

# 临床药物治疗学

github

<https://github.com/scienceasdf/medical-books>

2019 年 3 月 2 日



# 目录

目录	3
<b>第一部分 总论</b>	<b>5</b>
<b>第一章 绪论</b>	<b>7</b>
1.1 概述 . . . . .	7
1.2 临床药学和临床药师 . . . . .	10
<b>第二章 影响药物作用的常见因素</b>	<b>13</b>
2.1 机体因素 . . . . .	13
2.2 药物因素 . . . . .	17
2.3 患者的依从性和用药指导 . . . . .	19
<b>第三章 药品不良反应</b>	<b>23</b>
3.1 药品不良反应的基本概念 . . . . .	23
3.2 药品不良反应监测方法与报告系统 . . . . .	27
3.3 药品不良反应的防治 . . . . .	30
<b>第二部分 各论</b>	<b>35</b>



# 第一部分

## 总论



# 第一章 绪论

## 1.1 概述

### 1.1.1 药物学和临床药物治疗学的发展简史

药物 (drug) 是指用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。药物并非现代社会所特有, 事实上, 远古时代人们为了生存, 从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛, 这就是药物的起源。公元 1 世纪前后, 我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯医药籍》等这些巨著的出现, 表明药物的发展已经开始从简单的经验逐步上升到理论系统的高度。此后, 许多科学家开始从天然的动植物中提炼具有活性成分的物质, 如意大利生理学家 F. Fontana (1720—1805) 通过动物实验对千余种药物进行了毒性测试, 推断天然药物都有其活性成分。德国化学家 F. W. Serturmer (1783—1841) 首先从罂粟中分离提纯吗啡, 并用犬证明其具镇痛作用, 1823 年又在金鸡纳树皮中发现了奎宁。诸如此类的发现, 使得药物的发展越来越迅速, 药物的品种开始极大地丰富。第二次世界大战结束后, 出现了许多前所未有的药理新领域及新药, 如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药和抗肾上腺素药等。药物的发展已经逐步形成一门学科, 即药理学。

药物的快速发展, 给药物治疗学带来极大的益处, 药物治疗也随着药物的发展, 逐步从经验治疗过渡至实验研究, 到现在人们已开始深入研究, 给临床治疗带来很大帮助。随着人们的重视, 逐步开始形成一门独立的学科, 即临床药物治疗学。

临床药物治疗学 (clinical pharmacotherapeutics) 是通过应用药物治疗的手段, 针对疾病的发生、发展情况和患者的生理病理状况, 制定和实施合理的药物治疗方案, 达到消除疾病或控制症状, 从而减轻或解除患者痛苦的一门学科。它是临床治疗中一个重要的组成部分。

虽然药理学的发展给药物治疗学带来极大帮助, 但是直到 20 世纪 70 年代末才真正独立形成一门学科进入教学系统, 至此, 临床药物治疗学开始蓬勃发展起来。1980 年, 美国为其在读药学博士 (Pharm. D) 开设药物治疗学课程; 世界著名的 “Pharmacotherapy” 杂志于 1981 年在美国创刊; 世界卫生组织于 1982 年成立了一个基本药物应用专家委员会, 对临床合理应用基本药物提出了原则性的指导意见; 1980 年 8 月, 国际药理联合会和英国药理学会在伦敦联合召开了第一届国际临床药理与治疗学会议, 以后每隔 3~4 年召开一次; 如第七届临床药理与治疗学会议于 2000 年 7 月在意大利召开, 第八届于 2004 年在澳大利亚召开, 第九届于 2008 年在加拿大召开。1996 年中国创刊了《中国临床药理学与治疗学》杂志, 表明我国也开始逐步重视并开展临床药物治疗学这门学科。

## 1.1.2 临床药物治疗学的目的和方法

### 临床药物治疗学的目的

临床药物治疗学是运用药学相关学科（如药理学、临床药理学、生物药剂学等）基础知识，针对疾病的病因和临床发展过程，结合患者的病理、生理、心理和遗传特征，研究疾病临床治疗实践中药物合理应用的策略。其目的在于对患特定疾病的特定患者，制定和实施合理的个体化药物治疗方案，以获得最佳的治疗效果并承受最低的治疗风险。

### 临床药物治疗学的原则和方法

临床药物治疗学的核心是合理用药（rational drug use）。随着现代科学技术的发展和药物品种的增加，合理用药需要更科学、更完整的含义。合理用药即以当代药物和疾病的系统知识和理论为基础，安全、有效、经济、适当地使用药物。

有效性是指药物的治疗效果必须确切；安全性是指药物在正常剂量下不会造成严重危害，是个相对的概念；适当性是指将适当的药物以适当的剂量，在适当的时间，经适当的途径，给适当的患者，使用适当的疗程，达到适当的治疗目标。

合理用药的判断标准包括 ① 按药物的临床用药适应证选用药物，药物的药理作用能针对疾病的病因和病理生理改变；② 所选用的药物对患者具备有效、安全、经济和适当四个方面的要素；③ 在明确遗传多态性与药物反应多态性的基础上，采用个体化给药方案，确定临床用药剂量、用法、疗程，药物调剂配伍恰当；④ 患者应无禁忌证，所用治疗药物对患者引发不良反应的可能性最低或易于控制、纠正；⑤ 患者对临床所用的药物具有良好的依从性。

药物治疗，应以“安全、经济、有效”为中心，始终贯彻预防为主、防治结合的原则，但有时病情复杂多变，有时进展迅速。因此，在这一原则下做好药物治疗工作，应对千变万化的情况，医师除了有高度的责任心外，还需要做到以下几点。

（1）以患者为中心，标本兼治。“本”是疾病的病因，是本质。如果患者有充足的时间，病情发展缓慢，医师则应全力寻找病因，力求根治疾病。“标”是疾病的症状，是表象。但这并不说明治标不重要，有些病情起病急骤，危及生命，应先迅速缓解症状，控制症状，才能赢得时间来寻找病因。如有可能，应“标”“本”同治。药师应根据病情轻重缓急，透过现象看本质，抓住矛盾的主体，又要随时注意矛盾的转化。

（2）始终贯彻个体化原则。由于患者年龄、性别、体重、生理状况、环境因素、病情程度、病变范围、病程阶段、肝肾功能、并发症、既往治疗的反应，以及对药物的吸收、代谢、排泄率的不同，治疗方案也应有所不同。如患者肾功能不全时，通过肾脏代谢排泄的药物剂量应及时调整，以避免肾功能的进一步恶化。

（3）树立发展的观点。患者的病情随时变化，现代医学对一些疾病的观点也在变化，甚至一些药物的适应证也在变化，也有一些药物在上市后因发现了严重不良反应而退出市场，药师在这些千变万化的医疗信息中，如何进行选择后树立发展的观点，这对药物治疗的未来和对临床药师的未来和发展，都有着至关重要的地位。只有树立了发展的观念，对各种医疗信息及时了解，才能在临床医学团队中占有一席之地而不被淘汰。



### 1.1.3 临床药物治疗学与其他相关学科的关系

#### 药理学与临床药物治疗学的关系

药理学与临床药物治疗学都是研究药物与人体相互作用的科学，但各有侧重。药理学侧重于药物作用的理论研究；而临床药物治疗学侧重于研究药物的应用问题，着重研究在疾病防治中选择药物和用药方法以及制定药物治疗方案等实际问题。药理学是临床药物治疗学的理论基础，临床药物治疗学是药理学理论在临床的实际应用。

#### 内科学与临床药物治疗学的关系

内科学是研究疾病的临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗原则的一门综合学科。医师既要重视对疾病临床表现（如症状、体征、物理和生化检查的改变、疾病的分类或分型等）的诊断和分析，又要合理选择治疗手段（介入或手术治疗、物理治疗、药物治疗）。因此，对千变万化的疾病和千差万别的个体，如何正确地选择和使用药物，往往力不从心，从而出现许多不合理的用药现象。在发达国家医疗机构的医学团队中，疾病的药物治疗由临床医师和药师共同负责，医师更关注诊断和分析疾病，药师更关注合理用药。我国多数医疗机构没有设置临床药师的岗位，即使在设有临床药师的医院，无论是体制因素还是知识储备，临床药师都还不能做到与医师共同负责对患者的药物治疗，他们还需要进一步学习和发展。

### 1.1.4 临床药物治疗学的发展和未来

#### 循证医学和临床药物治疗学

循证医学（evidence based medicine, EBM）是指有意识地、明确地、审慎地利用现有最好的研究证据制定关于个体患者的诊治方案。EBM 的核心思想是在临床医疗实践中，尽管有些经验可能是正确的，但对患者的诊治决策都应依赖于客观的科学证据，而不是某些个人的主观经验。EBM 为合理药物治疗提供了更加科学的证据，为评价疾病治疗的效果提供了可靠依据，但是其结论来自临床药物治疗学的研究和实践。EBM 是寻求、应用证据的医学，它更强调的是一种医学研究和疾病治疗的唯物思想。循证医学应用到临床药物治疗学中，就是尽可能应用对药物疗效和不良反应评价最佳的证据，制定对患者的用药方案。

