



临床 不合理用药

主编
杨毓瑛
章正绪
曹克陞



上海医科大学出版社

LINCHUANG BUHELI YONGYAO

R969.3

7

临床不合理用药

主 编 杨毓瑛 章正绪 曹克陞

编 委 (以姓氏笔画为序)

卢 恕 边友珍 杨毓瑛

沈百余 宋钟娟 陈 文

陈 焰 庞仲华 耿晓芳

曹克陞 崔世贞 章正绪

童如镜

陕西中医学院图书馆



0056141

上海医科大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床不合理用药/杨毓瑛,章正绪,曹克陞主编.
上海:上海医科大学出版社,2000.3
ISBN 7-5627-0548-8

I.临... II.①杨...②章...③曹... III.药物-使用-基本知识 IV.R969.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 56057 号

责任编辑 孔祥欣

责任校对 袁庆

临床不合理用药

主编 杨毓瑛 章正绪 曹克陞

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

上海新文印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 6 字数 134 000

2000 年 3 月第 1 版 2000 年 3 月第 1 次印刷

印数 1-5 500

ISBN 7-5627-0548-8/R·517

定价:12.00 元

如遇印、装质量问题,请直接与印刷厂联系调换

(地址:上海共和新路纪蕴路 14 号 邮编:200435)

前言

随着现代医药科学和临床药学的发展,药物作为防治疾病的重要手段之一,越来越显得重要。新的药物层出不穷,出现了大批更有效、不良反应更少的新药;不少老药有了新的用途,无疑对减轻病人痛苦,防病、治病起着十分重要的作用。但任何一种药物,除了防病、治病外,都不同程度地存在不良反应。在大量临床应用过程中,用药不合理现象也不断出现。实践证明,要充分发挥药物的治疗作用,还得正确使用药物。若对药物没有全面认识,或忽视了药物的不良反应和药物在体内的相互作用,不合理联合用药,可使起治病作用的药物变成致病因素,导致药源性疾病。

科学的、适量的合并用药可提高疗效,减少不良反应,已被大量临床实践所证实。但不合理合并用药的危害也不小。据有关资料表明,在国外,服用6种或6种以上药物的病人占37%;住院病人中用药超过5种者达62.2%。合并用药数与不良反应的发生率呈正相关。国

DAV 40/06

内,尤其在中老年病人中,多科就诊、多药并用的情况十分普遍,不良反应发生率也较高。

20世纪80年代初至90年代,上海市卫生局曾组织资深药师和医师对上海市各级医院进行了4次全市性不合理用药及病史质量调查分析。调查结果显示,不合理用药状况普遍存在。不仅小医院存在,大医院也存在。有些不合理用药常有普遍性。本书在充分利用上述大量第一手调查研究材料的基础上,结合各医院的用药情况调查,进一步总结、提高,加强医药结合,深入临床,本着“理论与实践并重”的原则,从理论上系统地加以深入分析和总结,编写成本书,为提高临床用药水平,供有关临床医师和药师参考。

由于编者水平有限,加上编写时间仓促,书中不足之处在所难免。由于材料来自临床实践的调查,各系统不合理用药实例可能不够平衡。诚恳希望读者批评指正,以待进一步修改与补充。此外,在本书编写中,部分章节承王赞舜教授、李开沪教授、张永信教授及庄婉俐药师等指导与修改,在此深表感谢。

