿和成人的毒性哪个大？
- 20 新生儿（特别是早产儿）胃肠道的特点与药物吸收的关系怎样？
- 21 为什么新生儿的药物代谢能力较差？有什么临床意义？
- 22 新生儿和成人对药物的排除有什么差异？
- 23 乳母用药期间可以授乳吗？

药物的某些毒副反应

- 25 药物可以引起哪些消化道疾病？
- 26 哪些药物可引起肺部变态反应性弥漫性浸润和纤维变性？
- 27 药物可引起哪些心脏损害？
- 28 哪些药物可影响强心甙的作用？
- 29 为什么洋地黄制剂容易引起中毒？
- 30 洋地黄制剂中毒有哪些表现？怎样诊断？
- 32 哪些药物可以引起贫血？
- 34 哪些药物可引起白细胞减少症（包括粒细胞缺乏症）？
如何治疗？
- 35 氯霉素有哪些不良反应？如何避免？
- 37 药物可引起哪些神经系统损害的症状？
- 39 哪些药物具有耳毒性？怎样防止？
- 40 哪些药物可以引起谵妄状态？
- 41 哪些药物可以引起情感反应？
- 42 哪些药物会引起固定性药疹和光感性药疹？
- 43 哪些药物会引起中毒性表皮坏死溶解和剥脱性皮炎？

• 2 •

其临床表现是怎样的？

44 哪些药物可以引起发热？

药物与肝脏的相互关系

46 肝脏是怎样消除进入机体的药物和毒物的？

47 肝微粒体酶系和药物或毒物间有什么相互作用？

48 哪些药物对肝脏有毒性作用？

48 醋氨酚是怎样引起肝坏死的？如何防治？

50 异烟肼是怎样引起肝脏损害的？

51 肝脏疾病对药物代谢有什么影响？

52 肝病病人可用有潜在肝脏毒性的药物吗？

53 肝病病人并发其他病症时应怎样选用药物？

54 肝硬化腹水者怎样治疗？利尿疗法可能发生哪些合并症？

药物与肾脏的相互关系

56 什么叫中毒性肾病？可由哪些药物引起？

57 氨基甙类抗生素引起的肾脏损害是怎样的？

58 青霉素类和先锋霉素类抗生素会引起肾脏损害吗？

59 四环素类对肾脏有什么毒性作用？

60 汞中毒性肾病是怎样的？

60 什么是止痛剂肾病？

61 肾脏病时为什么要调整药物剂量？哪些药物需要调整？

62 肾脏病时怎样调整药物剂量？

64 肾功能衰竭时要怎样调整抗菌剂的剂量才能避免毒性反应？

药物及食物的相互作用

66 什么叫药物相互作用？有什么临床意义？

- 67 药物相互作用时怎样影响口服药物的吸收?
- 68 药物间怎样竞争蛋白结合位而发生相互作用?
- 69 有的药物作为酶诱导剂怎样与其他药物发生相互作用?
- 70 哪些药物是通过抑制其他药物代谢而发生相互作用的?
- 71 并用不同理化性质的药物有什么害处?
- 72 口服抗凝剂可和哪些药物发生相互作用?
- 73 “忌口”有什么意义? 食物和药物有什么相互作用?
- 74 用单胺氧化酶抑制剂治疗时为什么不可吃富含酪胺的食物?
- 76 酒精(或酒)和哪些药物有相互作用?

药物的滥用及其防治

- 78 什么叫滥用药物? 什么是药物依赖性和耐受性?
- 79 麻醉性镇痛剂引起的戒断综合征是怎样产生的? 上瘾后怎样戒除?
- 80 中枢神经抑制剂成瘾有哪些表现? 如何治疗?
- 82 抗菌剂联用有什么缺点? 在哪些情况下才需联用?
- 83 抗菌剂可以预防感染吗?

药物不良反应的诊断和防止

- 85 药物不良反应为什么有时不易诊断?
- 86 什么叫药物临床监测? 哪些情况需要监测?
- 88 怎样防止药物不良反应?
- 90 老年人对药物的吸收代谢等有什么特点? 老年人用药要注意哪些问题才能防止不良反应?