#### 药物基因组学与临床药物治疗学

药物基因组学（pharmacogenomics）是根据生物多样性理论，利用基因组学的技术与方法，研究药物作用相关基因，阐述药物作用相关基因的多态性造成的药动学和药效学的变化，从而在理论上指导新药研制中的优化药物设计和临床用药时的药物个体差异预测。药物基因组学可以帮助人们确定不同个体对药物的不同反应，如哪种药物对哪个患者有效，哪种药物对哪个患者无效，哪种药物对哪个患者有害，从而指导临床用药，避免用药的盲目性，减少药物不良反应，提供个体化给药方案。有些药物在使用中出现特异性反应，经诊断明确属于遗传变异，则需避免使用能引起不良反应的同种药物，或调整剂量。如黄种人的慢乙酰化发生率约为 10%~20%，故在应用异烟肼时注意调整剂量或加服维生素 B6，防止多发性神经炎；甲基结合酶缺乏者应用头孢菌素易引起低凝血酶原症。药物基因组学的迅猛发展，必定给未来的临床合理用药带来质的飞跃。

## 1.2 临床药学和临床药师

### 1.2.1 临床药学

临床药学是以患者为对象,研究药物及其剂型与病体相互作用和应用规律的综合性学科,旨在用客观科学的指标来研究具体患者的合理用药。其核心问题是最大限度地发挥药物的临床疗效,确保患者的用药合理与安全。

临床药学的工作是面向患者,以患者利益为中心。其特点在于它的临床实践性,药师在工作中始终和患者在一起,了解患者的生理、病理条件,根据患者复杂多变病情的防治需要,运用药剂学、药理学与药物治疗学等专业知识,密切结合临床患者的状况,针对性地给患者合理选药、正确用药,并监测用药过程,准确判断其疗效与不良反应,从而摸索用药规律,确保患者用药的安全性、有效性和经济性。

国外将临床药学定义为一个与合理用药有关的实践性学科领域。在这个领域里,临床药师提供的服务是有益于优化治疗、促进健康、预防疾病的药学服务。作为一个学科,临床药学的宗旨是致力于改善患者的健康状况与生命质量。

综合国内外的认识,临床药学工作就是药师要利用药学专业知识、技术、方法和药师特有的思维,针对医师、护士、患者在药物治疗各个环节中存在的问题提供具体的药学技术服务与帮助。

### 1.2.2 临床药师

临床药师是走进病房、来到患者床边为患者提供药学服务的药师。在国外,临床药师已有专门的职称系列,而获得临床药师的职称并不容易,要有相应的教育背景与专门的培训,拥有深厚的可以改善患者的健康状况与生命质量的药物治疗知识,拥有确保最佳治疗效果的药物治疗经验与判断能力。

临床药师为患者提供服务的场所是在病区,具有涉及生化、药学、社会行为学与临床医学等相关学科的知识。为了达到理想的治疗目标,临床药师在工作中要综合运用相关专业知识、急救知识、法律法规、伦理学、社会学、经济学等循证治疗原则与指南。因此,临床药师对患者的药物治疗负有直接与间接的(作为顾问或者与其他医务工作者合作)责任。

在医疗系统中,临床药师是药物治疗的专家,可常规提供药物治疗评估服务,并可为患者及医务工作者提供合理用药的建议。临床药师是一个可为安全、有效、适当、经济的药物治疗提供科学的、有效的信息与建议的主要资源。

#### 临床药师的职责

在 2007 年 12 月 26 日卫生部出台的《临床药师制系列文件》中,对临床药师的职责进行了如下阐述:临床药师是临床医疗治疗团队成员之一,应与临床医师一样,坚持通过临床实践发挥药学专业技术人员在药物治疗过程中的作用,在临床用药实践中发现、解决、预防潜在的或实际存在的用药问题,促进药物合理使用。

临床药师的主要工作职责有以下 7 个方面。

- (1) 深入临床科室了解药物应用动态,对药物临床应用提出改进意见。
- (2) 参与查房和会诊,参加危重患者的救治和病案讨论,对药物治疗提出建议。

- (3) 进行治疗药物监测，设计个体化给药方案。
- (4) 指导护士做好药品请领、保管和正确使用工作。
- (5) 协助临床医师做好新药上市后的临床观察，收集、整理、分析、反馈药物的安全信息。
- (6) 提供有关药物咨询服务，宣传合理用药知识。
- (7) 结合临床用药，开展药物评价和药物利用研究。

## 国外临床药师的发展

不同国家临床药师的开展程度不同，发展较好的国家为美国 and 英国。美国的临床药学工作始于 20 世纪 60 年代，到了 70 年代开始评价药师参与临床服务的效果；1990 年提出药学监护的概念，并在 1993 年的国际药学会议上正式得到肯定；1997 年美国临床药学院建立了有药师参与的合作药物治疗管理制度；2001—2003 年，75% 的州立法确认临床药师制，现在已有临床药学专业的专家。以下是国外临床药师发展的关键历程。

### 1. 临床药学专家准则

美国 Veterans Administration 于 1985 年颁布临床药学专家准则。其中教育背景是其主要因素之一。多年来，美国的药学博士（Pharm. D）教育已输送了无数名合格的临床药师。国外的经验说明，临床药学专业的研究生培养是造就临床药师的重要途径。

### 2. 确立药师为新医疗团队中的成员

2004 年在美国新奥尔良举行的第 64 届国际药学联合会（International Pharmaceutical Federation, FIP）上强调了药师在医疗体系中的角色与作用，确立患者与药师为新医疗团队中的核心。

FIP 很早就明确宣布对临床药学工作的支持。为了提高医疗保健的效率，药师应该保持与医务人员之间密切合作，使药师能更多地在药物治疗过程中发挥作用。药师的技能在确保提供可靠的后勤供给以及在治疗过程中给患者提供药物技术服务方面，至关重要。

### 3. 给予药师处方权

在第 64 届 FIP 大会上，专家的报告中提及越来越多国家的卫生当局凭着对药师的信任，授予药师处方权，以便他们能够随访特定的患者，并为慢性病患者的治疗提供再配药服务。因此，药师的作用大大超越了传统的发药的角色。

### 4. 药师开始有医疗文书

在一些国家，所有患者都有一个记录其保健与医疗数据的“个人医疗档案”。药师可以看到该档案的治疗部分，并把用药方面的数据添加进去。

### 5. 药历与临床药师的成长

建立药历是临床药师成长的关键环节之一。不同国家药历的格式有所不同，美国推行的是 SOAP 药历。

S (subjective)：主观性资料，包括患者的主诉、病史、药物过敏史、药品不良反应史和既往用药史等。

O (objective)：客观性资料，包括患者的生命体征、各种临床生化检验结果、影像学检查结果、血液和尿液检测结果、粪便培养结果以及血药浓度检测结果等。

A (assessment)：临床诊断以及对药物治疗过程的分析与评价。

P (plan)：治疗方案，包括选择具体的药品名称、给药剂量、给药途径、给药时间间隔、疗程以及用药指导的相关建议。

从美国药历的建立看,药师着重临床化,只有走到病床边,亲自与患者交流,才能了解患者的真正需求,为患者提供更为有效的服务。

### 1.2.3 药学服务

药学服务(pharmaceutical care, PC)是药师应用药学专业知识向公众(含医务人员、患者及其家属)提供直接的、负责任的、与药物使用有关的服务(包括药物选择、使用的知识和信息),以提高药物治疗的安全性、有效性与经济性,实现改善与提高人类生活质量的理想目标。

药学服务的概念最初是由 Mikeal 在 1975 年提出,1990 年美国的 Hepler CD 和 Strand LM 在《美国医院药学杂志》上对药学服务作了较全面的论述。1993 年,美国医院药师协会对药学服务的统一定义是:“药师的使命是提供药学服务,药学服务是提供直接的、负责的与药物治疗有关的服务,目的是获得改善患者生活质量的确定结果”。这些结果包括治愈疾病,消除或减轻患者的症状,阻止或延缓疾病进程,预防疾病或症状的发生。

药学服务的目的是提高接受药物治疗患者的生活质量,这就要求药师的工作要从以药品为中心转变为以患者为中心、药师不仅要提供安全有效的药物,还应提供安全有效的药物治疗,要在患者用药前、用药过程中和用药后提供全程化的药学服务。为了提供这种负责的药学服务,就要求药师不但要掌握药学的基本知识、熟悉基础医学和临床医学的知识,并且要将这些知识转变成为患者制定个体化要素的治疗方案和对患者合理用药的指导,而临床药物治疗学则是为医学服务的理论和方法。

## 第二章 影响药物作用的常见因素

药物进入人体被吸收后发挥作用是受多种因素影响和制约的，尤其是在临床治疗过程中，影响的因素更为复杂和多变，如患者个体的因素、社会心理因素、药物因素和给药方法等，都可能增强或减弱药物的疗效，甚至还会产生不良反应。因此，了解和掌握这些影响因素，可以更好地进行个体化用药，充分发挥药物的治疗效应，减少不良反应，达到安全、有效地防治疾病的目的。

