

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

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

2000 · 10 ·

前 言

药物是防治疾病、提高人民健康水平的重要武器，应安全有效，但在实际应用中，由于药物作用的双重性，使许多药品即使在质量检验合格、正常用法用量下仍会对部分用药者产生药物不良反应（ADR），严重者可致伤、致残、致畸、致癌，甚至引起死亡。本世纪国际上已发生十余起严重的药害事件，损害惨重。但在六十年代前，这些药害事件并未引起人们重视，直到1961~1962年间，联邦德国暴发了本世纪最大的药物性灾难，即“反应停事件”后，药物不良反应的危害性才引起国际社会的广泛性关注，由此促使许多国家重新修订了药品管理法规，建立了药品安全委员会及药物不良反应监测机构，开展了国家级的药物不良反应监测工作，进行药物不良反应的调查研究，并因此促成了国际间的药品不良反应监测合作中心的成立。

我国于1997年成为WHO监测合作中心的成员国，可以定期收到国际监测中心返回的最新信息，为我国进口药、新药开发、新药出口提供了可靠、迅速、更全面的国际药物不良反应最新信息，对指导合理用药、有效地避免有关药物的不良反应在我国发生提供了参考数据。我们国家中心在1998年3月正式履行成员国的义务，向WHO国际合作中心上交药物不良反应病例报告。

为了推动中西南地区药物不良反应监测工作的顺利进行，我中心特编写本集，作为药物不良反应监测继续教育读本，供医、药、护人员参考学习和交流。

本集介绍了药物不良反应监测的基本概念、监测系统、监测方法、以及药源性疾病、药物流行病学等，以求广大医务人员认真执行药物不良反应监测报告制度，促进安全、有效、合理用药，为维护和保障人民身体健康作出贡献。

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

2000年9月

目 录

第一章 药物不良反应的历史事件和国内外监测机构概况	1
第一节 药物不良反应危害事件的历史背景	1
第二节 药物不良反应监测报告制度的发展	3
第三节 发达国家药物不良反应监测特点简介	5
第二章 药物不良反应概述	6
第一节 药物不良反应定义	6
第二节 药物不良反应分类	7
第三节 药物不良反应的基本概念	7
第四节 药物不良反应发生的原因和机理	10
第五节 药物不良反应的预防和治疗	12
第六节 药物不良反应与用药咨询	13
第三章 与药物制剂及代谢产物相关的不良反应	14
第一节 制剂中外来污染物引起的不良反应	14
第二节 制剂原料中副产物引起的不良反应	15
第三节 药物降解物引起的不良反应	15
第四节 药物代谢产物引起的不良反应	17
第四章 遗传药理学的不良反应	17
第一节 概述	17
第二节 遗传药理学不良反应	19
第五章 药物不良相互作用	23
第一节 药物相互作用的概念	23
第二节 药物相互作用的研究特点	24
第三节 药物不良相互作用的发生率	28
第四节 重要的药物不良相互作用	28
第五节 合理用药与药物相互作用	29
第六章 药源性疾病	30
第一节 药源性疾病概述	30
第二节 DID的发病机理和发病因素	31
第三节 DID的发病率	32
第四节 DID的分析诊断原则和防治原则	32
第七章 药物不良反应监测体系	33
第一节 药物不良反应监测的定义、目的和意义	33
第二节 药物不良反应监测体系机构序列	33
第三节 药物不良反应监测体系的性质和任务	33
第四节 医疗单位的药物不良反应监测工作	35
第五节 药物不良反应监测体系运作程序	36

第六节 药物不良反应监测报告工作存在的问题	36
第八章 药物不良反应监测报告工作	36
第一节 监测报告方法	36
第二节 药物不良反应监测报告工作的规定和要求	37
第三节 药物不良反应因果关系评定方法	38
第四节 不良反应程度	41
第五节 报表的填写说明及注意事项	42
第六节 药物不良反应信息反馈	42
第九章 药物流行病学	42
第十章 抗菌药物的不良反应及其防治	55
第十一章 中草药及其化学成分用药安全性	59
第十二章 药物不良反应文献检索	67
第十三章 药物不良反应文献资源的分类与利用	72
第一节 药物不良反应情报的种类	72
第二节 主要药物不良反应文献资源简介	72
第十四章 国内1980~1998年文献检索主题分类索引	77
西药不良反应文献报告(1980~1998年)	77
西药不良反应分类目录	77
一、抗微生物药物	77
1.青霉素类	77
2.头孢素类	78
3.氨基糖甙类	79
4.大环内酯类	80
5.酰胺醇类	81
6.四环素类	81
7.磺胺类	81
8.硝基咪唑类	82
9.硝基咪唑类	82
10.喹诺酮类	83
11.抗结核病药	84
12.抗霉菌药	85
13.抗病毒药	86
二、抗寄生虫病药物	86
1.抗疟药	86
2.抗血吸虫病药	87
3.抗黑抗疟药	87
4.驱肠虫药	87
三、主要作用于中枢神经系统药物	88
1.中枢兴奋药	88

