

第3版

药物不良反应

ADVERSE DRUG REACTION

主 编 孙定人 齐 平 靳颖华



人民卫生出版社

第3版

药物不良反应

主 编 孙定人 齐 平 靳颖华

副 主 编 李 勇 杨 锋

审 阅 袁士宗 徐黎明 王桂林

编写人员 (按姓氏笔画为序)

齐 平	李 勇	陈 芳	孙定人	刘 爽
张卫东	王政伟	孙 瑜	高 峰	杨 锋
苏 雷	张玉玲	尹彦玲	朱雄龙	李连欣
薛 钧	刘星辉	张雪梅	吴海燕	靳颖华

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物不良反应/孙定人等主编. —3 版. —北京:
人民卫生出版社, 2003

ISBN 7-117-05752-1

I. 药... II. 孙... III. 药物副作用 IV. R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 089834 号

药物不良反应 (第 3 版)

主 编: 孙定人 齐 平 靳颖华

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E-mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 70.5

字 数: 1604 千字

版 次: 1988 年 12 月第 1 版 2003 年 12 月第 3 版第 6 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05752-1/R · 5753

定 价: 118.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序(第一版)



对临床医师、药师来说,药物治疗的不良反应是一个几乎天天面临的课题。而药物不良反应同样对药品管理,科研和生产部门在制订有关规划和政策方面有重要影响。在“自我医护”趋向不断发展的今天,普及药物知识(包括药物不良反应及相互作用)对于广大的直接和间接的消费者来说也有着强化合理用药的指导意义。

药物是能影响生命现象的一类化学物质,它的本义也包括除治疗药物以外的其它活性物质。

药物是人类在劳动生产和与疾病做斗争的过程中发展起来的。在近5000年的人类文字史中,《神农本草经》是第一部最为古老的药学文献,其序录中就记有“上药无毒,多服久服不伤人,中药无毒有毒,斟酌其宜;下药多毒,不可久服”,在此已经提出了有关药物不良反应的概念。

20世纪是治疗医学时代,20世纪后半叶进入临床医学时代(1950)和公共卫生学时代(1975)。几十年来医药科学的迅速发展,尤其是30年代磺胺类的出现,40年代抗生素的问世,许许多多患者都受到这些预防和治疗药物的恩惠,但令人苦恼的是这些新药同时也带来了不良反应。这些在预防、治疗或诊断过程中,在使用常规剂量药物时,由于其本身或它们的相互作用所引起的与治疗目的无关的非预期的不良反应,会导致机体某一(几)个器官或某一(几)个局部组织产生功能性或器质性损伤而出现各种临床症状。所以药物的剂量选择以及几种药的伍用,对成人、婴幼儿、老弱、孕妇、哺乳期妇女等均有重要意义。

药源性疾病的发生与发展与化学药物的增多有密切关系。自磺胺类和抗生素问世以及化学药物大量投放市场以来,药源性疾病的类别和发生率等均有明显的增加。20世纪60年代初的“反应停(Thalidomide)事件”真正震惊了全世界,这是一种100%的致畸胎药,造成数以万计的婴儿呈海豹肢畸形,引起了临床医师、药师,广大的医药卫生工作者的普遍关注。促使各国先后修订了药事法。世界卫生组织(WHO)为了收集各国有关药物不良反应的情报,1968年开始建立了“国际医药品监测制度”,我国也于1986年下达了“药

品不良反应监测报告制度”(试行)。

本书的编译和审校者们，有临床医学、药学、科研、生产、医药情报、现代药理等专家，他们汇集综合了大量的近年来的国内外有关药物不良反应的文献资料，并根据他们几十年的临床、教学、科研的实践，对现代药物治疗中所发生的药物不良反应进行了较全面、较系统地阐述，内容详实、文字简洁、结合实际。无论从内容和形式来看，都是国内第一本这样的专著。再版时如能补充有关中草药的不良反应资料则更臻完美。

特别值得提出的是：为贯彻执行我国卫生部根据《中华人民共和国药品管理法》而制定的《药品不良反应监测报告制度》，本书的问世更有其积极意义。本书脱稿之后，得以先睹，受益良多。编译者们辛勤劳动的成果，无疑对合理使用药物，防治不良反应，提高临床医疗效果，为广大人民健康服务，将做出有益的贡献。

我作为第一个读者，讲点感想，并推荐给广大的读者，是为序。

薛 愚

1987年6月22日

再版序(第二版)