### 2.1 机体因素

#### 2.1.1 生理因素

##### 年龄

由于儿童和老年人的生理功能与成人有较大差异，因此，国家药典规定年龄在 14 岁以下患儿的用药剂量为儿童剂量，14~60 岁患者用成人剂量，60 岁以上患者用老年人剂量。儿童剂量和老年人剂量应以成人剂量为参考酌情减量。

##### 1. 儿童

儿童的各个器官和组织正处于生长、发育阶段，年龄越小器官和组织的发育越不完全。药物使用不当会造成器官和组织发育障碍，甚至会造成严重损伤，并可能产生后遗症。例如，使用吗啡、哌替啶极易出现呼吸抑制，而对尼可刹米、氨茶碱、麻黄碱等又容易出现中枢兴奋而致惊厥。氨基糖苷类抗生素对第 8 对脑神经的毒性作用极易造成听觉损害。据有关资料报道，国内聋哑患者病因调查结果表明，由此类药物应用不当所致约占 60%。氟喹诺酮类药物因含氟可影响骨骼和牙齿的发育生长，故对婴幼儿应慎重使用。儿童体液占体重比例较大而对水盐代谢的调节能力差。如高热时使用解热药不当引起出汗过多极易造成脱水。此外，儿童还对利尿药特别敏感，易致电解质平衡紊乱。

##### 2. 老年人

老年人的组织器官及其功能随年龄增长而出现生理性衰退，对药物的药效学和药动学产生影响。老年人体液相对减少，脂肪增多，蛋白质合成减少。如丙戊酸钠在老年人血液中游离药物浓度明显高于年轻人，其原因一是白蛋白含量减少，二是白蛋白对药物的亲和力明显降低，三是器官清除能力下降。肝、肾功能随着年龄增长而逐渐衰退，药物代谢和排泄速率相应减慢。因此，老年人使用抗生素时，应根据肝、肾功能状况调整给药剂量。老年人除生理功能逐渐衰退外，多数伴有不同程度的老年性疾病，如心脑血管病、糖尿病、痴呆症、骨代谢疾病、前列腺肥大、胃肠疾病等，对作用于中枢神经系统药物、心血管系统药物等比较敏感。如有心脑血管病的老年人在拔牙时禁用含肾上腺素的局部麻醉（局麻）药。苯丙醇胺易诱发老年人卒中、心肌梗死、肾功

能不全等，说明老年人有心脑血管病、肾病者不宜使用含有这类药物的复方制剂。

## 体重

年龄差异导致体重存在明显差别，即使在同年龄段内体重也会有一定的差别，这种差别可影响药物作用。如果服药者的体形差别不大而体重相差较大时，给予同等剂量药物则体重较轻者血药浓度明显高于重体重者。反之，当体重相近而体形差别明显时，则药物的水溶性和脂溶性在两者的体内分布情况就有差别。因此，比较科学的给药剂量应以体表面积为计算依据，它既考虑了体重因素又考虑了体形因素，如婴幼儿用药一般均采用体表面积来计算。

## 性别

男女性别不同对药物的反应在正常情况下无明显差别，但女性在特殊生理期间，如月经期、妊娠期和哺乳期对药物作用的反应与男性有很大差别。女性在月经期，子宫对泻药、刺激性较强的药物、引起子宫收缩的药物敏感，容易引起月经过多、痛经等反应。在妊娠期使用上述药物还容易引起流产、早产等。此外，有些药物还能通过胎盘进入胎儿体内，对胎儿的生长发育和活动造成影响，严重的可导致畸胎，故妊娠期用药应十分慎重。在分娩前用药应注意药物在母体内的维持时间，一旦胎儿离开母体，则药物无法被母体消除，引起药物在新生儿体内滞留而产生不良反应。在哺乳期的妇女，有些药物可通过乳汁被婴儿摄入体内而引起药物反应。

## 个体差异

有些个体对药物反应非常敏感，所需药量低于常用量，称为高敏性。反之，有些个体需使用高于常用量的药量方能出现药物效应，称为低敏性。

某些过敏体质的人用药后发生过敏反应，又称变态反应。变态反应是机体将药物视为一种外来物所发生的免疫反应。这种反应与药理效应无关，且无法预先知道，仅发生于少数个体。轻度的可引起发热、药疹、局部水肿，严重的可发生剥脱性皮炎（如磺胺药）、过敏性休克（如青霉素）。对于易产生严重过敏反应的药物用药前应做皮肤试验，阳性者禁用，即使阴性者也应小心应用。

还有一类特异体质的人对某些药物发生特异性反应，称为特异质反应。特异质反应是由于这类人的遗传异常所致。如骨骼肌松弛药琥珀胆碱引起的特异质反应是由于先天性缺乏血浆胆碱酯酶所致。

### 2.1.2 心理因素

心理因素主要指患者心理活动变化可对药物治疗效果产生影响。其显著特点是：患者受外界环境、医师和护士的语言、表情、态度、信任程度、技术操作熟练程度、工作经验、暗示性等的影响产生心理活动变化，从而影响药物治疗效果。心理因素对药物治疗效果的影响大约占 35%~40%。心理因素的影响主要发生在慢性病、功能性疾病及较轻的疾病中，在重症和急症治疗中影响程度很小。例如对轻微疼痛采用一般的安慰性措施效果明显，而对剧烈疼痛无效。心理因素的影响往往与患者的心理承受能力有关。对承受能力强的患者影响相对较小，对承受能力弱的患者影响则较大。心理因素还有先入为主的特点。如果一个医师告诉患者某

药物对其的病情治疗效果不理想时，无论其他医师反复说明也不容易被接受，从而影响该药的效果。心理因素的影响不仅发生在人，在动物身上也存在近似的现象。

除了心理活动变化以外，患者对药物效应的反应能力、敏感程度、耐受程度也对药物治疗效果产生一定的影响。如对疼痛敏感者和不敏感者在应用镇痛药后产生的效果就有很大差异。另外，患者与医护人员的医疗合作是否良好对药物疗效也有着重要的影响。

### 2.1.3 病理因素

#### 心脏疾病

心力衰竭时药物在胃肠道的吸收下降、分布容积减少、消除速率减慢。如普鲁卡因胺的达峰时间由正常时的 1h 延长至 5h，生物利用度减少 50%，分布容积减少 25%，血药浓度相对升高。清除率由正常时的 400~600mL/min 降至 50~100mL/min，半衰期  $t_{1/2}$  由 3h 延长至 5~7h。

#### 肝脏疾病

有些药物需在肝脏转化成活性物质发挥疗效。肝功能不全时这种转化作用减弱，致使血药浓度降低，疗效下降。故肝功能障碍时宜选用氢化可的松或泼尼松龙而不选用可的松或泼尼松。

#### 肾脏疾病

卡那霉素主要经肾排泄，正常人半衰期  $t_{1/2}$  为 1.5h，而肾衰患者延长至 25h。若不改变给药剂量或给药间隔，势必会造成药物在体内的蓄积，还会造成第 8 对脑神经的损害，引起听力减退，甚至导致药源性耳聋。

#### 胃肠疾病

胃肠道内的 pH 值改变可对弱酸性和弱碱性药物的吸收带来影响。胃排空时间延长或缩短也可使在小肠吸收的药物延长或缩短吸收时间。腹泻时常使药物吸收减少，而便秘可使药物吸收增加。

#### 营养不良

如血浆蛋白含量下降可使血中游离药物浓度增加，引起药物效应增加。

#### 酸碱平衡失调

主要影响药物在体内的分布。当呼吸性酸中毒时血液 pH 值下降，可使血中苯巴比妥（弱酸性药物）解离度减少，易于进入细胞内液。

### 电解质紊乱

$\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  是细胞内、外液中的主要电解质，当发生电解质紊乱时它们在细胞内、外液的浓度将发生改变，影响药物的效应。如当细胞内缺 $\text{K}^+$ 时，心肌细胞最易对强心苷类药物产生心律失常的不良反应。 $\text{Ca}^{2+}$  在心肌细胞内减少时，使用强心苷类药物加强心肌收缩力的作用降低；若 $\text{Ca}^{2+}$  浓度过高时该类药易致心脏毒性。胰岛素降低血糖时也需要 $\text{K}^+$  协助使血中葡萄糖易于进入细胞内。

### 2.1.4 遗传因素

药物作用的差异有些是由遗传因素引起的。如前述的高敏性、低敏性和特异质反应皆与遗传因素有关。许多药物如安替比林、双香豆素、保泰松、苯妥英、去甲替林、异烟肼、对氨基水杨酸、磺胺、普鲁卡因胺、硝基地西洋、胍屈嗪、甲基硫氧嘧啶、华法林、伯氨喹、阿司匹林、对乙酰氨基酚、咪唑类等其作用均受到遗传因素的影响。