2.镇痛药	88
3.解热镇痛抗炎及抗痛风药	88
4.肌松药	91
5.抗痛风药	92
6.抗震颤麻醉药	92
四、抗精神病类药	92
1.抗精神失常药	92
2.抗癫痫药	94
3.镇静及抗焦虑药	95
五、麻醉药及辅助药	96
六、作用于植物神经的药物	96
1.拟胆硷药	96
2.抗胆硷药	96
3.拟肾上腺药	97
七、主要作用于循环系统的药物	97
1.抗心律失常药	97
2.钙拮抗剂	97
3.防治心绞痛药	99
4.降血压药	99
5.血管活性药	100
八、主要作用于呼吸系统的药物	100
1.镇咳驱痰平喘药	100
九、主要作用于消化系统的药物	101
1.抗酸药及抗溃疡病的药物	101
2.肝辅助药	103
十、主要作用于泌尿系统的药物	103
1.利尿药	103
十一、主要作用于生殖系统的药物	103
十二、主要作用于血液及造血系统药物	104
1.促凝血药	104
2.抗凝血药	104
3.代血浆、抗贫血药、增白细胞药	105
十三、抗变态反应药物	105
十四、激素及有关药物	106
1.皮质激素	106
2.性激素	107
3.降糖药	107
4.抗甲状腺药	108
十五、维生素类	108

十六、酶类及其它生化制剂·····	108
十七、调节水民解质及酸碱平衡及营养药·····	109
十八、抗肿瘤药·····	109
十九、减肥药·····	111
二十、影响免疫功能的药物·····	111
1.免疫抑制剂·····	111
2.免疫增强剂·····	112
3.疫苗·····	112
4.人血液制品·····	113
二十一、解毒药·····	114
二十三、各临床科室备用药·····	114
1.外用药及消毒防腐药·····	114
2.皮肤外用药·····	115
3.眼用制剂·····	116
4.其它·····	116
中药制剂与饮片的不良反应（1980~1998年）·····	116
附录：关于发布《药品不良反应监测管理办法（试行）》的通知·····	125
药物不良反应报告表及填表说明·····	128

第一章 药物不良反应的历史事件 和国内外监测机构概况

第一节 药品不良反应危害事件 的历史背景

1. 国外药物不良反应危害事件

100多年以来国际上重大的药害事件有40多起,最突出的药害为反应停引起的海豹肢畸形。现将药害事件简述如下:

1.1 含汞药物与肢端疼痛病

在欧洲大陆和英国、美国、澳大利亚等国家,曾经广泛应用一些含汞药物作为儿童的驱虫药、轻泻剂、牙粉和尿布洗剂等使用。

1890年以后,首先在英国,然后在其它国家不断发现一些儿童发生肢端疼痛病,同时还有口腔发炎、牙龈肿胀、流涎、脱发、牙齿脱落等临床症状和体征。经过长期的流行病学调查,证明许多病人是由于使用含汞药物所致。仅在英格兰和威尔士地区,在1939~1948年间死于含汞药物中毒的儿童就有585人,其中多数是3岁以下的儿童。

1.2 磺胺酰剂与肾功能衰竭

磺胺类药于本世纪30年代问世。1937年秋天,美国田纳西州一个药厂用工业溶剂二乙醇代替乙醇和糖来生产一种磺胺酰剂,供应该国南方的几个州,用于治疗感染性疾病。到这一年9~10月间,这些地方忽然发现肾功能衰竭的病人大量增加,经调查,由于服用这种磺胺酰剂而发生肾功能衰竭的有358人,死亡107人。

1.3 氨基比林与白细胞减少症

氨基比林是1893年合成的一种解热镇痛药,1897年开始在欧洲上市,约1909年进入美国市场。1922年以后,德国、英国、丹麦、瑞士、比利时和美国等国家逐渐发现,许多服用过此药的病人发生白细胞减少症、粒细胞减少症,调查证明二者有因果关系。从1931年到1934年,光是美

国一个国家死于氨基比林引起白细胞减少症的就有1981人。

1938年,美国决定把氨基比林从合法药品目录中取消,1940年以后,该国这种病人迅速减少。在丹麦,从30年代起就完全禁止了这个药,在1951~1957年间调查时,没有再发生由氨基比林引起的粒细胞减少症、白细胞减少症。

1.4 二碘二乙基锡与中毒性脑炎综合征

1954年,巴黎附近一个小镇的药房,配制生产一种含二碘二乙基锡的抗感染药物,治疗化脓性感染,结果发现有270多人出现头痛、呕吐、痉挛、虚脱、视力丧失等中毒性脑炎的症状,死亡110多人。这是一起未经毒理试验的严重教训,锡本身无毒,但当与有机碘结合后,就会变成剧毒物质。

1.5 三苯乙醇与白内障

50年代后期,美国一家公司生产一种降胆固醇药物三苯乙醇。1961年著名的Mayo医院报告,在服用此药的16个病人中,有6人出现皮肤干燥、头发脱落、白内障等症状,以后其他医院也有类似报告,在强大的舆论压力下,该公司于1962年被迫宣布停止该药的生产并从市场上撤回产品。由于这个药品的药物不良反应潜伏期长,有些病人在停药一年后还会发病,估计在几十万服药者中,发生白内障的约有1000多人。

1.6 氯喹羟喹(Clioquinol)与ASON病

氯喹羟喹是1933年开始上市的抗阿米巴药物,后来发现它能防治旅行者腹泻,迅速风行许多国家,包括日本。50年代后期,日本医生发现有许多病人患亚急性脊髓视神经病(简称SMON病)。患者有双足麻木、刺痛、无力、瘫痪、失明等症状。

由于各地报告的类似病例越来越多,日本厚生省于1967年拨出专款,成立专门委员会对该病的病因进行流行病学调查。

委员会里包括微生物学、药理学、神经病学、神经病理学、流行病学、统计学及其它临床学科等方面的专家64人。4年后到1971年,才查清氯碘羟喹与SMON病的因果关系。据统计,日本各地因服用此药而患SMON病的有11000多人,死亡几百人。