当今世界各国在大力推行医疗保健制度改革，这些改革的共同特点是限制医疗保健费用的螺旋上升趋势，这一改革对药品的研究和开发、生产和应用都会产生影响。

从应用的一个侧面即医师和药师的角度，借助政府的政策如公平竞争法、国家(医院)基本药物制度、药价透明度制度等推行合理用药，不仅意味着重视成本—效益关系，而且还应包括另一个不容忽视的概念即所选择药物的相互作用和不良反应。在某些治疗类别如非甾体抗炎药，药物的选择似乎更应多考虑这一因素。

药源性疾病尤其是那些比预期更严重或发生率更高、或超出预料的不良反应，大部分是在药品上市后一段时间内随着用药人群的扩大、病人亚群对药物治疗的反应的差异乃至人种差异而被逐渐发现的。

药品售后的监察是在国内、外出现并形成一种为保障消费者健康所不可缺少的制度。每年各国都有大量的药物不良反应和相互作用的案例报告、因果关系分析以及随之而采取的各种措施在各种专门和普通医学出版物中报道。一些国家已把药物销售后的监察作为药品的Ⅳ期临床评价，一些国家还制定了药害赔偿制度。从另一个侧面即消费者的角度，医疗保健制度改革在一定程度上促进了消费者自我保护医护趋势的发展，而且，尽管社会要求降低医疗保健费用，但公众仍愿意为那些能挽救生命、能明显改善健康质量以及比现有治疗更经济、有效或副作用更少的药物支付额外费用。因此，普及医药学教育以及通过各种方式为消费者提供正确的药品情报是各国医药管理部门和广大消费者所迫切要求的。

本书就是为满足这一需求而编撰的，它广泛收集了国内外的有关文献资料，并结合国内的临床实践，对主要治疗类别药物的不良反应和相互作用加以综合介绍，为医务人员的处方和消费者的用药提供了有价值的参考，首版受到普遍的欢迎。本书自1988年12月31日出版至今已过去6年时间，在此期间上市了不少新药、新适应证和新配方，还发现了许多市售药品的不良

反应。基于上述原则，编者认为有必要对原版本进行增补，以使广大医务人员和消费者能及时了解最新的进展。

在编写过程中得到人民卫生出版社及有关专家的支持和鼓励，在此一并表示谢意。

编者
1995 年

序(第三版)

指导本书初版编写的基本原则仍然适用于再版的准备工作。

20 世纪 20~30 年代的化学疗法确实对于一些过去无法治疗的疾病如猩红热、大叶性肺炎等得到了救治,许多患者从中得到了惠泽,遗憾的是不良反应也平行地同时到来,而且有时后者多于前者。

世界卫生组织对药物不良反应的广义定义是“为预防、诊断或治疗疾病,或为改善生理功能而应用适当剂量药物所引起的任何有害的、非预期的或治疗上不需要的反应。”

药物具有二重性,且多有个体差异,药物不良反应的发生及影响因素较为复杂,也由于对药物治疗的期望值过高,难于接受药物不良反应这一事实,造成对药物不良反应认识难、接受难、报告难的现状,药物不良反应有如一个难于启齿不好意思承认的“私生子”,而这名“私生子”是存在的,不承认也得承认,且正在成长壮大。人们只能面对这个事实。

一般地说,不良反应(Adverse Drug Reactions; ADRs)是不良事件(Adverse Drug Events; ADEs)的积累、综合、分析的记录,这需要一定的时间,有时是比较长的,尤其对于一个新药。

世界卫生组织(WHO)为了收集各国有关药物不良反应的情报信息,1968 年开始建立了“国际医药品监测制度”,我国也于 1986 年下达了“药品不良反应监测报告制度”。

本书第二版(1996 年 10 月)、第三版(2003 年)两版相距的 7 年间不良事件(ADEs)、不良反应(ADR)国内外报道有相当数量的增加,含 The Uppsala Monitoring Centre(Uppsala, Sweden)、世界卫生组织药学通讯(WHO-Pharmaceuticals Newsletter)所记述的内容。国内报道则限于可信度较高的书刊所记述的内容。

近年来因新药的不断进入市场,对于药物的认识必须持审慎的态度,只有如此,才不致轻信新药宣传的那些浮夸之词,对于那些新旧药物有关性能与应用对比的文章能做出正确的评介。这里以现代英语划时代的创始者莎士比亚在名剧“哈姆雷特”(Hamlet)中的一段忠告(Shakespear's Advice),作为

所述观点的精辟释义：

良药试屡验，永志不敢忘，
新剂未谙性，慎惕毋轻尝。

(Those drugs thou hast and their adoption tried, Grapple them to thy soul with hoops of steel; But do not dull thy palm with entertainment, of each new-hatce'd, Unfledged remedy)