### 2.1.5 时间因素

人体的生理生化活动往往随着不同季节及时间的改变而发生有规律的周期性变化，从而对药物疗效产生影响。很多药物如中枢神经系统药物、心血管系统药物、内分泌系统药物、抗肿瘤药物、抗菌药物、平喘药物等均有昼夜时间节律变化。例如，相同剂量的镇痛药分别于白天和夜间给人用药，其镇痛效果为白天高、夜间低。胃酸的分泌高峰在夜间，某些患胃溃疡的患者易在夜间发病，将  $\text{H}_2$  受体阻断药西咪替丁在夜间用药能有效抑制胃酸分泌，减少发病。根据药物的时间节律变化来调整给药方案具有重要的临床意义。如肾上腺皮质激素分泌高峰出现在清晨，血浆浓度在 08 00 左右最高，而后逐渐下降，直至 00 00 左右达最低。临床上根据这种节律变化将皮质激素药物由原来的每日分次用药改为每日 08 00 一次给药，提高了疗效，大大减轻了不良反应。

### 2.1.6 生活习惯与环境

饮食对药物的影响主要表现在饮食成分、饮食时间和饮食数量。一般来说，药物应在空腹时服用，有些药物因对消化道有刺激，在不影响药物吸收和药效的情况下可以饭后服用，否则应在饭前服用或改变给药途径。食物成分对药物也有影响，如高蛋白饮食可使氨茶碱和安替比林代谢加快；低蛋白饮食可使肝药酶含量降低，导致多数药物代谢速率减慢，还可使血浆蛋白含量降低，血中游离药物浓度升高。吸烟对药物的影响主要是烟叶在燃烧时产生的多种化合物可使肝药酶活性增强，使药物代谢速率加快。经常吸烟者对药物的耐受性明显增强。长期小量饮酒可使肝药酶活性增强，药物代谢速率加快；急性大量饮酒使肝药酶活性饱和或降低，导致其他药物的代谢速率减慢。饮茶主要影响药物的吸收，茶叶中的鞣酸可与药物结合减少其吸收。



## 2.2 药物因素

### 2.2.1 药物理化性质

因药物的溶解性各不相同,故根据临床需要将药物制备成不同的剂型。每种药物都有保存期限,超过期限药物性质可发生改变而失效。如青霉素 G 在干粉状态下有效期为 3 年,而在水溶液中极不稳定,需临用前配制。有些药物需在常温下干燥、密闭、避光保存;个别药物还需要在低温下保存,保存不当易挥发、潮解、氧化或光解。如乙醚易挥发、易燃;维生素 C、硝酸甘油易氧化;肾上腺素、去甲肾上腺素、硝普钠、硝苯地平易见光分解等。

### 2.2.2 药物剂型

每种药物都有其适宜的剂型给药以产生理想的药效。同种药物的不同剂型对药物的疗效亦有不同的影响,如片剂、胶囊、口服液等均可口服给药,但因药物崩解、溶解速率不同,吸收快慢和吸收量就会不同。注射剂中水剂、乳剂、油剂在注射部位释放速率不同,药物起效快慢和维持时间也就不同。不同厂家生产的同种药物制剂由于制剂工艺配方不同,药物的吸收情况和药效情况也有差别。随着生物制剂学的发展,近年来为临床提供了一些新的制剂,如缓释剂、控释剂。这些制剂的特点是能够缓慢持久释放药物,保持血药浓度的基本稳定,从而产生持久药效。透皮贴剂就是其中的一种,如硝酸甘油透皮贴剂、芬太尼透皮贴剂等。

### 2.2.3 给药方法

#### 给药剂量

剂量指用药量。随着剂量的加大,效应逐渐增强,若超出最大治疗剂量时,便会产生药物的不良反应或毒性反应。如镇静催眠药在小剂量时出现镇静效应,随着剂量的增加,可依次出现催眠、麻醉甚至死亡。

#### 给药途径

给药途径不同,药物的吸收和分布也就不同,药物作用效应就会产生差异。个别药物甚至出现药物效应方面的改变,如硫酸镁。

##### 1. 消化道给药

(1) 口服给药。这是最常用的给药方法,药物经胃肠黏膜吸收。其优点为方便、经济,较注射给药相对安全,无感染发生。其缺点是许多药物易受胃肠内容物影响而延缓或减少吸收,有的药物可发生首过消除,使生物利用度降低,有的药物甚至根本不能吸收。另外,口服给药不适合昏迷、呕吐、抽搐等急重症患者及不合作者。

(2) 舌下给药。药物通过口腔舌下黏膜丰富的毛细血管吸收,可避免胃肠道刺激、吸收不全和首过消除,但要求药物溶解快,无异味,用量少。如硝酸甘油片舌下给药缓解心绞痛急性发作。

(3) 直肠给药。将药栓或药液导入直肠内由直肠黏膜血管吸收,可避免胃肠道刺激及首过消除。此法较适宜小儿给药,可以避免小儿服药时的困难及胃肠刺激。目前国内适于小儿直肠给药的药物栓剂很少,限制了其

使用。

## 2. 注射给药

(1) 肌肉注射。药物在注射部位通过肌肉丰富的血管吸收入血，吸收较完全，起效迅速，其中吸收速度为水溶液>混悬液>油溶液。

(2) 皮下注射。药物经注射部位的毛细血管吸收，吸收较快且完全，但对注射容量有限制，且仅适用于水溶性药物，如肾上腺素皮下注射抢救青霉素过敏性休克。

(3) 静脉注射或静脉滴注。因药物直接进入血液循环而迅速起效，适用于急重症患者的治疗。但静脉给药对剂量、配伍禁忌和给药速度有较严格的规定。

(4) 椎管内给药。将药物注入蛛网膜下腔的脑脊液中产生局部作用，如有些外科手术需要做蛛网膜下腔麻醉（腰麻）。也可将某些药物注入脑脊液中产生疗效，如抗菌药物等。

## 3. 呼吸道给药

即吸入给药。某些挥发性或气雾性药物常采用此种给药方法，主要是通过肺泡扩散进入血液而迅速起效。如全身麻醉药用于外科手术，异丙肾上腺素气雾剂治疗支气管哮喘急性发作等，缺点是对呼吸道有刺激性。

## 4. 皮肤黏膜用药

将药物施放于皮肤、黏膜局部发挥局部疗效，如外用擦剂、滴眼剂、滴鼻剂等。有的药物可通过透皮吸收发挥全身疗效，如硝酸甘油贴膜剂贴敷于心前区，药物通过透皮缓慢吸收，从而起到预防心绞痛发作的作用。

## 给药时间

不同的药物给药时间有可能不同。有的药物对胃刺激性强，应于饭后服。催眠药应在临睡前服；胰岛素应在饭前注射；有明显生物节律变化的药物应按其节律用药，如糖皮质激素类药。

## 给药间隔

一般以药物的半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为参考依据。但有些药物例外，如青霉素的  $t_{1/2}$  为 30min，由于该药对人毒性极低，大剂量给药后经过数个  $t_{1/2}$  后血药浓度仍在有效范围以内，加之抗菌药物大多都有抗菌后效应，在此期间细菌尚未恢复活力，因此其给药间隔可适当延长。另外，肝、肾功能不全者可适当调整给药间隔时间。给药间隔时间短易致累积中毒；反之，给药间隔时间延长血药浓度波动加大。

## 疗程

疗程指给药持续时间。对于一般疾病和急重症患者，症状消失后即可停止用药；对于某些慢性病及感染性疾病应按规定的持续时间用药，以避免疾病复发或加重。

## 2.2.4 药物相互作用

药物相互作用是指两种或两种以上药物同时或先后应用所出现的药物效应增强或减弱的现象。

药物在体外发生相互影响称为配伍禁忌。是指将药物混合在一起发生的物理或化学反应，尤其容易发生在几种药物合在一起静脉滴注时。如氨基糖苷类抗生素与  $\beta$  内酰胺类抗生素合用时二者不能放在同一针管或

同一溶液中混合, 因为  $\beta$  内酰胺可使氨基糖苷类失去抗菌活性。红霉素只能在葡萄糖溶液中静脉滴注, 若在生理盐水溶液中易析出结晶和沉淀。

药物在体内发生相互影响称为相互作用。主要表现在药动学和药效学方面。药物相互作用的结果只有两种, 或使原有的效应增强称为协同作用, 或使原有的效应减弱称为拮抗作用。在药动学方面的影响主要发生在吸收、分布、代谢和排泄过程。如服用抗酸药改变胃液 pH 值可减少弱酸性药物吸收。吗啡、阿托品减弱肠蠕动可延长药物在肠道中停留时间而增加吸收。若食物中重金属离子 ( $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Al^{3+}$ 、 $Fe^{2+}$ ) 较多时易与某些药物形成配合物而减少吸收。华法林和保泰松可发生血浆蛋白竞争性结合, 从而使华法林血浆游离浓度增加, 导致抗凝血效应加强。能改变尿液 pH 值的药物可以减少或增加弱酸性或弱碱性药物的重吸收。共同通过肾小管主动分泌排泄的药物联合用药也会发生竞争性抑制, 使药效时间延长。药效学方面的影响主要发生在药物作用部位。如受体激动药和受体拮抗药可在同一受体部位产生竞争性拮抗效应。氢氯噻嗪和螺内酯均为利尿药, 合用后氢氯噻嗪排钾的不良反应可以被螺内酯拮抗, 利尿效应增强。磺胺嘧啶与甲氧苄啶合用后, 通过对细菌叶酸代谢的双重阻断作用, 使抗菌效应增强。