编 者

2000年1月

目 录

前 言	1
-----	---

第一章 合理用药概述	1
------------	---

一、合理用药	1
--------	---

(一)合理用药的含义	1
------------	---

(二)药源性疾病	3
----------	---

(三)合并用药(联合用药)	4
---------------	---

二、药物不良反应	5
----------	---

(一)什么是药物不良反应	5
--------------	---

(二)影响药物不良反应发生的因素	7
------------------	---

(三)合理用药,避免药物不良反应	18
------------------	----

第二章 抗生素的合理使用	21
--------------	----

一、不合理应用简况	22
-----------	----

(一)预防用药过多	22
-----------	----

(二)选药不当	27
---------	----

(三)剂量、用法不当	33
(四)疗程过长	35
(五)调换频繁(疗程过短)	36
二、抗生素的联合用药	38
三、抗生素的不良反应	41
(一)毒性反应	42
(二)二重感染	46
第三章 中枢神经系统药物——镇静药、安眠药	48
一、苯二氮草类	48
二、其他镇静药、安眠药	52
三、药物不良反应的典型病例分析	52
第四章 循环系统药物	58
一、治疗充血性心力衰竭用药	58
二、抗高血压药	66
(一)利尿剂	67
(二) β 受体阻滞剂	69
(三)钙离子拮抗剂	72
(四)肾素血管紧张素转换酶抑制剂	77
三、抗心肌缺血和防治心绞痛药物	83
四、抗心律失常药物	89
(一)利多卡因	90
(二)普罗帕酮(心律平)	93
(三)胺碘酮(乙胺碘呋酮、乙碘酮)	97
(四)维拉帕米(异搏定)	101
(五)丙吡胺(双异丙吡胺、达舒平)	102

第五章 呼吸系统药物	104
一、镇咳药	104
二、祛痰药	105
三、平喘药	106
四、哮喘的药物选用	112
第六章 消化系统药物	113
一、制酸药及治疗消化性溃疡病药物	113
二、胃肠解痉药	118
三、助消化药	119
四、止吐药	122
五、泻药与止泻药	123
六、消化系统药物的注意事项	125
第七章 利尿药物	128
一、常用利尿药	128
二、不合理应用利尿药举例	129
三、利尿药引起的不良反应及应用中的注意事项	134
第八章 糖皮质激素类药物及降糖药	139
一、糖皮质激素类药物	139
(一)糖皮质激素的副作用	140
(二)几种用法	141
(三)临床应用中的一些问题	142
(四)注意事项	146

(五)药物相互作用	147
二、降糖药物	151
(一)胰岛素	151
(二)磺脲类	153
(三)双胍类	156
(四) α -葡萄糖苷酶抑制剂类	157
(五)药物不良反应病例分析	158
第九章 水、电解质以及酸碱平衡的处理	163
一、输液不当致水盐代谢紊乱实例	164
二、低钠血症与高钠血症	172
三、低钾血症与高钾血症	174
(一)钾在机体内的作用	174
(二)引起低钾血症与高钾血症的原因	175
(三)医源性低钾与高钾	175
(四)钾的补充问题	177
(五)关于高钾问题	178
四、碳酸氢钠注射液的应用	179

第一章

合理用药概述

一、合理用药

(一)合理用药的含义

合理用药是用现代的、系统的、综合性的医学、药学和管理学知识指导用药,使药物治疗符合安全、有效和经济3项要求。为了达到这3项要求,首先要正确选择药物、用药途径、剂量、给药时间、用药间隔和疗程,做到这6个方面才能做到用药合理。用药一定要结合临床,首先查清病历,如不明病情而单凭处方去调查和分析合理用药,只能得到片面的或不正确的结论,所以医药结合、深入临床是做好合理用药工作的首要条件。

合理用药是一项专业性很强的边缘科学,是临床药学的核心。涉及的理论较广,包括药理、药剂、病理、生理、生化、药物代谢动力学、药效学、生物药剂学、高等数学、仪器分析等。内容有血药浓度监测,用药间隔,药物半减期,时辰药理,药物不良反应监测,个体化给药方案制定,药物的致癌、致畸、致突变,药物相互作用,肝、肾功能不全患者的用药,老人、儿童、孕妇、哺乳期妇女合理用药等。药物是防病、治病的有力武器,

使用合理,发挥最佳疗效可以治病救人;但使用不当,则可降低疗效,增强不良反应,发生配伍禁忌或药源性疾病,引起致癌、致畸、致突变,重者可危及生命。合理用药涉及千家万户人民的健康安危,是保障病人用药安全的大事,必须重视。