事实上，第三版对前版做了大量的增补，熟悉前二版的读者将有较深的体会。

在本版的准备期间，许多同道惠予教益协助与鼓励，深致衷心的感谢。

孙定人

2003 年 5 月

前 言

药物是人类为预防、诊断或治疗疾病，或为改善生理功能和提高健康水平的重要物质。科学的实践是认识的基础、核心和灵魂，实践是检验真理的惟一标准。实践证明事物总是一分为二的，在用药过程中，合理用药可以发挥药物的作用，同时也应注意到药物有害的一面。据国外文献报道，因药物不良反应急症入院者占 30% 左右；约有 15%~30% 患者在住院期间，因发生药物不良反应而延长住院时间，甚至引起死亡。据有关部门报道，我国每年约有 19 万人死于药物不良反应；药源性疾病(Drug-Induced disease)而致死亡人数是主要传染性疾病死亡人数的 10 倍以上。我国药物不良反应发生率约占住院患者的 10%~30%。药源性疾病发生率有逐渐增高的态势。如学龄前儿童因药物致聋哑的百分比，20 世纪 50 年代仅为 2%，60 年代为 7%，70 年代为 18%，80 年代达 36%，而 90 年代因药害致聋哑的儿童超过百万。

药物意外事故(Drug Misadventure)主要原因是药物质量问题，不合理用药，个体化给药的计算错误。再深层原因是很复杂的，有社会问题，药物滥用、误用，科学管理，人民文化传统，医德医风，患者及其家属的医药素质知识水平，患者对中西药物的看法、对于药物不良事件、不良反应相互作用缺乏了解。

药物意外事故(Drug Misadventure)已成为世界性的一大公害，有可能给家庭和社会造成巨大的、灾难性的、难于弥补的损失。基于此，在上一版基础上，我们依国内外新文献修订本书，本书内容包括国家临床常用药物，有化学制剂、中草药成药所致药源性疾病(Drug-Induced disease)、ADEs、ADRs、临床表现和防治。

药物意外事故是在世界范围内每时每刻都可能发生的事件，国内外文献有许多错综复杂事件的报道，其中有些事件尚难做出定论。

限于水平，真诚地希望各位专家和读者指正。

齐 平

2003 年 5 月

内 容 提 要



本书是在前一版的基础上修订而成，共分 23 章。总论部分对药物不良反应的概念、机制、影响因素、监测方法及进展作了系统地介绍，并阐述了重要的药源性疾病。由第 3 章开始，对包括中药在内的 1500 多种药物的不良反应作了详细论述，同时提出了防治办法。本书第一版是我国第一部药物不良反应的专著，本版继承和发扬了前两版的优点，增补了大量最新的研究成果，是对临床医师、药师及患者有实用价值的参考书。

目 录

第1章 总论	1
第1节 药物不良反应的历史回顾	1
第2节 药物不良反应的定义和概念	4
第3节 药物不良反应的发病机制	7
第4节 影响药物不良反应产生的因素	8
第5节 国际上常用的药物不良反应监测方法	12
第6节 流行病学基本原理在药物不良反应监测设计中的应用	19
第7节 药物相互作用与不良反应	22
第8节 药物不良反应监测开展状况	28
第2章 药源性疾病	40
第1节 概述	40
第2节 药源性消化系统疾病概论	41
第3节 药物性肾脏疾病	55
第4节 药源性血液病	59
第5节 神经精神系统不良反应	67
第6节 药源性呼吸系统疾病	77
第7节 药物变态反应	86
第8节 药物依赖性	107
第3章 抗微生物的药物	124
第1节 抗生素	124
第2节 合成的抗菌药	186
第3节 抗结核药	205
第4节 抗麻风病药	217
第5节 抗真菌药	221
第6节 抗病毒药	230
第4章 抗寄生虫的药物	244
第1节 抗疟药	244
第2节 抗血吸虫病药	250
第3节 驱肠虫药	255
第4节 其他抗寄生虫药	262