### 2.2.5 长期用药

某些疾病需要长期用药, 机体会相应产生一些反应。主要表现在以下三个方面。

(1) 耐受性: 即连续用药后出现的药物反应性下降。若在很短时间内产生称为急性耐受性, 停药后可以恢复, 如麻黄碱、硝酸甘油、垂体后叶素等。反之, 若在长期用药后产生则称为慢性耐受性, 如抗高血压药、降血糖药、苯巴比妥等。胰岛素既可产生急性耐受性又可产生慢性耐受性。病原体和肿瘤细胞在长期用药后产生的耐受性称为耐药性。

(2) 依赖性: 指长期用药后患者对药物产生主观和客观上需要连续用药的现象。若仅产生精神上的依赖性, 停药后患者只表现为主观上的不适, 没有客观上的体征表现, 称为习惯性, 如镇静催眠药。若患者对药物不但产生精神依赖性, 还有躯体依赖性, 一旦停药后, 患者产生精神和躯体生理功能紊乱的戒断症状, 称为成瘾性, 如吗啡类镇痛药。

(3) 撤药症状: 指长期用药后突然停药出现的症状, 又称停药症状。如长期应用肾上腺皮质激素突然停药不但产生停药症状(肌痛、关节痛、疲乏无力、情绪消沉等), 还可使疾病复发或加重, 称为反跳现象。可采取逐渐减量停药的方法避免发生撤药症状和反跳现象。

## 2.3 患者的依从性和用药指导

依从性(compliance)也称顺从性、顺应性, 是指患者按医师规定进行治疗, 与医嘱一致的行为, 反映了患者对其医疗行为的配合程度, 是药物治疗有效性的基础。患者能遵守医师推荐的治疗方案及服从医药人员对其进行健康指导时, 就认为患者具有依从性; 反之, 称为非依从性。正确的药物治疗方法是治愈疾病的前提, 若患者不服从治疗, 不能按规定用药, 则不能达到预期的目的和效果。所以, 患者的依从性与患者的治疗和康复有着密切的联系, 是保证药物治疗质量的一个重要条件。非依从性的危害是多种多样的, 轻者贻误病情, 不良反应增加, 耐药性增强, 导致治疗失败; 重者将发生严重中毒, 甚而危及生命。另外, 非依从性也可能加重患者及社会的经济负担, 从而使患者产生对医疗行为的不信任。

### 2.3.1 非依从的主要类型

- (1) 不按处方取药。如由于种种原因，患者擅自取舍处方中的药物。
- (2) 不按医嘱用药。如忘记服用；擅自更改药物剂量、用药次数、用药途径、用药时间或用药顺序及疗程等；认为疗效不好而拒服，嫌药物太贵而不服，急于求成而滥用药物等。
- (3) 不当的自行用药。如患者凭经验或直觉用药。
- (4) 重复就诊。如患者先后就诊于不同医疗机构、科室，或同时正在使用其他药物而不告知就诊医师，导致相同或者相似药物重复使用。

### 2.3.2 产生非依从性的主要原因

患者产生非依从性的原因较多，主要与以下因素有关。

#### 医药人员因素

缺少与患者的沟通，对患者缺乏指导或提供的用药指导不清楚。在日常医疗工作中，常因医药人员对患者联系和指导不力而使患者出现非依从。如在用药过程中，医药人员未向患者说明药物的作用、用法用量、不良反应及注意事项，则患者可能因自我感觉疗效不佳而加大剂量，或出现不良反应而停用，也可能发生用药途径错误，如将栓剂口服或片剂当作栓剂用等。此外，医师在开具处方或书写标签时对用法说明不恰当，如“必要时服用”“遵医嘱”“同前”等均会使患者发生理解错误而造成非依从。

#### 患者因素

患者因求治心切而盲目地超剂量用药、病情好转而中断用药、年迈残障或健忘而不能及时准确用药或重复用药、久病成医或相信他人经验而自行下药或停药、对医师缺乏信任而自行更改用药方案、担心药物不良反应或不良反应难以忍受等。同时，患者的心理因素是产生非依从性的一个重要因素。有的患者对药物治疗期望过高，健康保健要求过强，害怕受疾病折磨的痛苦，要求治疗效果快速，因而出现乱投医、乱用药，听信不规范的药品广告宣传误导，不遵医嘱，盲目自购药品服用，均会对治疗产生一定的影响。

#### 疾病因素

有些疾病本身症状不明显，或经过一段时间治疗后症状减轻或消失，患者缺少症状提醒而导致药物漏服。

#### 药物因素

如药片太大，使患者吞咽困难；如药片太小，使一些患者拿、掰困难；如有些药物制剂带有不良气味或颜色，使患者尤其是儿童不易接受等。

### 药物治疗方案因素

复杂的给药方案，如药物种类多、用药次数频繁、用药量各不相同、用药时间严格、疗程过长、用药方式不便等，均可能增加患者的非依从性。

### 社会和经济的影响

由于受社会上某些不良宣传广告的影响，有的患者盲目听从虚假广告的误导，乱投医，擅自乱服偏方、秘方，不但没有治好疾病，反而导致严重不良后果，致使患者对疾病治疗失去信心。有的患者家庭经济条件较差，治疗费用过高，经济上难以承受而中断或放弃治疗，或擅自换用价格低的药品，从而造成疗效较差、不良反应较多，影响治疗效果。

### 其他

一些特殊职业者，如驾驶员、地质勘探人员、井下作业人员、建筑施工人员等，工作和生活的不规律造成了用药的低依从性。当某些患者用药受周围人员或家属不支持的影响较大时，不按医师处方用药的情况就会增加。如儿童服药是否依从，取决于家长。另外，一般来说，门诊患者的非依从性高于住院患者。

## 2.3.3 提高患者依从性的措施

患者产生不依从的原因很多，改善患者的依从性应针对原因改进工作，可从以下几个方面着手。

### 加强对患者的用药指导

向患者提供用药指导有助于患者正确认识药物，以达到正确使用药物、发挥药物应有疗效的目的，尤其是对一些安全范围较窄、过早停用产生严重后果或需要长期使用的治疗慢性疾病的药物。在对患者进行用药指导时，应根据患者的情况，采用其容易接受的方式来提供有关药物的信息；应以患者能理解的方式进行，如使用亲切的语言、保持温和友善的态度、表现出应有的同情心等，从而使患者感到宽慰。用药指导的主要内容包括五个方面。

#### 1. 药物的作用和用途

对患者来说，由于不理解治疗的重要性而倾向于不依从是主要原因。特别是在慢性疾病治疗和预防中，或进行强迫性治疗时，患者更易不遵循医嘱。药师应告诉患者所服药物的名称和作用等，以消除患者的疑虑，使其认识到药物治疗的必要性和重要性。

#### 2. 药物的用法、用量及用药时间

可在患者的药瓶或药盒上注明每日几次及每次的用量，也可以效仿国外药师通过设计外包装、说明书，以及信息活页等多种形式，传递给患者药物的用法、用量等重要信息。对于口服药，应交代最佳服用时间；对于外用药，应注明正确的用法；对于干粉吸入剂、气雾剂、鼻喷剂等，应向患者演示正确的使用、贮存方法等。

#### 3. 药物的不良反应

有些药物在治疗的同时，不良反应也很多，降低了服药的依从性。有研究表明，药师通过清楚说明药物服用方法及药物的不良反应等举措可以改善患者的依从情况。

#### 4. 相互作用

有些患者同时患有多种疾病，联用药物品种多，有些药物联用会产生有益的作用，有些药物联用则会加重病情。

#### 5. 注意事项

说明用药的要求；如何贮藏药品及识别药品是否过期；用药期间的食物禁忌；是否需要复诊及何时复诊；复诊时需要向医师提供什么信息等。

### 与患者建立良好的关系，赢得患者的信任

医务人员要熟悉患者的心理，尊重患者的感受，理解患者。

### 简化治疗方案

治疗方案复杂是造成患者非依从的主要原因之一。因此，治疗方案应尽可能减少药品种类和用药次数，如减少一些非必需的药物，尽可能采用长效制剂或缓释制剂等。另外，药物的用法要简单、用量易掌握，方便患者的使用。