到1972年,日本各地都有受害者向法院提起诉讼,据不完全统计,受理此案的有32个地方法院,7个高等法院。到1979年,各地法院先后作出判决,尽管这是在质量检验合格、正常用法用量情况下的药物不良反应,有关制药企业仍要适当进行赔偿。由于这个事件有关企业共赔偿患者1195亿日元,按当时汇率计算约7亿多元人民币,按目前汇率约70亿元。

1.7 孕激素与女婴外生殖器男性化

许多地方曾广泛应用孕激素来防治流产。1950年美国霍普金斯大学医院的医生发现一些女性患儿,外生殖器像男孩,但化验尿中没有男性激素,手术探查时腹腔内却是女性的内生殖器。这个现象报告以后,别的医院也发现类似情况。经过流行病学调查证明这是由于患儿母亲怀孕期间曾应用孕激素保胎。该国前后已发现这样的病人600多例。

1.8 己烯雌酚与少女阴道癌

1966~1969年间,美国波士顿市妇科医院在短时间里遇到8个十多岁的女病人患阴道癌,比同龄组本世纪以来报道的阴道癌总数还多。通过流行病学调查,证明这种情况与患者的母亲在怀孕期间服用己烯雌酚保胎有关,服药妇女所生的女儿患此癌的危险性比不服此药的大132倍。

在这8个病例以后,其它医院也陆续有所报道。到1972年,各地共收集到91名8~25岁的阴道癌患者,其中49名患者的母亲在怀孕期间肯定服用过己烯雌酚。这个案例说明,己烯雌酚的这种不良反应要在几年、十几年甚至二十年后才暴露出

来,而且在下一代身上暴露出来。

1.9 黄热病疫苗与病毒性肝炎

1942年,美国军队里曾普遍接种黄热病疫苗,结果在接受预防注射的300万军人中,有28000多人发生传染性肝炎,死亡62人。调查发现,在177批黄热病疫苗中有9批疫苗的血清中混进了患传染性肝炎已痊愈的志愿者的血清。

1.10 反应停与海豹肢畸形

反应停是1957年首先在德国上市的,因它能治疗孕妇的妊娠呕吐,上市后不久就被推广到十几个国家。1961年10月,三位德国医生在当时西德的妇产学科会议上报告了一些海豹肢畸形儿的病例。引起了大家的重视,以后别的地方也有报告。这是本世纪内最大的药物性灾难。

通过长时间的流行病学调查,证明这种畸形与患者的母亲在怀孕期间服用反应停有关。调查发现该药在17个国家里共引起海豹肢畸形1万多人,仅当时的西德就有6000多人,日本在1981年前发现309人。此外,该药还引起有时能威胁生命的多发性神经炎1300多例。

值得注意的是,尽管反应停事件的危害面如此之大,但是在美国、瑞士和当时的东德等国家,由于在进口药审批方面严格把关,除少数人从国外带回少量反应停,基本上没有受到这个事件的冲击。

类似的药物不良反应危害事件还有不少。这些药物不良反应事件,限于当时的历史条件,有的是因为法规不健全,未经审批或审批不严;有的是由于人的认识过程的限制,有的药物不良反应在批准上市以前没有发现,这些事件的教训是非常深刻的。

2. 国内药物不良反应事例

2.1 80年代乙亚胺治疗肿瘤,诱发白血病66例。

2.2 1986~1991年乙双吗啉治疗银屑病,诱发白血病44例。

2.3 1986~1992年酮康唑治疗甲癣、脚癣,引起肝损害22例,死亡3例。

2.4 80~90年代,蝮蛇抗栓酶临床应用报告引起过敏反应,头晕、肢体疼痛和急性肾衰竭等500余例。

2.5 1989~1991年,环孢霉素及临床应用报告引起肝脏毒性30余例。

2.6 90年代,感冒通治疗感冒引起血尿60余例,大部分病例为儿童。

2.7 1973~1993年,温州地区因服用四咪唑和左旋咪唑引起迟发性脑炎497例,全国类似病例报告已达几万例。据推算全国每年发生的人数约20多万例。

2.8 目前我国约有残疾人5000~8000万,其中1/3有听力障碍,其致残原因60~80%与使用过氨基糖苷类抗生素,尤其是链霉素、庆大霉素、卡那霉素有关。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2万~4万人的速度增加。

第二节 药物不良反应监测报告制度的发展

经历了一系列的药害事件后,许多国家加强了新药的审批和药品上市后的监测,一旦发现新的、严重的药物不良反应,可以迅速及时地采取措施限制或停止有关药品的生产和使用,避免危害面的扩大,保护更多人的用药安全。许多国家修改了药品管理法规,设立了药品不良反应监测机构,并从人、财、物等各方面给予大力的支持。

1. 国际药品不良反应监测机构

1.1 世界卫生组织(WHO)国际药品监测合作计划

WHO从1963年起就多次发出号召,要求成员国建立药品不良反应监测报告制度。由于药品的生产越来越向国际化方面发展,WHO要求成员国在药品安全性监测方面也要进行国际合作和交流,并且在1968年制订了国际药品监测合作计划,设

立了相应的合作中心。

最早参加该合作计划的有当时已建立报告制度的10个国家:英国、美国、加拿大、澳大利亚、荷兰、西德、爱尔兰、新西兰、瑞典、捷克斯洛伐克等。该合作中心的地点现设在瑞典的乌普萨拉市。

到1998年,该合作计划已有54个成员国,包括9个亚洲国家:中国、日本、印尼、泰国、土耳其、以色列、菲律宾、马来西亚和韩国,中国在1997年被接纳为正式成员国。各成员国不断地把本国收到药品不良反应病例报告WHO合作中心,该中心汇总、分类后每3个月一次汇总,再通过多种方式,把信息反馈给各成员国。大多数成员国(目前只有24个)可以通过大西洋、印度洋上空的通讯卫星,随时查询WHO合作中心数据库里的最新资料。