由于临床药学的开展,加之检验方法和测试手段的提高,对药物在体内的相互作用得以了解,研究对象亦发生了变化,即从药到人,但正确评价药物的标准最后还得落实到临床治疗效果。这样就促使医务人员从片面到全面,从主观到客观,从医药分家到医药结合,从而避免盲目用药。

所谓不合理用药,包括以下几个方面:①用药无适应证,实即滥用;②用药时缺乏药物代谢动力学(简称药代动力学)知识,不了解有效血药浓度、稳态血药浓度,半减期以及生物利用度与疗效的相关性,造成用法不当,给药途径、剂量、给药间隔不合理;③不熟悉药物相互作用,造成药物配伍不合理,产生配伍禁忌;④对肝、肾功能不全及老龄患者不区别对待,不执行个体化给药方案;⑤不监测药物不良反应,对一些已造成严重后果的情况不及时吸取教训,以致再犯。不合理用药往往使治疗失败,甚至致残、致死,酿成悲剧。

我国不合理用药的现象十分普遍,除宏观上的原因外,合理用药的具体措施也不够落实,绝大多数医院没有开展治疗药物监测(TDM),医师与临床药师共同会诊及用药个体化治疗方案仅在少数大医院中开展。

据世界卫生组织报道,世界上近 1/3 的死亡病人和不合理用药有关。1984 年上海市卫生局组织的“上海市病史质量合理用药调查组”对本市各级医院进行调查的结果表明,共查 16 所医院、1 697 份住院病史,其中有配伍问题的 450 份,占 26.51%。加上药物与药物、药物与疾病、药物与机体之间关

系错综复杂,新理论、新观点层出不穷,药物信息量迅速增加,新药生产发展极快,为了提高医疗水平,合理用药确属当前一个刻不容缓的问题,亟需进行回顾性用药质量分析及前瞻性临床合理用药的研究。

(二)药源性疾病

药源性疾病(drug-induced diseases, DID)指人类在预防、治疗或诊断用药中,因药物本身或药物之间的相互作用而引起的与治疗目的无关的不良反应,以致机体器官或局部组织产生功能性或器质性损害而出现的临床症状。不仅包括药物正常用法、用量所产生的不良反应,而且还包括超量、误服及不正常使用药物等情况而引起的疾病,医院是发生药源性疾病的主要场所。药源性危害(简称药害)是造成药源性疾病的主要原因。轻则引起不适,重则可以致命。其中特别要警惕那些潜服期长的药害,对后代的损害和慢性器官毒性。例如孕妇为了保胎而使用己烯雌酚(乙烯雌酚),使宫内受到药物作用的女性胎儿在出生后 13~22 年才发生阴道腺癌。目前我国有残疾人 5 000 万~8 000 万,其中 1/3 为听力残疾。致聋原因 60%~80% 与使用过氨基糖苷类抗生素,尤其与链霉素、庆大霉素及卡那霉素有关。据上海、武汉、扬州等地聋哑学校的资料表明,我国聋哑儿童人数正以每年 2 万~4 万的速度增加。

随着多药并用及新药品种不断增加,药源性疾病的发生率也逐渐上升。据报道,在 20 世纪 50 年代住院病人中药源性疾病的发生率占 1%~6%,至 70 年代上升为 10%~20%。导致药源性疾病的药物以抗生素最多,约占 16%,其次为抗肿瘤药、心血管系统药、降血糖药、止痛药、镇静药、安眠药等。如氨基糖苷类抗生素的肾毒性发生率约为 10%,耳毒性为

10% ~ 20%;青霉素及氨苄西林引起的皮疹达 3% ~ 18%。药源性疾病的发生时间、临床症状和致病药物密切相关。

药源性疾病发生因素很多,既有病人本身的特异质、年龄、性别、饮食习惯等因素,又有药物质量、剂量、疗程、药物相互作用等综合因素引起。

(三)合并用药(联合用药)