## 第三章 药品不良反应

### 3.1 药品不良反应的基本概念

药品不良反应最早可追溯到 19 世纪中叶的氯仿事件。曾广泛用于麻醉的氯仿被认为与水一样安全，但 1877 年英国医学协会经过多年调查与研究，认为氯仿是一种危险药物，小剂量会产生心脏毒性，大剂量时可抑制呼吸。随着 20 世纪初制药工业的兴起，特别是磺胺类药物及抗生素的先后问世，标志着疾病的药物治疗进入了一个新纪元。药物挽救了无数患者的健康和生命，但同时也不可避免的带来了药品不良反应。20 世纪 60 年代初，导致数千例海豹肢畸形的沙利度胺（thalidomide）事件发生后，震惊了世界各国。自此，药品不良反应开始受到各国政府管理部门和医药界的重视。此后，世界各国纷纷成立了药品不良反应监测中心或委员会，加强了对药品上市前的安全性试验和上市后的不良反应监测。

#### 3.1.1 药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）的定义

世界卫生组织（WHO）对药品不良反应的定义是：药品不良反应是指在预防、诊断、治疗疾病或者调节生理功能的过程中，人接受正常剂量的药物时出现的任何有伤害的和与用药目的无关的反应。这个定义排除了药物过量、药物滥用和治疗错误。2011 年 7 月 1 日起施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品不良反应的定义是：合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。例如，采用抗菌药物治疗时，抗菌药物引起的患者皮疹、腹泻等反应以及抗肿瘤药物治疗时引起的患者脱发、骨髓抑制等皆属于药品不良反应。

#### 3.1.2 药品不良反应的危害性

药品不良反应的危害很大。从 20 世纪初至今，在全世界范围内引起很多患者死亡或重大伤残事件的药品不良反应达数十起之多。随着制药工业的飞速发展，临床应用的治疗药物品种越来越多，药品不良反应越来越常见和严重。据报道，20 世纪 70 年代美国住院患者中 28% 发生药品不良反应；据 20 世纪 90 年代末美国 150 家医院 39 项研究报告估计，美国每年有 200 多万患者由于药品不良反应导致病情恶化，其中 10.6 万人死亡。WHO 有报告指出，临床用药实践中药品不良反应发生率高达 5%~20%，在住院患者中为 10%~15%。我国每年约 250 万住院患者与药品不良反应有关，每年因药品不良反应消耗的费用超过 15 亿元。近年来，我国陆续报道的严重药品不良反应事件有酮康唑导致肝坏死、左旋咪唑导致间质性肺炎、龙胆泻肝丸导致肾功能损害等。

3.1.3 药品不良反应的分类

按病因学分类

根据病因学，WHO 将药品不良反应分为 A、B、C 三种类型。

1. A 型不良反应

A 型不良反应又称剂量相关性不良反应，是由药物本身或其代谢物所致，是药物固有药理作用的增强和持续所导致。具有明显的剂量依赖性和可预见性，且与药物常规的药理作用密切相关，发生率高而致死率相对较低。例如，镇静催眠药引起的中枢抑制不良反应随剂量增加而加重。本类型不良反应发生的频率和强度与用药者的年龄、性别、机体的生理和病理状态都有很大关系。临床表现为副作用、毒性作用、首剂效应、后遗效应、继发效应等。

2. B 型不良反应

B 型不良反应又称剂量不相关不良反应，是由于药物性质的变化或者用药者的特异体质引起。反应的性质通常与药物的常规药理作用无关，反应的强度与用药剂量无关（对不同的个体来说，本类不良反应的发生以及严重程度与剂量无关；对于同一个敏感个体来说，药物的量与反应的强度相关），难以预见，发生率较低而致死率相对较高。这类不良反应由患者的敏感性增高所引起，表现为药物反应发生质的改变，可能是遗传药理学变异引起的，大多数具有遗传药理学基础的反应一般在患者接触药物后才能发现，因而难以在首次用药时预防这类不良反应发生。例如，先天性缺乏血浆假性胆碱酯酶的患者，在应用琥珀胆碱时易出现严重骨骼肌松弛、呼吸抑制。临床表现为变态反应和特异质反应等。

3. C 型不良反应

C 型不良反应发生机制尚不十分明确，大多是发生在长期用药之后，潜伏期长，且没有明确的时间联系，难以预测。例如，长期服用避孕药导致的乳腺癌、血管栓塞；孕期服用乙烯雌酚会导致子代女婴甚至是第三代女婴发生阴道腺癌。本类型的不良反应主要包括致畸、致癌、致突变。三型药品不良反应的区别如表3-1所示。

表 3-1: 三型药品不良反应的区别

项目	A 型	B 型	C 型
计量	有关	无关	正常
潜伏期	短	不定	长
重现性	能	能	不能
遗传性	无关	显著	可能
体质	无关	有关	可能有关
家族性	无关	显著	可能有关
种族性 (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



### 按严重程度分类

根据发生的严重程度，药品不良反应分为轻度、中度、重度三级。

#### 1. 轻度药品不良反应

轻度药品不良反应是指患者可忍受，不影响治疗进程，对患者康复无影响。对于轻度药品不良反应患者，不需特别处理，但应注意观察。

#### 2. 中度药品不良反应

中度药品不良反应是指患者难以忍受，需要撤药或作特殊处理，对患者康复有直接影响。对于中度药品不良反应患者，应立即撤销引起不良反应的药品，并针对其临床表现和类型进行特殊治疗。

#### 3. 重度药品不良反应

重度药品不良反应是指危及患者生命，致残或致死。对于重度药品不良反应患者，需立即停药并紧急处理。

### 3.1.4 药品不良反应的临床表现形式

#### 副作用 (side effect)

副作用是指在治疗量时出现的与治疗目的无关且机体感觉不适的药理反应。如局部麻醉药物引起的头昏、低血压等。随着治疗目的的不同，副作用也可转化为治疗作用。如阿托品具有抑制腺体分泌、解除平滑肌痉挛、加快心率等作用，在全身麻醉时利用它抑制腺体分泌的作用，其松弛平滑肌引起腹胀或尿潴留是副作用；在利用其解痉作用时，口干和心悸成为副作用。副作用是在治疗剂量下发生的，是药物本身固有的作用，一般较轻微并可以预料，所以可采取预防措施来避免或减轻。

#### 毒性反应 (toxic reaction)

毒性反应是指在剂量过大或药物在体内蓄积过多时发生的危害性反应，一般比较严重，但是可以预知并应该避免。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能，慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能；致癌 (carcinogenesis)、致畸 (teratogenesis)、致突变 (mutagenesis) 反应，即通常所指的“三致作用”，也属于慢性毒性范畴。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限度的，过量用药是十分危险的。

#### 后遗效应 (residual effect)

后遗效应是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如，服用巴比妥类催眠药后，次晨出现乏力、困倦现象；长期应用肾上腺皮质激素，停药后肾上腺皮质功能低下，数月内难以恢复。

#### 停药反应 (withdrawal reaction)

停药反应也称撤药反应，是指突然停药后原有疾病加剧，主要表现是症状反跳。例如，长期服用可乐定降血压，停药次日血压将激烈回升；癫痫患者长期服用苯妥英钠，突然停用时，诱发更严重的癫痫发作。

### 继发反应 (secondary reaction)

继发反应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; 阿司匹林诱发雷耶氏综合征等。

### 首剂效应 (first-dose response)

某些药物在开始作用时, 由于机体对药物的作用尚未适应而引起较强的反应。若一开始即按常规剂量易导致过度作用。例如, 哌唑嗪按常用治疗量开始用药, 易致血压骤降, 故对于这些药物应从小剂量开始, 逐渐加量至常用量。

### 变态反应 (allergic reaction)

变态反应是一类免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后, 经过接触 10d 左右的敏感化过程而发生的反应, 也称为过敏反应 (hypersensitive reaction)。药物变态反应可波及全身各组织和器官, 可分为全身性反应和皮肤反应两大类。

药物变态反应分为四型: I 型反应为速发反应, 常见药物有青霉素、胰岛素等; II 型反应为细胞毒性反应, 常见药物有青霉素、甲芬那酸等; III 型反应为免疫复合物型反应, 常见药物如磺胺、巴比妥; IV 型反应为迟发型反应, 常见药物如磺胺、四环素等。

### 特异质反应 (idiosyncrasy)

特异质反应是指少数患者由于遗传因素对某些药物的反应性发生了改变。反应性质也可能与常人不同, 但与药物固有药理作用基本一致, 反应严重程度与剂量成比例, 药理性拮抗药救治可能有效。例如, 乙酰化酶缺乏患者服用肼苯达嗪时容易引起红斑狼疮样反应; 红细胞内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的患者, 体内还原型谷胱甘肽不足, 服用某些药物如伯氨喹后, 容易发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症。

### 药物依赖性 (drug dependence)

连续使用某些作用于中枢神经系统的药物后, 用药者为追求快感而要求定期连续地使用该药, 为精神依赖性。一旦停药会产生严重的戒断症状, 这种反应又称为生理依赖性。

## 3.1.5 药品不良反应因果关系评定

药品不良反应的发生与否与所用药物有关, 怎样评价两者之间的相关性, 这是确定某些药品不良反应的重要一环。

药品不良反应报告因果关系等级评价准则

- (1) 开始用药的时间和不良反应出现的时间有无合理的先后关系。
- (2) 所怀疑的不良反应是否符合该药品已知不良反应的类型。
- (3) 停药或减量后，反应是否减轻或消失。
- (4) 再次接触可疑药品是否再次出现同样的反应。
- (5) 所怀疑的不良反应是否可用并用药的作用、患者的临床状态或其他疗法的影响来解释。