1996年该中心的数据库里已积累200万份药品不良反应病例报告,涉及3万多个药品,这些资料对各成员国加强药品管理,比较正确地、迅速地确定安全对策,对于审批进口药物,也是重要的资料;对国内推动药品的科研开发,组织药品的生产和销售,指导临床安全用药,都有重要的参考价值。但是,该中心的数据库和出版物不向非成员国开放和提供,即使是成员国,也只是面向该国的国家药品不良反应监测中心,所有的数据、资料带有一定的保密性。

1.2 国际医学组织(CIOMS)的国际药物不良反应报告制度

CIOMS是由和联合国科教文组织资助于1949年重建的总部在日内瓦与WHO一起。CIOMS1985年成立了一个专家工作组,1986年该组织提出新制度方案,1987年开始执行。CIOMS对不良反应报告工作的要求是:

① 主要规定由制药企业向CIOMS及所有经销该产品国家药品管理部门呈报。

表1—1 WHO国际药品监测合作计划成员国年份表

1968年 澳大利亚*联邦德国	1986年 法国、民主德国(至1990年)
加拿大*捷克(至1992年)	1987年 土耳其*
荷兰*瑞典*英国、美国*	1990年 希腊*匈牙利*冰岛
新西兰*爱尔兰*	马来西亚*
1971年 丹麦、挪威*	1991年 哥士达黎加*奥地利、瑞士*
1972年 日本*波兰*	1992年 克罗地亚*朝鲜、摩洛哥*
1973年 以色列*	南非、斯洛伐克*
1974年 芬兰*	1993年 坦桑尼亚、葡萄牙*阿曼
1975年 保加利亚* 印度尼西亚	1994年 以后阿根廷、智利、古巴
意大利*南斯拉夫	委内瑞拉、突尼斯*
1976年 罗马尼亚*	菲律宾* 新加坡、
1977年 比利时	1997年 中国、俄罗斯
1984年 西班牙、泰国*	1998年 印度

*指可以通过网络查询数据库的国家。此表截至1998年4月。

已建立非正式联系的国家：塞浦路斯、伊朗、巴基斯坦、南斯拉夫、埃及、马其顿、斯里兰卡、津巴布韦、亚美尼亚、爱沙尼亚、马赛多尼亚、越南。

② 不仅收集正常用法用量下的药物不良反应，也收集超量用药和药物误用、滥用情况下的药物不良反应。

③ 收集严重的、新的药物不良反应，其他药品说明书中已列入的不良反应也需定期报告。

④ CIOMS特别重视药品与可疑药物不良反应之间因果关系的分析评价和药品流行病学的调查与研究，主张对药品进行综合性的利弊评价。

这两个报告制度各有优缺点，WHO和CIOMS 双方决定今后要进行更好地合作。某些国家如瑞典、美国、加拿大、澳大利亚等国的药物不良反应监测报告制度有许多做法实际上采纳了CIOMS报告制度的优点。我国药物不良反应监测采用WHO的报告制度。但我国中华医学会是它的团体会员之一。

2. 我国药物不良反应监测报告工作

早在50年代后期我国曾经建立了部分地区的青霉素不良反应报告制度，后来在文化大革命中中断了。1979年我国卫生部派出药政考察组在英国、瑞典、WHO总

部和美国进行了长时间的考察，在他们的考察报告中提出了建立药物不良反应报告制度，健全药品管理法制的设想和建议。后来，在《中华人民共和国药品管理法》第25条、48条中明确规定了卫生行政部门药品生产企业、药品经营企业和医疗单位都应该对药品的不良反应进行监测。

1983年卫生部正式发文委托河南、陕西、贵州省卫生厅组织起草我国的药物不良反应监测报告制度，当年上海第一医学院药理学系在上海市一些医疗单位组织了报告制度的试点。

1987年卫生部派人到瑞典参加卡罗林卡研究院举办的《药品与社会》培训班，药物不良反应监测是该班的重要内容之一。

1988~1990年，卫生部药政局在北京、上海、湖北、广东、黑龙江等省市和解放军总医院组织了药物不良反应报告制度的试点。同时，卫生部于1989年11月正式发文，通知各省、自治区、直辖市卫生厅（局），宣布成立卫生部药品不良反应监测中心，该中心设在卫生部中国生物制品检定所内。

1993年底,已有26个省、自治区、直辖市、11个计划单列市和解放军总后卫生部共推荐80个重点监测医院。

1994年11月召开第一次全国各药物不良反应重点监测医院和制药企业药物不良反应监测工作会议。

1995年6月由湖南省药品不良反应监测中心承办,在张家界召开第一次药品不良反应监测讲习班。

1995年9月由辽宁省人民医院承办,在沈阳市召开第二次药品不良反应监测讲习班。

1996年4月北京地区药品不良反应监测中心主办,全国第一届药品不良反应监测学术会议。

1997年4月天津地区药品不良反应监测中心主办,全国第二次药品不良反应监测学术会议。

1998年12月由北京地区药品不良反应监测中心主办全国第一次药品不良反应监测再教育学习班。

3. 湖南地区药品不良反应监测工作

湖南于1994年开展药品不良反应监测工作,1995年4月成立了湖南地区药品不良反应监测中心,该中心挂靠在湘雅医院内。1995年6月由湖南中心在张家界市,承办中西南15个省市参加的药物不良反应监测学习班,对推动中西南地区开展这一工作起了积极的作用。同时湖南中心还在湘雅医院进行药物不良反应监测试点,该院已建立医院药物不良反应监测领导班子、报告制度和监测网络,并定期向卫生部中心上交药物不良反应报表。该中心正在筹备在湖南地区广泛建立药物不良反应监测网络,以便进一步开展药物不良反应监测工作。