药物的过敏性反应和特异质反应

药物不良反应可分几类？其发生率如何？

药物不良反应尚无统一的定义。1975年 Karsh 等下了一个较为狭义的定义：“对一种用于人类预防、诊断或治疗的药物，剂量正确，在一定的时间内发生的任何不良反应，但不包括治疗失败。”这样，除外了因差错事故包括用药过量而引起的不良反应，不够全面。一般意见系指用药后引起的所有不良后果，认错病人、用错药、算错剂量、给错药、弄错给药途径、搞错给药时机或给药间隔等引起的一切不良后果也应包括在内。

药物不良反应可分四类：

（1）过敏性反应 是指在药物标准剂量以下由于个体免疫性反应而引起的损害作用。

（2）特异质反应 也称隐原性反应或反应过度性 (Hyperreactivity)，即接受标准治疗剂量甚或小于标准治疗剂量时，因病人体质特异而发生了过度的反应。

（3）毒性反应 药物过量所致的中毒性反应。绝大多数药物应用过量，都可引起急性中毒。

（4）致畸作用 指父母特别是孕妇用药对其后代的身心畸变作用。

药物不良反应的发生率，与病人情况和药物种类有关。一般女性多于男性，如氯霉素引起的再生障碍性贫血，女性为男性的二倍；保泰松引起的粒细胞缺乏症，女性为男性的三倍。

老年人、新生儿、有肝或肾功能损害者、癌肿病人等都较易发生药物不良反应。常用药物中不良反应较多的有洋地黄类、阿司匹林、抗生素、抗高血压药、利尿剂、抗抑郁药、抗凝剂、皮质激素等。多种药物与药物、药物与食物、药物与酒精合用，由于它们之间的相互作用，尤易引起不良反应。

国外报道，药物不良反应的发生率较高。多数报道：医院内科急诊室为 6 ~ 15 %，外科 2 ~ 3 %，精神病科 2 ~ 6 %，妇产、小儿科 1 ~ 2 %。也有报道：普通内科病房 1 ~ 3.5 %，综合医院各科 0.3 ~ 1 %。

药物过敏性反应有什么特点？它是怎样发生的？

药物过敏性反应有这样一些特点：与药物的药理性质没有相互关系；与药物的剂量没有线性相关；表现为类似典型的蛋白质过敏，如皮疹、血管神经性水肿、血清病、哮喘等；在初次用药后需有一个诱导期，再次用药则可立即发生反应；大多数在停用致敏药物后可逐渐消退，再次应用小剂量即可激发；只见于少数病人发生反应；有可能脱敏。

药物过敏性反应的机理可能是，药物或其代谢产物作为一种抗原，或者半抗原（进入体内后，与体内大分子化合物如蛋白质以共价键结合而形成完全性抗原），刺激机体形成抗体。当抗原（药物）再次进入机体时，即可与抗体相互作用而产生过敏性反应的种种现象。

作者认为，如包括类过敏性反应，则几乎所有药物都可发生过敏性反应，只是发生的频率和程度不同而已。有的药物还可引起过敏性或类过敏性休克，甚至因而死亡。因此，临床医师给病人应用任何药物后，原则上都要严密观察，警惕发生过敏性反应或类过敏性反应。一般说最常发生过敏性反应的药物是

青霉素，由于青霉素广泛应用；它引起的过敏反应约占全部药物过敏性反应的2%。其他较多发生过敏反应的是各种抗毒血清、长效磺胺*、苯巴比妥、呋喃唑酮（痢特灵）、呋喃咀啉、复方阿司匹林等。

药物过敏反应的发生率，估计占有所有药物不良反应的6~10%。

什么是类过敏反应？它有哪些临床表现？

类过敏反应是没有抗体参与的类似于过敏反应的反应。其临床表现与过敏反应相似，两者不易区别，常见的是荨麻疹、哮喘，也可引起类过敏性休克，甚至猝死。

有些药物，如阿司匹林，对某些人可诱发过敏反应，对另一些人则可诱发类过敏反应。

抗组织胺药，如苯海拉明、安他唑啉，是治疗过敏反应的药物，也可诱发类过敏反应，或使过敏症状加重。

局部麻醉药如普鲁卡因、利多卡因、卡波卡因、苯佐卡因等，皮试时少数人可出现过敏反应。但皮试阴性者，也可引起猝死，这很可能是类过敏反应所致，也可能是由血管迷走神经反射引起。