药品不良反应报告因果关系的判定

将因果关系的确定程度分为肯定、很可能、可能、可能无关和肯定无关 5 级标准，可参照表3-2进行判断。

表 3-2: 药品不良反应判断标准表					
标准	肯定	很可能	可能	可能无关	肯定无关
合理的时间顺序	是	是	是	是	否
属已知药物的反应类型	是	是	是	否	否
停药可以改善	是	是	是或否	是或否	否
再次给药可重复出现	是	为患者健康不宜重复给药			否
以已知疾病可以解释	否	否	是或否	是或否	是

3.1.6 中药不良反应

“是药三分毒”，即使是服用中药，同样有可能产生药品不良反应。在汉代以前曾有记载，在 400 种中药中有毒者占 60 多种。《神农本草经》将中药分成上、中、下三品，“下品多毒，不可久服”，如大戟、莞花、甘遂、乌头、狼毒等，后来的实践证明，当时认为“无毒”、多服和久服不伤人的“上品”也发生了中毒死亡病例，如人参等。而“中品”中的百合、麻黄等也被实践证明是有一定毒性的药物，不可滥用。

3.2 药品不良反应监测方法与报告系统

3.2.1 药品不良反应监测方法

鉴于药品不良反应的严重性，许多发达国家从 20 世纪 60 年代开始，先后开展了药品不良反应的监测工作。我国卫生部于 1988 年在北京、上海两地进行了药品不良反应监测工作的试点，并在全国范围内逐步扩大。我国于 1989 年组建了国家药品不良反应监测中心。1998 年加入 WHO 国际药品监测合作中心。2001 年将药品不良反应报告制度纳入修订的《中华人民共和国药品管理法》中，且已在 31 个省级及 1 个军队系统建立药品不良反应监测中心，并逐渐完善了分支机构，还于 2003 年 9 月开始发布药品不良反应信息通报，

2004 年实施《药品不良反应报告和监测管理办法》。目前，常用的药品不良反应监测方法有自愿呈报系统、集中监测系统、病例对照研究、队列研究、记录联结和记录应用等。

### 自愿呈报系统 (spontaneous reporting system)

自愿呈报系统是一种自愿而有组织的报告系统，国家或地区设有专门的药品不良反应登记处，成立有关药品不良反应的专门委员会或监测中心，委员会或监测中心通过监测报告单位把大量分散的不良反应病例收集起来，经加工、整理、因果关系评定后储存，并将不良反应信息及时反馈给监测报告单位以保障用药安全。目前，世界卫生组织国际药物监测合作中心的成员国大多采用这种方法。

自愿呈报系统的优点是监测覆盖面大、监测范围广、时间长、简单易行。药品上市后自然地加入被监测行列，且没有时间限制。药品不良反应能够得到早期警告。由于报告者及时得到反馈信息，可以调整治疗计划，合理用药。缺点是存在资料偏差和漏报现象。

### 集中监测系统

集中监测系统即在一定时间、一定范围内详细记录药品不良反应的发生情况。根据研究目的分为病源性和药源性监测。病源性监测是以患者为线索，了解患者用药及药品不良反应情况。药源性监测是以药品为线索，对某一种或几种药品的不良反应进行监测。

集中监测系统通过对资料的收集和整理，对药品不良反应的全貌有所了解，如药品不良反应出现的缓急和轻重程度，不良反应出现的部位和持续时间，是否因不良反应而停药，是否延长住院期限，各种药品引起的不良反应发生率及转归等。

### 病例-对照研究 (case control studies)

病例-对照研究是对比有某病的患者组与未患病的对照组的研究，其目的是为了找出两组对先前药物暴露的差异。即在人群中患有拟研究的疾病——患者组（病例组）与未有患那种疾病的人群（对照组）相比较，研究前者拥有假说因素是否更高。在药品不良反应监测中，拟研究的疾病为怀疑药品引起的不良反应，假说因素则是可疑药品。可疑药品在病例组的暴露率与对照组比较，如果两者在统计学上有意义，说明它们的相关性成立。Herbst 等发现母亲孕期服用己烯雌酚与女儿阴道腺癌的关系，就是采用病例-对照法研究的。

### 队列研究 (cohort studies)

队列研究是将样本分为两个组进行观察，一组为暴露于某一药品的患者，另一组为不暴露于该药品的患者，验证两组间结果的差异，即不良事件的发生率或疗效。一般分为前瞻性队列研究、回顾性队列研究和双向性队列研究。前瞻性队列研究在药品不良反应监察中较常用。前瞻性调查是从现在时点起，对固定人群的观察。优点主要有 可收集到所有的资料； 患者的随访可持续进行； 可以估计相对和绝对危险度； 假设可产生，亦可得到检验。缺点主要有 资料可能偏性； 容易漏查； 假若药品不良反应发生率低，为了得到经得起统计学检验的病例数，就得扩大对象人群或延长观察时间，但有时不易做到； 费用较高。英国西咪替丁的上市后监测就是采用队列研究进行的。

### 记录联结 (record linkage)

记录联结是指通过独特方式把各种信息联结起来, 可能会发现与药品有关的事件。通过分析提示药品与疾病间和其他异常行为之间的关系, 从而发现某些药品的不良反应。如通过研究发现安定类药与交通事故之间存在相关性, 证实安定类药有嗜睡、精力不集中的不良反应, 因此建议驾驶员、机器操作者慎用。阿司匹林与脑出血间也存在统计学关系。记录联结是一种较好地监测药品不良反应的方法, 计算机的广泛应用将大大有利于记录联结的实施。

### 记录应用

是指在一定范围内通过记录使用研究药品的每例患者的所有相关资料, 以提供没有偏性的抽样人群, 从而了解药品不良反应在不同人群的发生情况, 计算药品不良反应发生率, 寻找药品不良反应的易发因素。根据研究的内容不同, 记录应用规模可大可小。

## 3.2.2 药品不良反应的报告系统

各国情况不同, 监测系统各不相同。我国药品不良反应监测报告工作由国家食品药品监督管理局主管, 监测报告系统由国家药品不良反应监测中心和专家咨询委员会、省市级中心监测报告单位组成。

### 药品不良反应报告要求

2011 年 7 月 1 日起施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》明确指出: 药品生产、经营企业和医疗机构应当主动收集药品不良反应, 获知或者发现药品不良反应后应当详细记录、分析和处理, 填写《药品不良反应/事件报告表》并报告。

### 药品不良反应报告范围

- (1) 新药监测期内的国产药品应当报告该药品的所有不良反应; 其他国产药品, 报告新的和严重的不良反应。
- (2) 进口药品自首次获准进口之日起 5 年内, 报告该进口药品的所有不良反应; 满 5 年的, 报告新的和严重的不良反应。
- (3) 药品生产、经营企业和医疗机构发现或者获知新的、严重的药品不良反应应当在 15d 内报告, 其中死亡病例须立即报告; 其他药品不良反应应当在 30d 内报告。有随访信息的, 应当及时报告。

### 严重药品不良反应的定义

严重药品不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应: 导致死亡; 危及生命; 致癌、致畸、致出生缺陷; 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤; 导致住院或者住院时间延长; 导致其他重要医学事件, 如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

### 新的药品不良反应定义

新的药品不良反应是指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述，但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的，按照新的药品不良反应处理。对上市 5 年以上的药品，对已知的比较轻微的不良反不要求报告，如三环类抗抑郁药引起的口干、阿片类药物所致便秘，地高辛引起的恶心等。

## 3.3 药品不良反应的防治

对医师和药师来说，药物治疗所带来的不良反应是个几乎天天面临的课题。药物治疗在取得疗效的同时也伴随着药品不良反应的风险。因此，只有充分认识药品不良反应产生的各种影响因素，才能合理有效地防止药品不良反应。理想的药物治疗是以最小的药品不良反应风险取得最佳的药物治疗效果。

### 3.3.1 引起药品不良反应的常见因素

临床应用的药品种类繁多，用药途径不同，体质又因人而异，因此药品不良反应发生的原因也是复杂的。引起药品不良反应的常见因素主要有三大类，即药物因素、机体因素和其他因素。

#### 药物因素

##### 1. 药物作用的性质

药物在体内的作用具有选择性，当一种药物对机体的组织和器官有多种作用时，若其中一项为治疗作用，其他作用就成为不良反应。如麻黄碱兼有平喘和兴奋中枢作用，当用于防治支气管哮喘时，兴奋中枢神经引起的失眠便为不良反应。这类不良反应常常是难以避免的。