第三节 发达国家药物不良反应监测特点简介

英国:1964年成立药物安全委员会,1968年建立药品法,规定在卫生区内设立

药物监测机构,实行黄卡制度(因黄色卡片而得名)要求报告严重的、罕见的及新的不良反应,这是有组织的自发的由医生填写的报告表。黄卡制度执行了十多年后,由于“心得宁事件”,发现漏报率高,难以判断不良反应的因果关系。于是在1980年由Inman教授创立了处方事件监测,又称绿卡系统(绿色卡片),是利用现有的处方体系,对服用某种新药进行分组,并通过医生对某一组病人进行监测的一种方法。这一制度弥补了黄卡制度的某些不足,但不能替代黄卡制度。

法国:1973年建立“法国药品安全监测系统”并指定28个地区中心,这些中心一般都设在医学院内与药理或毒理中心靠在一起。主任通常由该教研组的药理学教授或其助手担任,下面通常有200多名医生或药师专职或兼职工作。经费来自国家卫生部、所在医院、教育部和其他私人或公共基金委员会(如保险公司、制药公司),所拨经费视其工作成绩、贡献、管辖范围而定。每年约有6000~8000份报告,平均可作10~15次验证性研究,着重于检出新的不良反应,排除某药的致因性,最后由卫生部作出诸如剂量调整、撤销某些药品、修改说明书等决策。

澳大利亚:1964年建立药物不良反应自原呈报制度,由药物评价委员会领导,1970年成立专家小组,属药物评价中心的一个分支,定期负责有关药物不良反应的评价事宜,秘书负责处理日常事务,在收到的报告中约有10%需进一步了解情况后再进行分类存档。使用的报告表为蓝色卡片,由医生填写报告上报。1972年建立了先天性异常小组委员会,回顾所有药物可疑致畸作用的报告,对可能致畸的药物进行监测。

瑞典:1965年建立自愿呈报制度,报告所有的不良反应,1975年改为只报严重

的、致死的、新的以及重点监测的不良反应。瑞典国家药品不良反应科属药物流行病学处管理,除不良反应监测工作外,还负责组织上市后药品安全性评价,对医院制剂的安全性进行监督。由于自发呈报制度漏报率高,且不能计算其发生率,瑞典政府采用①药品总销售登记:以日剂量除以总销售量来估算用药人数,为不良反发生率提供参数②处方留样制度:规定药店处方留样,便于对某药的不良反应进行追踪调查,其形式类同于英国的蓝卡系统。

新西兰:1965年成立药品不良反应监测机构,该机构包括药品不良委员会和药品不良反应报告中心。采用自愿呈报制度和重点药品监测计划,重点药品监测主要对新药上市后的重点药物监测,凡属重点药品的处方登记后,每4个月一次将登记表送往中心。新西兰试用了“双处方制”,这种处方有“事件”一栏,并要求医生填写清楚是否有“临床事件”,病人将双处方交给药师,药师将其中有“事件”的一张交往中心。

美国:美国人类保健服务部下设食品与药品管理局(FDA),FDA的药品局有1100多人,FDA负责建立药品不良反应报告系统,并规定①350张以上床位的医院应收集上报药品不良反应情况;②制药企业接受和报告本单位生产的药品的不良反应。美国药物监测协作计划(BCDSP),它由波士顿的6个医院和七个国外医院共同形成监测网,用“医院集中监测”的方法进行监测,这种监测方法能确定不良反应的发生率。护士记录所用药物及其不良反应,信息登录在《医院病人药物作用》通讯上反馈给各部门。

日本:1963年建立报告制度,总部设在厚生省。1978年开始药店监测制度,1997年建立制药企业报告制度,现执行的有三种监测制度:①药物不良反应报告制度,全

国药物监测系统采用简、繁两种报表,每三年将ADR情报汇总后反馈给报告不良反应的医务人员,如需了解某药详细情况时,需要填写报告的医务人员协助追踪调查。

②企业报告制度,分三个内容即:药物不良反应报告制度;再审查制度;和再评价制度③药店监测制度,主要收集OTC引起的可疑不良反应,通过所在地的有关部门上报给厚生省。(段虞珍)

第二章 药物不良反应概述

第一节 药物不良反应定义

广义的药物不良反应是指用药引起的任何不良情况。其中包括超剂量用药、意外给药、蓄意给药、药物滥用、药物相互作用所引起的不良后果。

WHO对药物不良反应的定义:在预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能过程中,人在正常用法用量情况下,药物出现的任何有害的、与治疗目的无关的反应。该定义排除了有意的或意外的过量用药或用药不当。(A reaction which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function. this definition excludes accidental or deliberate excessive dosage or maladministration)

国家药品不良反应监测中心的定义:在正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。包括副作用、毒性作用、后遗效应、继发反应、过敏反应、特异性遗传素质等。与WHO对药品不良反应的定义一样,排除了有意的或意外的过量误用、药物滥用(包括吸毒)、不按规定方法使用药品等情况引起的责任性或刑事性事件。这种设定是为了便于监测报告制度的建立和工作的开展。

研究药物不良反应将有利于促进合理用药。临床合理用药必须掌握的两个要点即有效性和安全性。前者是指对症选药，即使所选药物的作用符合于治病要求，后者是指避免或减少药物不良反应和药源性疾病的发生。