某些药物如右旋糖酐、静脉肾盂造影对比剂等，可直接作用于肥大细胞或血小板，使它们释放出组织胺，引起类过敏反应。

有的药物可直接作用于某一组织如肺、皮肤，发生类过敏反应。

有一种或多种免疫球蛋白低下者，以及有部分免疫缺陷

* 其中磺胺甲氧嘧(SMP)已淘汰。

者，较易发生药物类过敏性反应。

青霉素过敏性反应可分几类？与哪些抗体有关？

青霉素过敏性反应的发生率，约为0.7~10%。致命性反应在应用青霉素者中约为1~2/100,000。

青霉素过敏性反应按发生的早晚可分下面三类：

(1) 速发反应 发生于给药后2~30分钟。发生率约占全部青霉素过敏性反应的15%。有关抗体为IgE。其病情急而重，表现为胸闷、气急、喉水肿、眩晕、昏迷、休克等。国内曾报道过一个有青霉素过敏史的女病人，在某医院理疗科候诊时，正值另一病人作青霉素雾化吸入治疗，使她也吸入少许，当即发生速发反应抢救无效而死亡。

(2) 加速反应 发生于给药后1~72小时，约占全部青霉素过敏性反应的15%，有关抗体可能为IgG。表现为荨麻疹、哮喘、喉水肿等。

(3) 延迟反应 多发生于72小时后，约占全部青霉素过敏性反应的70%，有关抗体主要为IgM。常见表现有荨麻疹、皮疹、发热、关节痛、溶血、粒细胞减少、嗜酸细胞增多、间质性肾炎等，偶见急性肾功能衰竭、血小板减少等。

青霉素类由不同分子结构的成分作为抗原时，其所诱发的抗体也具有特异性。它的抗体IgE至少也有三类：一是针对常见抗原苄青霉烯酰 (Benzylpenicilloye) 的，这是主要因素；二是针对 Penicilloate 的，三是针对青霉素中其他具有抗原性的化学成分的，这两类是次要因素。

青霉素分子不需酶促作用就可降解为前免疫原 (Proimmunogen)，而许多其他药物则常需通过肝内酶促作用才能形成抗原，或者必须经过酶的降解作用才能与体内蛋白质结合形成

完全性抗原。所以青霉素过敏性反应不直接引起肝脏的损害。

怎样检测药物过敏性反应？青霉素皮肤试验有什么临床价值？

为了诊断或预测药物过敏性反应，可测定血清抗体如IgE、淋巴细胞转化试验、巨噬细胞移动抑制试验等，但这些试验大多手续繁复，且不具特异性，临床上很少采用。较有实用价值的是皮肤试验（简称皮试）和某些激发试验。

青霉素皮试可以预测病人对治疗量的青霉素有无严重过敏性反应，简便易行且准确性好，已为公认。仅有少数皮试反应阴性者发生严重反应。目前直接用每毫升含200~500单位的青霉素G溶液0.1毫升（20~50单位）作皮内注射。这种溶液，对高度过敏者仍可引起严重反应，因而不安全。最好采用一种载体（以赖氨酸聚合物为最安全）与青霉素碱性水解物或苄青霉烯酰代谢产物相结合，用这类结合物注射于皮内，当有IgE固定于含组织胺细胞（肥大细胞或嗜碱细胞）时，可使组织胺释放于注射部位，在15~20分钟内出现组织胺的特征性作用，供检测。

Levine 等对218例有青霉素过敏史的病人分别以青霉素G稀溶液和苄青霉烯酰聚赖氨酸作皮试，反应阳性率分别为5%和15%；Green 等用上述两种材料作皮试，其结论是：预测青霉素过敏性反应的准确性分别为55%和84%，以后者较可靠。苄青霉烯酰聚赖氨酸没有免疫原性，不会激活产生抗体的免疫细胞，所以也较安全，虽然迄今尚无商品供应，但它是很有前途的。