用药人群的多样性、复杂性对药物效应产生影响,特别在合并用药中,药物之间会发生相互作用。在疾病治疗过程中,合并用药十分常见。有人以为多用药总比少用好,用药多总会有药命中。有的患者由于求愈心切,病急乱投医、乱服药,盲目片面地相信药品广告的夸大宣传,自行采购服药,在这错综复杂的情况下往往造成不良后果。据上海市级医院调查,一般患者平均每日用药在 5 种以上,最多达 20 种。这样,药物之间在理化性质、药理作用、药物对机体的反应上都存在相互作用,产生疗效或毒性上的协同、相加或拮抗。联用品种与药物相互作用与药物不良反应(ADR)发生率呈正相关。

目前在治疗用药中,不仅口服药并用品种多,注射药物也多种并用,故在混合使用注射液时伴有配伍禁忌的情况十分常见。据报道,混合输液中发生配伍禁忌的占 12.0% ~ 31.7%。注射液配伍禁忌所引起的不良反应可能有轻微不适,亦可能导致血栓形成等致命的不良反应。例如,以高渗葡萄糖注射液稀释 20% 磺胺嘧啶钠静脉滴注治疗流行性脑脊髓膜炎,由于溶液 pH 值的改变,降低了磺胺嘧啶钠的溶解度,使磺胺嘧啶钠析出结晶,引起心脑血管栓塞的死亡,反被误诊为极重型流行性脑脊髓膜炎治疗无效死亡。

另一方面,合并用药又是临床上提高疗效的重要手段,而联合用药的原则是取其协同作用以增疗效。如对肺结核患者

常用利福平、异烟肼、乙胺丁醇三联疗法。虽然利福平及异烟肼并用能增加肝毒性,但为了治疗需要仍然应用,所以必须在密切观察、进行随访的条件下进行。

临床药学监护特别是治疗药物监测(TDM)是监督患者合理用药的有效方法之一。通过对患者治疗用药的血药浓度监测,拟定适用于不同患者的个体化最佳给药方案,从而使治疗安全、有效和经济。

根据以上阐述的几个侧面,可看到合理用药(合理、安全和有效)的必要性。首先各级领导对这个问题必须重视和支持,订出具体措施,同时普及合理用药知识,积极创造条件,开展临床药学及治疗药物血药浓度监测,个别情况做到个体化给药。要医、护、药、患者共同协作,搞好合理用药,提高医疗质量,保障用药合理、安全和有效。

二、药物不良反应

自从世界医药史上经历了一些药害事件后,人们越来越重视药物的治疗作用和不良反应这一特殊的双重作用。

(一)什么是药物不良反应

1. 药物不良反应的定义

药物不良反应(adverse drug reactions)是指药物在通常剂量、正常用药途径时,用于诊断、治疗和预防疾病过程中发生的与应用目的无关,而又不利于或有害于机体的反应,可出现异常的临床症状和体征或实验室检查结果。

药物不良反应可包括以下内容:副作用,首剂效应,毒性作用,后遗作用,撤药反应,免疫学反应,特异质性反应,继发作用和药物的致畸、致残、致突变三致性。

2. 药物不良反应的分类

根据 Rawlins 分类为 A、B 两型。

A 型药物不良反应是由于药理作用增强所致,这类反应可以预测。反应程度一般和用药剂量有关。主要包括副作用、毒性反应、继发反应等。这类反应发生率高,占药物不良反应发生率的 80% ~ 85%,死亡率低。

B 型药物不良反应是与药物的药理作用无关。这类反应通常难以预测,与剂量无关。主要包括过敏反应、遗传因素的特异性反应等。这类反应发生率低,占 15% ~ 20%,死亡率高。