第二节 药物不良反应分类

药物不良反应通常分为A型、B型和C型三大类。

1. A型反应 (Type A adverse drug reactions)

A型反应又称为剂量相关的不良反应 (dose-related adverse reactions)。

它是药物常规药理作用的延伸和发展，反应的程度与药物在体内浓度高低(或剂量大小)密切相关，因此本型反应是可以预测的(predictable)，在人群中发生率高，死亡率低。毒副作用是本型反应的主要内容，其它还有过度反应、首剂效应、撤药反应、继发反应、药物依赖性等。

2. B型反应 (Type B adverse drug reactions)

B型反应又称质变异常性不良反应，它是一种与药物常规药理作用无关的异常反应，常规毒理筛选不能发现，难预测，发生率低而死亡率高。B型不良反应又可分为药物异常性和病人异常性两种，如特

异性遗传素质反应，药物变态反应。

3. C型反应 (Type C adverse drug reactions)

一般在长期用药后出现，难以预测。其特点是：●背景发生率高 ●非特异性 ●没有明确的时间关系 ●潜伏期长 ●不可重现。

有些药物反应难以用A型或B型反应来分类，如由于药物作用诱发的人体免疫功能低下而引起的患病率增加，药物引起的三致作用、二重感染等。有些学者把它归于C型反应，这种观点近来已得到更多学者的赞同。

第三节 药物不良反应的基本概念

1. 副作用 (side effect)：当一种药物具有多种药理作用时，除治疗作用之外的其他不利作用都可认为是副作用。药物副作用不是绝对的，如阿托品用于解除消化道痉挛时，常可引起口干、心悸、尿潴留、视力模糊等副作用；当阿托品用于手术前给药时，又可利用口干的作用抑制支气管腺体分泌。副作用是一过性的，药物的治疗作用消失，副作用也消退，但有时也会造成较严重的后果。

2. 毒性反应 (toxic reaction)：毒性作用是指药物引起的生理生化机能异常和结构的病理变化，可在各个器官和组织内

表2-2 三型药物不良反应的区别

	A型	B型	C型
剂量	有关	无关	有/无关
潜伏期	短	不定	长
重现性	能	能	不能
遗传性	无关	显著	有可能
体质	无关	有关	有可能
家族性	无关	显著	有可能
种族(民族)性	无关	有关	无关
毒理筛选	易	难	不定
预后	一般良好	不定	不定

发生。与副作用的区别主要反应在程度上的轻重和形式上的不同，一般情况下，具有明显的剂量—反应关系，其毒性的严重程度是随剂量加大而增强。如氯霉素或抗肿瘤药所致的骨髓抑制、氨基糖苷类抗生素所致的耳毒性反应等。这些反应，有的停药后逐渐恢复，但也常造成一些不可逆的损害，终身不退。

3. 后遗效应 (After effect) 药物血药浓度降至最低有效浓度以下，但生物效应仍存在。如镇静药引起嗜睡。

4. 过度作用 (Over effect)：药物作用于人体产生效应，在一般情况下，这种效应是治疗作用，即适度地调节机体功能，使趋向正常，但有时候也会出现过强的反应，如镇静药引起嗜睡，降压药引起血压过低，降糖药致低血糖等。

5. 继发反应 (secondary reactions)：是由于药物的治疗作用所引起的不良后果，又称为治疗矛盾。如广谱抗生素可引起菌群失调而致某些维生素缺乏进而引起出血和二重感染；免疫抑制药降低机体的抵抗力也可致二重感染 (Superinfection)；阿司匹林诱发Reyes综合征等。

6. 首剂效应 (First-dose response)：某些药物在开始应用时，由于机体对药物的作用尚未适应，而引起较强烈的反应。若一开始即按常规剂量常导致过度作用。例如哌唑嗪、氯压定等按常用治疗量开始用药常致血压骤降反应。对于这类药物，应用宜从小剂量开始，逐渐加量至常用量，以使机体适应。

7. 停药综合症 (withdrawal syndrome)，或称撤药反应。由于药物较长期应用，致使机体对药物的作用已经适应，而一旦停用该药，就会使机体处于不适应状态，主要的表现是症状反跳 (rebound)，一些抗心律失常药、肾上腺皮质激素、 β 受体阻

滞药、血管扩张药等的骤然停用，常导致症状的严重恶化。

继发反应和撤药反应虽不是药物本身直接引起的作用，但也是属于已知的，可预报的，因之，也可算作与A型有关的不良反应，因过强的效应，而致不良反应。

8. 药物依赖性：(drug dependence) 一些药物当被人们反复应用后，使用者将对它们产生癖，药物的这种特性称为药物依赖性。作用于中枢系统的药物连续应用可致依赖，其表现用药后的欣快感和停药后的戒断反应 (即撤药反应，withdrawal reaction)，药物依赖性可分为身体依赖性和精神依赖性两类。

① 身体依赖性 (physical dependence)：用药者渴求定期使用某种药物，以得到欣快感；在连续使用中有加大用量的趋势；一旦停止使用会产生严重的戒断反应。

② 精神依赖性 (psychic dependence) 也称心理依赖性。为了追求欣快感而定期连续地使用某种药品，断药时一般不引起严重的戒断反应。但用药者产生一种追求用药的强烈欲望，这种行为被称为“觅药行为”。目前认为成瘾性主要是反映了药物的精神依赖性，过去把身体依赖性当成成瘾性的看法是不准确的。

具有依赖特性的药物中，大部分同时兼有精神依赖性和身体依赖性，一般规律是，在反复用药过程中，精神依赖性最早产生，然后产生身体依赖性，从而使精神依赖性进一步加重。

药物依赖性可使人丧失意志、削弱劳动能力、行为堕落，甚至走上犯罪道路，危害社会。除对麻醉药品和精神药品应依法管理，谨慎使用外，药物不良反应监测主要要求对一些普通药品如APC、去痛片等非麻醉药品所致的依赖性予以早报。