皮试阳性者，使用治疗量的青霉素，必将发生速发反应的某些表现，即使病人预先应用抗组织胺药也难免。这种病人

最好改用其他抗生素。如非用青霉素不可，有的病人可用脱敏方法，即注射很小剂量青霉素，使机体释放小量组织胺，产生微小的或无临床意义的反应，然后逐渐增加剂量，每隔15~30分钟注射一次，经多次注射后，使IgE的浓度大大降低，那时皮试可转阴性，病人就可耐受治疗量的青霉素了。

半合成青霉素包括非广谱、耐青霉素酶的（如甲氧苯青霉素、苯甲异恶唑青霉素）和广谱、不耐青霉素酶的（如氨苄青霉素、羧苄青霉素），在应用前均需作皮试，均可采用青霉素G溶液，并按同样方法进行。这是由于它们与青霉素G的母核和致敏原在组成上相同或极为近似，它们和青霉素G之间存在密切的交叉过敏性之故。

药物是怎样引起自家变态反应的？哪些药物可引起系统性红斑狼疮样综合征？

有些药物能在体内形成半抗原—蛋白质结合物，使其中蛋白质分子发生显著变化，机体免疫细胞不能认识“自己”，对它形成抗体，引起Ⅱ型变态反应即自家变态反应。典型例子是药物诱发的系统性红斑狼疮（DLE）样综合征。

药物诱发DLE样综合征与下列因素有关：

（1）病人方面 ①狼疮素质；②药物代谢速度，如对异烟肼、肼苯哒嗪的乙酰化速度慢者较易发生。

（2）药物方面 ①可抑制脱氧核糖核酸酶，并能促进二硫化物键形成的药物，如肼苯哒嗪；②能干扰胶原和弹性硬蛋白的结合，又可影响大分子复合物聚合作用的药物，如普鲁卡因酰胺。

曾报道可引起DLE样综合征的药物有：

（1）抗菌药 青霉素、四环素、链霉素、灰黄霉素、磺

胺类、异烟肼、对氨基水杨酸。

(2) 抗惊厥药 苯妥英、扑痫酮、乙琥胺、美芬妥英、酰胺咪嗪、三甲恶唑烷二酮(Troxidone)。

(3) 抗心律失常药 心得宁、普鲁卡因酰胺。

(4) 抗高血压药 肼苯哒嗪、甲基多巴、利血平、胍生。

(5) 抗甲状腺药 甲硫咪唑、丙硫咪唑。

(6) 其他 氯丙嗪、D-青霉胺、保泰松、羟甲丙基甲基麦角酰胺(Methylsergide)等。

什么是药物的特异质反应?

药物的特异质反应是指病人接受治疗剂量或小于治疗剂量的药物就发生该药过度的药理效应或发生该药不常见的作用,所以此反应的临床表现常是难以预测的。这种病人被称为过高反应者。其发病机理未明,常以遗传的差异来解释。特异质反应不包括已知的遗传异常,也不包括过敏性反应。

随着药理作用研究的深入,有的原先列属特异质反应的,被查明实系药物的不良作用。例如,反应停(酞胺哌啶酮)可导致胎儿畸形,以往一度认为是特异质反应,后经研究发现,这是反应停的一种代谢产物(烷化剂)的致畸胎作用,并非病人的特异质反应。

特异质反应是较少见的,占有所有药物不良反应的5%以下。因发病机理未明,故预防困难。一旦发生,应禁用该药,对症处理。

药物的致畸作用及对后代的不良影响

药物会影响生殖细胞吗？

许多药物对男女两性的生殖细胞都有或多或少的影响。

在男性，有的化学药品可影响精子生成过程中的某一阶段，引起生殖细胞发育不全和精子过少。抗肿瘤药物如白血福恩（马利兰）、氮芥、环磷酰胺、长春新碱、甲苄胍等，对精子发生的各个时期均有损害，停药后可逐渐恢复，但完全恢复至少需要两年；抗代谢药氨甲喋呤，常用于治疗急性白血病、乳腺癌、骨肉瘤等，也可使受精卵细胞发生不可逆的染色体畸变而致畸胎。因而男子用此药期间要避免房事。某些抗阿米巴病药、抗疟药、抗菌药（如呋喃唑啉），对精子的形成也有不良影响。