第5章 主要作用于中枢神经系统的药物	269
第1节 中枢兴奋药.....	269
第2节 麻醉镇痛药和阿片受体拮抗剂.....	280
第3节 解热镇痛药.....	298
第4节 消炎镇痛药及抗痛风药.....	311
第5节 抗精神病药(强安定药).....	334
第6节 抗焦虑药(弱安定药).....	354
第7节 抗抑郁药.....	362
第8节 抗癫痫药.....	383
第9节 镇静药和催眠药.....	401
第10节 止吐药	410
第11节 神经退变性疾病治疗药	412
第6章 麻醉药及其辅助药物	417
第1节 全身麻醉药.....	417
第2节 局部麻醉药.....	429
第3节 骨骼肌松弛药.....	437
第7章 主要作用于自主神经系统的药物	450
第1节 拟肾上腺素药.....	450
第2节 抗肾上腺素药.....	466
第3节 拟胆碱药.....	468
第4节 抗胆碱药.....	469
第8章 主要作用于循环系统的药物	475
第1节 强心药.....	475
第2节 抗心律失常药.....	481
第3节 防治心绞痛药.....	496
第4节 周围血管扩张药.....	518
第5节 降血压药.....	523
第6节 降血脂药.....	551
第9章 主要作用于呼吸系统的药物	565
第1节 镇咳祛痰药.....	565
第2节 平喘药.....	569
第10章 主要作用于消化系统的药物	581
第1节 抗酸药及治疗消化性溃疡药.....	581
第2节 胃肠解痉药.....	595
第3节 助消化药.....	595
第4节 止吐药.....	596
第5节 催吐药.....	599

第 6 节	泻药	599
第 7 节	止泻药	601
第 8 节	利胆药	602
第 9 节	抗炎剂	603
第 10 节	分泌刺激剂	606
第 11 节	便秘治疗剂	606
第 12 节	保肝药	607
第 11 章	主要作用于泌尿生殖系统的药物	608
第 1 节	利尿药	608
第 2 节	脱水药	630
第 3 节	其他作用于泌尿生殖系统的药物	631
第 12 章	影响血液及造血系统的药物	636
第 1 节	抗凝血药	636
第 2 节	血栓溶解剂	641
第 3 节	抗血小板凝聚药 Anti-platelet Drugs	642
第 4 节	促凝血药	645
第 13 章	抗变态反应药物	649
第 1 节	抗组胺药	649
第 2 节	过敏反应介质阻释剂	663
第 14 章	激素及其有关药物	669
第 1 节	促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质激素	669
第 2 节	性激素、促性腺激素及抗孕激素	681
第 3 节	避孕药	697
第 4 节	胰腺激素及影响血糖的药物	702
第 5 节	甲状腺激素和抗甲状腺药物	717
第 15 章	维生素类	725
第 1 节	维生素 A、D 族药物	725
第 2 节	维生素 B、C 及其他	730
第 16 章	酶类及其他	735
第 1 节	酶类	735
第 2 节	酶抑制剂	738
第 17 章	静脉输液	740
第 18 章	血液制品	758
第 19 章	抗肿瘤药物	762
第 1 节	烷化剂	762

第2节	抗代谢药	767
第3节	抗肿瘤抗生素	783
第4节	抗肿瘤植物药	786
第5节	其他抗肿瘤药	791
第20章	影响机体免疫功能的药物	800
第1节	免疫增强剂	800
第2节	免疫抑制剂	806
第21章	各临床科室备用药物	819
第1节	外科用药及消毒防腐药	819
第2节	皮肤科用药	835
第3节	眼科用药	858
第22章	其他药物	882
第1节	解毒药	882
第2节	放射性药品	891
第3节	放射造影剂	892
第4节	药用金属	914
第5节	医用材料	930
第6节	骨质疏松治疗药	934
第7节	抗风湿用药	935
第8节	其他	938
第23章	中药不良反应	944
第1节	概述	944
第2节	各论	947
附录	药物不良反应监察报告制度	1072
附录Ⅰ	药物不良反应的上市前监察	1072
附录Ⅱ	WHO合作中心的不良反应分类和代码	1073
英文索引		1076
中文索引		1089

总 论

第 1 节 药物不良反应的历史回顾

1. 祖国医药学有关药物不良反应的历史

据考古学资料,我国大地上早在 170 万年前就有了人类的活动。中华民族的祖先为了生存和繁衍后代,需要不断地同大自然做斗争,也要同各种疾病、外伤做斗争,从而也就有了原始的医药活动。4000 年前的殷墟甲骨文中就有了人体各部位的名称和几十种疾病的名词。

古代人类在同疾病做斗争的过程中不得不使用药物。到了有文字的时代,也记下了许多药物的名称。约公元前 11 世纪到公元前 771 年时西周的著作《诗经》中就记载了 50 多种中草药的名称。

人类在使用药物的过程中,不可避免地要遇到药物的毒副作用。现今传世的古代文献《尚书》(据考证其大部分内容为西周时所写)中就提到“若药弗瞑眩,厥疾弗瘳”。它认为只有药性发作,使人感到头晕目眩,疾病才能治愈。不管这个观点正确与否,它反映了中华民族的祖先早在 2500 多年前已经认识到,服用药物后会使人产生难受的症状,而且用文字记载下来。