9. 遗传药理学不良反应 (

Pharmacogenetical Adverse Reactions)

很多药物在肝中代谢,多数情况下,药物代谢物的作用较原药为低,毒副作用也相应减弱(解毒功能)。药物的代谢途径各不相同,药物氧化、还原、水解、核苷化、与葡萄糖醛酸相结合等,这些代谢反应都是在相应的酶作用下进行的。如果某种酶不足,则相应的代谢过程就会受阻,而导致原形药物在体内蓄积、效应也相应增强,许多因素(疾病,年龄、性别、机体状况等)都可影响体内的酶量及其功能。但是,本型反应则排除了上述条件的影响,而专指由于基因遗传原因而造成的药物不良代谢(poor metabolism)。(详见第四章)

遗传因素对药理反应影响分两大方面

① 药代动力学缺陷:指遗传因素对药物在体内吸收、分布、代谢和排泄过程的影响,并反映在药效学上的变异。

② 药效动力学缺陷:指因效应器官、组织细胞或受体的遗传性缺陷,使机体对药物的生化反应发生异常敏感或耐受,从量或质上改变对药物的反应。

10. 药物变态反应 (drug allergy)

药物变态反应即过敏反应,是外来的抗原性物质与体内抗体间所发生的一种非正常的免疫反应。通常,外来的抗原进入机体,使淋巴细胞或体液免疫系统致敏,即使机体处于致敏状态中。而当机体再次接触同样的变态反应原时,抗原与抗体产生反应,引起某种程度的组织损伤或机能障碍。

药物变态反应的临床表现:药物变态反应可波及全身各器官、组织,可分为全身性反应和皮肤反应两大类。

10.1 全身性反应

① 血液病样反应:主要有颗粒性白细胞减少或缺乏症,血小板减少症,再生障碍性贫血,巨型幼红细胞性贫血等。

② 血清病样反应:表现有发热、关节肿痛、全身淋巴结肿大、腹痛、嗜酸性白

细胞增多、血沉加快、短暂性蛋白尿,并常伴有荨麻疹,严重者可因血管神经性水肿、喉头水肿或脑水肿而死亡。

③ 心血管系统反应:心肌损伤、小血管炎、间质性心肌或心包炎,表现为各种形式的心电图异常,且常伴有其他系统的过敏症状。

④ 肝炎样反应:黄疸、肝功能障碍、肝酶升高,重症可出现急性肝坏死,并伴有发热、皮疹等症状。

⑤ 红斑狼疮样反应:诱发或加重胶原性疾病,使播散性狼疮复发或加剧,或者狼疮细胞检查阳性而无症状。属于本类反应的尚有肺纤维化、皮肤硬化等。

⑥ 神经系统变化:惊厥、脑炎、小脑损害(共济失调、定向障碍、眼球震颤、复视等)、锥体外系损害及其他部位的神经损害。

⑦ 呼吸道反应:喉头水肿、支气管痉挛而致哮喘、过敏性鼻炎等。

⑧ 肾脏损害:间质性肾炎、肾小管变性和坏死、膜性肾炎,尚有急性肾小球肾炎、多动脉炎、过敏性休克等。

10.2 皮肤反应

皮肤反应即药疹:表现为各式各样的皮肤病变,轻者瘙痒、粟粒样疹、荨麻疹、固定性药疹、紫癜型药疹、湿疹皮炎样药疹,重者表现为表皮脱落(剥脱性皮炎,大疱表皮松解萎缩型药疹以及重症多形红斑等)。某些药物可致光敏性药疹。

应该指出一点,上述的症状,单独出现一种的机会较少,常常是同时存在多种症状。最常见的症状有皮疹、瘙痒、喷嚏、哮喘、淋巴结肿大、发热等,且往往伴随其他症状同存。

10.3 药物过敏反应发生的特点和规律:

● 与过敏体质密切相关。有药物过敏史及家族过敏史者,对药物过敏的发生率

比其它过敏者高8~10倍,且半数兼有多种药物过敏。

● 药物过敏绝大多数为后天获得。过敏体质与遗传有关,但药物过敏不能直接由母体遗传,一般认为IgM不能由胎盘传给子代,在临床上少见父母对某种药物过敏,其婴儿亦对某种药物过敏的现象,子代的过敏是后天过敏所引起的。

● 药物过敏只发生在人群中的少数人,在人群中与用药剂量无关,但在某些敏感者个体则与用药剂量密切相关,用药量越大,反应越重。皮试阴性,注射药物后引起死亡或小剂量引起的严重反应均与剂量有关。

● 药物过敏状态的形成有一定的潜伏期,一般不发生于首次用药。初次用药即发生反应的极少见,如若过去用过此药而无记载或用过同类药物则也可发生。由于机体接受抗原到形成抗体常需一定时间(约1~2周),当体内抗体量未达到足以引起过敏反应时,再次用药可不发生反应,只有抗体量达到一定程度后,才引起过敏反应。

● 药物过敏再次发生有潜伏期。当机体处于过敏状态下,再次接触到变应原,则可以几分钟至24小时内发病,也可延迟到几天后发生。

● 过敏反应发生后,停用致敏药物,轻的反应可较快消退,一般预后良好。若进行抗过敏治疗则可加速恢复,重症者救治不及时可导致死亡或遗留后遗症。

● 已致敏的患者对于该药的致敏性可持续很久,甚至终生不退。再次用药可重现原来的症状或更严重,接触该药的次数越多,反应越严重,所以对已过敏的药物不能再用。

● 具有类似结构的药物常可发生交叉和不交叉过敏反应。

● 大病、创伤或大手术后,某些原来

的药物变态反应也可减轻或消失。

● 某些药物的过敏反应可用皮肤试验法来测知,但还存在着皮试结果和临床实际反应不相符合的情况。皮肤试验是测试是否有过敏反应的一种途径,但只能是患者体内已有一定抗体量才能反应出来,在实际应用中过敏反应往往是在用药过程中出现的,所以皮试有时未能反应出真实的情况。