在女性，卵巢的血流量本来就比较多，到了妊娠时期卵巢血流量就更要增多，因此卵巢组织受药物的影响很大。有些药物如苯妥英、苯巴比妥等，在卵巢细胞中的浓度特别高，但这些药物对卵细胞有何影响，目前尚未明确；妇女在未受孕时应用抗肿瘤药物如白血福恩、氮芥、环磷酰胺等，目前看来，受孕后的异常受精卵发生率并不增高。

总的说来，对生育年龄的成人，为了后嗣的健康，不论男女，用药都要慎重一些，可用可不用的药物，尽量不用。

妊娠呕吐可用止吐药吗？

妇女在受孕早期，常有恶心、呕吐、胃纳减退等妊娠反

应。许多人因恐止吐药有致畸作用而不敢使用。针对这一问题，L. Milkovich 等作了前瞻性研究。他们观察了11,481个妇女的一次妊娠，将她们分为三组。第一组：有妊娠反应而用过止吐药的，所用止吐药有吩噻嗪（硫代二苯胺）、甲哌氯丙嗪（Prochlorperazine）、氯苯甲嗪（敏克静 Meclizine）、赛克利嗪（Cyclizine）、三甲氧苯扎胺（Trimethobenzamide）和 Bendectin*；第二组：有妊娠反应而不用药的；第三组：无妊娠反应的。

观察结果：有妊娠反应的孕妇与无妊娠反应的孕妇，其子女的严重先天性畸形发生率大致相似，一个月时分别为 1.6% 和 1.4%；一岁分别 2.3% 和 2.6%；五岁时分别为 3.4% 和 3.7%。

用止吐药的孕妇与不用止吐药的孕妇，其子女的严重先天性畸形发生率也差不多。但用三甲氧苯扎胺与不用该药的严重先天性畸形发生率却有较大的差异，一个月时分别为 2.6% 和 1.5%；五岁时分别为 5.8% 和 3.2%。因而认为三甲氧苯扎胺可能有致畸胎作用，其他几种药物均无致畸胎作用。

围产期胎死率，有妊娠反应的较无反应的少些，分别为 30.8‰ 和 42.2‰；有妊娠反应者，用止吐药的与不用止吐药的相似，分别为 27.8‰ 和 32.1‰。

由此可见，有妊娠反应的妇女，除了三甲氧苯扎胺外，上述其他止吐药是可以用的。

孕妇服用哪些药物对胎儿或婴儿有致畸作用或不良影响？

人类胎儿器官的形成，约在受孕后的第13~56日，其中神

* Bendectin 是目前在美国广泛用于治疗妊娠呕吐的一种片剂，内含琥珀酸抗敏安和维生素 B₆。

表1 孕妇应用对胎儿和婴儿有致畸作用或不良影响的
药物及其临床表现

药 物	临 床 表 现
四环素类	婴儿牙釉质发育不良，牙齿色素沉着；骨骼发育受抑制
氯霉素	灰婴综合征，抑制造血功能
氨基甙类抗生素	耳 聋
磺胺类	核 黄 疸
氯 喹	耳聋；神经缺损
奎 宁	血小板减少
伯氨喹	如婴儿有6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷的，可致溶血性贫血
呋喃咀啉	同上；还可引起高胆红素血症以及核黄疸
环磷酰胺	多种畸形
氮嘌呤(白血宁)	流产；生长迟缓；颅骨发育障碍，下颌骨发育不全；腭裂；耳畸形
氮甲嘌呤	颅骨异常；缺指
白血福恩(马利兰)	生长迟缓；角膜混浊；腭裂
苯妥英	手指畸形；腭裂；新生儿出血
三甲双酮	胎儿三甲双酮综合征
海因(乙内酰胺)	胎儿海因综合征
锂 盐	紫绀；嗜睡；甲状腺肿大
硫酸镁(静注)	呼吸困难；肌弛缓
反 应 停	短肢畸形；耳、眼、牙、肠等异常
苯巴比妥	新生儿出血；戒断综合征
苯妥英、扑痫酮	新生儿出血
阿司匹林	凝血因子Ⅱ缺乏，血小板功能降低
吗啡、美散痛	戒断综合征；呼吸抑制甚至窒息
华 法 令	宫内死亡；新生儿出血；围产期死亡率高；鼻发育不全；短指；智力不全