约在公元 1 世纪时,我国的第一部药学专著《神农本草经》问世。它收载了 365 种药物,并把药品分为上、中、下三品,其中有的药物“无毒”,可以多服,多服不伤人;有的有毒,用时“斟酌其宜”;有的“多毒,不可久服”,说明古人对这些药物的治疗作用、毒副作用已有相当的了解,并且初次提出了合理用药、安全用药的概念。

从那以后,我国不同朝代均有著名的医药学家,注意总结临床用药的经验,留下许多著作,不断丰富祖国医药学宝库。在药物方面,研究有关中药的产地、采集、炮制;中药的温、凉、寒、热四性和辛、甘、酸、苦、咸五味;有关药物的升、降、浮、沉的作用,配伍方面的相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反和种种配伍用药禁忌等等。归根结底其主要目的是为了提高疗效和防止毒副作用,为了合理用药和安全用药。

从以上情况可以看出,当世界上许多地方尚处于蛮荒时代的时候,中华民族的祖先对于药物和药物不良反应已经有了相当深刻、比较系统的认识,并总结出了不少理论以

及预防不良反应的措施和办法。祖国医药学历来十分重视和强调辨证论治，在用药方面强调区分君、臣、佐、使，强调同病异治、异病同治，一切从具体病人的实际出发，在预防、防止药物不良反应方面有着十分有效的措施。

2. 国外的药物不良反应事件

欧美国家较早地走上合成药物的道路，从而用工业化的方法大规模地生产各种药物，但是在这样的情况下一旦发生药物不良反应，涉及面就会很广。20 世纪以来国外接连发生许多大范围的不良反应危害事件，使人们对药物不良反应危害的严重性加深了认识。

(1) 含汞化学药物的危害：国外应用汞和汞化合物作为药物已有 1000 多年的历史。在阿拉伯国家许多人用含汞的软膏治疗慢性皮肤病、麻风、斑疹伤寒等。哥伦布远航归来后欧洲流行梅毒，水银又成了治疗梅毒的惟一有效药物。在英联邦，不仅婴儿用的牙粉、尿布漂洗粉中含有汞和汞化合物，而且也广泛应用甘汞(氯化亚汞)作为幼儿的轻泻药和驱虫剂。1890 年以后有许多人特别是儿童患肢端疼痛，约 20 个病人中有 1 个人死亡。后来经过长期调查才证实汞和汞化合物是引起这些病人患肢端疼痛病的原因。在 1939~1948 年间，仅英格兰和威尔士地区就有 585 名儿童死亡。

(2) 非那西丁引起严重的肾脏损害：在国外，非那西丁曾是一种广泛使用的解热镇痛药。1953 年以后欧洲许多国家，特别是瑞士、当时的联邦德国和捷克、斯洛伐克国家忽然发现肾脏病人大量增加。经过调查证实这种增加主要是由于服用非那西丁所致。这种病例欧洲报告了约 2000 例，美国报告了 100 例，加拿大报告了 45 例，有几百人死于慢性肾功能衰竭。

自从有关国家政府采取紧急措施，限制含非那西丁的药物出售以后，这类肾脏病人的数目就明显下降。但是也有证据表明，有的病人即使停用非那西丁长达 8 年以后，还可因肾功能衰竭而死亡。

(3) 氨基比林引起严重的白细胞减少症：氨基比林于 1893 年合成，1897 年首先在欧洲上市。20 世纪 20 年代以后陆续有人发现服用此药的病人发生了口腔发炎、发热、咽喉痛等症状，化验检查时发现末梢血中白细胞，特别是粒细胞减少。经过调查证明氨基比林能引起严重的白细胞减少症，导致种种感染。

到 1934 年仅美国就有 1981 人死于该病。到 1938 年，美国把该药从法定药物目录中删去，1940 年以后，美国的这种病就明显减少。在丹麦，从 30 年代起就禁止使用氨基比林，到 1951~1957 年就没有再发现由于本药所导致的白细胞减少症。

(4) 二硝基酚、三苯乙醇引起白内障：20 世纪 30 年代时，欧洲一些国家、美国、巴西等国许多人用二硝基酚作为减肥药。到 1935 年春季，这些国家发现白内障病人大量增加，调查证明这种增加是由于广泛应用二硝基酚所致。这些国家服用此药的人数超过 100 万人，白内障的发生率约为 1%。有些人是停药 1 年以后才发生白内障的。

三苯乙醇是美国默利尔公司生产的一种降胆固醇药物，50 年代后期上市后不久，就发现它能引起脱发、皮肤干燥、男性乳房增大、阳痿，有的有视力下降、白内障。在