● 对于已致敏者,应开始用很小剂量的药物来中和抗体,逐渐增量,使体内抗体数量逐步减少到一定程度后,再用常规剂量的药物而不发生过敏反应的过程称为“脱敏”。虽然在理论上是可行的,但在实际上不易掌握,且具较大的风险性,故非有特殊必要不要轻易采用。

11. 三致作用: (致癌 cause carcinoma、致畸cause teratosis、致突变 cause genemutation) 因药物诱发的癌症或引起的癌症称为药物的致癌作用。药物是化学致癌物最主要的一类。致癌潜伏期少则数月,多则数年,或发生服药者本体,或发生在用药者子代,难以预测,也难以评价,只是在发生之后才知道。有些药物可使遗传因子发生突然变异及染色体异常,使细胞和组织发生不正常生长称为致突变作用。突变学说目前已经是解释肿瘤生成的重要理论之一。有些药物作用于胎儿的器官形成期,造成胚胎损害,引起出生缺陷称为致畸作用,特别是在妊娠头三个月内最易受到致畸源的影响。这些都是药物毒性的后效应,但也与个体差异有一定的关系。

第四节 药物不良反应发生的原因和机理

1. 药物不良反应发生的原因:

1.1 药物方面的因素

① 药物的化学成份、化学结构和理化性质: 药物所含的有效成份是药物不良反应的基础,有时化学结构上轻微的改变可使药物不良反应发生明显的变化,如黄体酮与甲基睾丸素,它们的结构式在17位上

仅是一个酮基和羟基的差别,在应用黄体酮预防流产时,可使出生的女婴外生殖器男性化。酮洛芬(Ketoprofen)和氟比洛芬(Flurbiprofen)在结构上只差一个氟离子和一个酮基,前者的药物不良反应发生率为16.2%,后者的发生率可达52.5%。药物的理化性质决定于药物的药动学过程,如口服药物的脂溶性越强,越容易在消化道出现不良反应。

② 药剂学方面:包括药物有效成份的分解产物、赋形剂、添加剂、稳定剂、化学合成生产中所产生的杂质等,均可引起不良反应。

药物的质量:某些药物含有微量杂质,成为发生不良反应的原因,如青霉素的过敏反应就是由其中含微量的青霉烯酸、青霉噻唑酸、和青霉素聚合物等杂质引起的。另外,药物在生产过程中也可能混入微量高分子杂质或参入赋形剂,所以同一组成的药物就可因生产厂家的不同,制剂技术的差别和杂质除去率各异。有的药物在生产和保管过程中受到污染,也可引起不良应。

药物的剂型:同一种药物剂型不同、制造工艺不同,可以使药物的吸收和血药浓度有很大的差别,即生物利用度的差别,如澳大利亚一批小儿用的苯妥英钠片剂,将原来的赋形剂硫酸钙盐改为乳糖,增加了苯妥英钠的生物利用度,结果使一批癫痫患儿发生苯妥英钠中毒。

③ 药理学方面:

与给药方式方法和合理应用药物有关:药物的剂量、剂型、连续用药时间和联合用药不当,都是造成A型反应的主要原因。

给药的途径:给药的途径不同,药物的吸收、分布不同,发挥作用的快慢、强弱以及作用时间也不相同。如不能正确地选择给药途径,就有可能发生不良反应。

连续用药的时间:一般来说,连续用药的时间越长,发生不良反应的可能性越大,

有些药物较长时间应用可产生蓄积中毒。

首次给药和撤药:主要是机体不适应引起的反应。避免首剂效应从小剂量开始;预防撤药反应要慢慢递减剂量让机体适应。

药物的相互作用:由于联合用药不当,通过药物的相互作用发生不良反应,而且这种不良反应有随合并用药的种类增加而增加的趋势。两种和两种以上的药物制剂可以发生物理、化学反应产生沉淀,一般情况下在注射以前注意观察就可避免,但是有时沉淀不明显,进入微血管后可发生栓塞,导致周围循环衰竭。

1.2 机体方面的因素

① 种族与民族:不同种族和民族的人有不同的遗传和新陈代谢的特点,对某些药物的感受性存在着明显的差别,这是产生遗传药理学不良反应的主要原因,不同的民族药物不良反应发生率也有所不同。如慢乙酰化者在日本人、爱斯基摩人中很少,欧美人口中约占50~60%,中国人为26.5%。吡嗪酰胺的肝脏损害发生率在非洲为3.6%,在香港为27.9%。

② 年龄:不同年龄的人对药物的反应不同,如60岁以上的老年人不良反应的发生率为15.4%,而60岁以下为6.3%。一般老年人血浆蛋白浓度减少,与药物结合能力降低,药物的半衰期可以延长。而婴幼儿由于药物代谢速度较慢,肾脏排泄差,作用点上药物的敏感性高,易进入颅内等,也易产生不良反应。

③ 性别:一般情况下女性对药物比较敏感。如氯霉素引起再障女比男为高,但也有相反,不同的药品不能一概而论。

④ 血型:这方面报道不多,据报道口服避孕药在少数人可引起静脉血栓,血型为A型者多于B型。

⑤ 个体差异:不同个体对同一剂量的同一药物可有不同反应,即所谓“生物学