根据药物不良反应的严重程度可分为轻、中、重度。

轻度:不需要处理,不延长住院时间。

中度:需要治疗,需要住院或延长住院时间。

重度:威胁,需求抢救,引起三致性。

3. 药物不良反应的评估

临床上经常遇到在药物治疗过程中发生一些不良事件,这些事件是否与所用药物有关(即所谓药物不良反应)有时很难判断。因为药物不良反应的发生机制受许多因素的影响,有时极为复杂,需要认真过细评估作出判断。要充分认识不良事件与用药之间存在的合理性,掌握病人确切的不良事件的临床过程以及病人的基础病理情况,由临床医师、临床药师、护理及各科临床专家,运用各学科知识综合分析判断,评估因果关系或进行流行病学研究以及验证药物不良反应。

我国卫生部药政局参考世界卫生组织和其他国家的资料,制定了药物与可疑不良事件之间因果关系分析评估的原则和标准。

药物不良反应的评估主要是根据因果关系的五要素进行

的:

(1) 开始用药时间和不良事件出现的时间有先后的合理性。

(2) 药物不良事件是否为该疑药已知的不良反应。

(3) 药物不良事件是否可用患者本身疾病或伴随病的发展,曾用药、合并用药或其他因素解释。

(4) 撤药试验。

(5) 激发试验。

根据上述 5 个因果关系要素分级为肯定、很可能、可能、可疑和不可能 5 级。

根据上述药物不良反应因果关系的五要素和分级标准进行的分析评估是相对的。由于病情的复杂和不同的个体在不同的情况下生物反应不同,因此有些难以确定的因果关系,必须采用药物流行病学的原理和方法,在大样本的人群中进行回顾性和前瞻性的调查研究,排除各种可能的干扰因素,探讨因果关系。

(二)影响药物不良反应发生的因素

据报道,住院患者的药物不良反应发生率为 10%。有 3%~6% 的患者因药物不良反应而入院。某医院调查了该医院住院老年患者(>60 岁)600 例,药物不良反应的发生率约 20%。老年人因多种原因,使药物不良反应的发生率约为青年人的 4 倍。

影响药物不良反应的发生是多因素的,除了药物本身由于理化性质、化学结构的不同,在生产、运输、储存过程中产生的杂质引起药物不良反应外,机体自身复杂的生理、病理状态,改变了药物在体内的处理过程,是影响药物不良反应发生、发展的主要和重要因素。

1. 机体脏器功能与药物不良反应

药物经过吸收进入体内,从血液通过各种生理屏障可逆性地分布到各靶器官和细胞内。有的药物以原型起药理作用,有的药物在肝脏内经过生物代谢后起药理作用。最终大多数药物在体内经过氧化、还原、水解或结合等生物转化后而失活,主要从肾脏排出体外。应用动力学原理研究药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄 4 个过程称为药物代谢动力学。当机体发生生理性或病理性改变时将影响药物在体内的动力学过程,尤其是药物的主要代谢场所——肝脏和主要排泄途径——肾脏发生功能性改变,都将导致药物治疗的失败或药物不良反应。

(1) 肝功能与药物不良反应 肝脏是药物或其他外来物质的主要生物转化场所。药物的代谢过程是通过一系列药酶催化、氧化、还原、水解、结合等一系列反应来完成的,其中最为主要的是肝脏微粒体酶中的细胞色素 P_{450} 依赖性复合功能氧化酶。由于遗传因素不同,可导致药酶的浓度、活力、与药物的亲和力不同,从而引起个体间药物代谢的差异。如细胞色素 P_{450} 复合同工酶缺陷,可使 β 受体阻滞剂、 α_1 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂作用增强和作用时间延长,易诱发药物不良反应。有的药酶随增龄而下降。例如地西泮在 20 岁的青年人半减期为 20 h,而在 80 岁以上的老人则延长至 90 h。肝药酶的代谢能力受许多因素的影响,如严重肝病、肝脏血流灌注下降(如充血性心力衰竭、肝硬化等),药物的首过效应及肝内药物代谢减少,生物利用度增加,生物半减期延长。例如肝硬变者服用硝苯地平,其半减期可延长 4 倍,清除率下降 4~5 倍。此外,某些药物如苯巴比妥、利福平等可促进肝药酶的活力,称为药酶诱导剂。另一些药物如西咪替丁(甲氰咪胍)、氯霉