##### 2. 药物剂量与剂型

用药的剂量过大，或者连续用药时间过长发生不良反应的可能性大。同一药物剂型不同，由于制造工艺和用药方法的不同，可以改变药物的生物利用度，影响药物的吸收与血中药物的浓度，如不注意掌握，即会引起不良反应。

##### 3. 药物杂质

由于技术原因，药物在生产过程中常残留微量中间产物或杂质，这些物质虽有限量，但也可引起不良反应。青霉素引起的过敏性休克就是由于发酵生产过程中，由极少量青霉素降解产生的青霉烯酸和酸性环境中部分青霉素分解产生的青霉噻唑酸所引起。另外，由于药物在储存过程中有效成分分解生成的某些物质也会对机体产生不良反应。例如，四环素在温暖条件下保存可以发生降解，生成棕色黏性物质 4-差向脱水四环素，该降解产物可以引起肾脏近曲小管弥漫性损害，称为范科尼综合征。

##### 4. 药物添加剂

药物生产过程中加入的溶剂、赋形剂、稳定剂、增溶剂、着色剂等也可引起各种不良反应。例如 20 世纪 60 年代，澳大利亚某制药公司将苯妥英钠的赋形剂碳酸钙改为乳糖，结果导致癫痫患者用药后出现共济失调、精神障碍和复视等神经系统症状。其原因是碳酸钙能与苯妥英钠形成可溶性复盐减少苯妥英钠的吸收，乳糖则

不与苯妥英钠发生相互作用, 因而使苯妥英钠吸收率增加 20%~30%, 服药后产生不良反应。苯妥英钠注射液静脉注射后, 出现的低血压与其溶剂丙二醇有一定关联。防腐剂对羟基苯甲酸酯则可以引起荨麻疹。

## 机体因素

### 1. 生理因素

(1) 特殊人群。少年、儿童对药物反应与成年人不同, 药品不良反应发生率较成年人高。小儿特别是新生儿和婴幼儿各系统器官功能不健全, 肝脏对药物的解毒作用与肾脏对药物的排泄能力低下, 肝酶系统发育尚未完善, 因而易发生药品不良反应。例如, 新生儿应用氯霉素后易出现灰婴综合征, 这是由于新生儿肝酶发育不完善, 葡萄糖醛酸的结合力差, 以及肾脏排泄能力降低致使氯霉素在体内蓄积而引起循环衰竭。又如四环素和新形成的骨整合, 产生四环素-钙正磷酸盐络合物, 在新生儿可引起骨生长抑制及幼儿牙齿变色和畸形, 但对成人则无影响。老年人不良反应发生率随年龄增加而升高, 50~60 岁药品不良反应发生率为 14.4%, 61~70 岁为 15.7%, 71~80 岁为 18.3%, 81 岁以上为 24%。老年人不良反应发生率高与多种因素有关。老年人肝肾功能减退, 药物的代谢和排泄能力降低; 此外, 老年人组织器官功能改变, 靶器官对某些药物敏感性增高。这些因素均能促进药品不良反应的发生。例如, 地西洋在青年人体内的平均半衰期为 40h, 在老年人体内则可延长至 80h。

(2) 性别。一般而言, 药品不良反应的发生率女性高于男性。例如, 保泰松引起的粒细胞减少及氯霉素引起的再生障碍性贫血, 女性的发生率分别比男性高 3 倍和 2 倍。女性也较男性容易发生药物性红斑狼疮。由于男女生理功能不同, 妇女在月经期和妊娠期对泻药及其他刺激性强烈的药物敏感, 有引起月经过多、流产及早产的危害。女性在妊娠期间应用某些药物还有导致胎儿发育异常的不良反应。

### 2. 遗传因素

(1) 个体差异。不同个体对同一剂量的相同药物有不同反应, 这种生物学差异普遍存在。例如, 水杨酸钠在男性患者中引起不良反应的剂量可相差 10 倍, 75% 的患者在服用水杨酸总量为 6.5~13.0g 时出现不良反应, 少数患者在总量为 3.25g 时出现不良反应, 个别患者在总量达 30.0g 左右时才出现反应。遗传基因的多态性是导致不同个体之间药品不良反应发生差异的重要原因。例如, 编码药物代谢酶、药物转运体、药物受体或离子通道的基因发生突变, 导致由这些基因编码的蛋白功能改变, 进而影响药物的代谢或药物的效应。乙酰化是许多药物, 如磺胺类、异烟肼等在体内灭活的重要代谢途径, 乙酰化的速度也受遗传基因的控制而表现为快型和慢型两种。慢型乙酰化者可能因体内缺乏乙酰化酶, 因此, 消除药物的速度比其他人慢。例如, 慢型乙酰化者长期服用异烟肼, 约有 23% 的患者患多发性外周神经炎; 而对快型乙酰化者, 其发生率只有 3% 左右。

(2) 种族。如果人群的种族不同, 发生的药品不良反应也有所不同。日本人和因纽特人群中有不少人是快型乙酰化者, 使用异烟肼易产生肝功能损害; 而英国人和犹太人群中慢型乙酰化者达 60%~70%, 这些人使用异烟肼易产生周围神经炎。在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 缺乏者中, 非洲黑人主要缺乏 G-6-PD-A, 在服用伯氨喹、磺胺等药物出现溶血性贫血时, 红细胞的损害不太严重; 而高加索人主要缺乏 G-6-PD-B, 使用上述药物时, 红细胞的损害就比较严重。

(3) 特异质反应和变态反应。少数患者的特异性遗传素质使机体产生特异质反应, 这种反应是有害的, 甚至是致命的, 但只在极少数患者中出现。例如, 某些患者体内缺乏 G-6-PD, 患者的红细胞易受氧化性药物 (如伯氨喹、氨苯砜、阿霉素等) 的损害, 最终导致溶血性贫血。卡马西平引起的特异质反应主要表现为肝脏损害、恶血质、多器官超敏反应, 主要由卡马西平代谢产物作为半抗原或全抗原刺激机体而发生的非正常免疫反

应，有时也称过敏反应。药物引起的变态反应占全部药品不良反应的 6%~10%，其发生与剂量无关，而与患者的特异体质和免疫机制有关。

(4) 病理因素。疾病可以造成机体器官功能改变，继而影响药物在体内的药效学和药动学改变，诱发药品不良反应。例如，对于便秘患者来说，口服药物在消化道内停留时间长，吸收量多，易发生不良反应。慢性肝病患者由于蛋白合成作用减弱，血浆蛋白含量减少，使血中游离药物浓度升高，易引起不良反应。肝硬化患者服用地西洋，其  $t_{1/2}$  可达 105h（一般患者  $t_{1/2}$  为 46h），从而易致不良反应。肾病患者因肾功能减退，使许多药物的排泄受到影响，导致药物蓄积而诱发不良反应。如对于多黏菌素，患者的肾功能正常时，其神经系统的不良反应发生率约为 7%，而肾功能不良时可达 80%。因此，肝肾病患者不宜使用与一般患者相同的剂量和用药间隔时间，否则就易发生不良反应。支气管哮喘患者因气道的高反应性，使用普萘洛尔可导致哮喘发作，但普萘洛尔并不明显增加正常人的气道阻力。

(5) 营养状态。饮食的不平衡亦可影响药物的作用。如异烟肼引起的神经损伤，当处于维生素 B6 缺乏状态时则较正常情况更严重；对缺乏烟酸饲养的动物，当用硫喷妥钠麻醉时，作用增强。

## 其他因素

### 1. 给药方法

注射药物配伍使用是临床上最常用的给药方法之一。在实际应用、操作过程中，由于药物配伍不当、溶媒选择不合理等原因，使药物发生沉淀、浑浊、结晶、变色等理化反应，不仅可使药效降低，还可对人体造成损害。万古霉素与美洛西林配伍连续静脉滴注，两药可以相互反应，在输液管中生成白色浑浊乳状液，两者连续使用时存在配伍禁忌。氯化钾用于低血钾者，只宜口服或缓慢静脉滴注给药，若静脉推注可导致心搏骤停，应绝对避免。

给药途径不同关系到药物的吸收、分布，也影响药物发挥作用的快慢、强弱及持续时间。例如静脉给药直接进入血液循环，立即发生效应，较易发生不良反应；口服刺激性药物可引起恶心、呕吐等。

### 2. 联合用药

当多种药物不适当联合应用后，不良反应的发生率亦随之增高。据报告：5 种药物合用，其不良反应的发生率为 4.2%，6~10 种为 7.4%，11~15 种为 24.2%，16~20 种为 40%，21 种以上达 45%。联合用药增加不良反应发生概率的原因是多方面的，其中最常见的原因是药物在体内的相互作用影响了药物在体内的代谢过程，造成血药浓度显著升高，导致不良反应的发生。例如，苯妥英、华法林在体内主要经细胞色素 P450 酶（CYP450）2C9 代谢，氟尿嘧啶可以抑制 CYP450 2C9，当氟尿嘧啶与苯妥英或华法林合用时，可以使后两种药物代谢减少，血药浓度增高，易诱发不良反应。有些药物长期使用后能加速肝药酶的合成并增强其活性，使机体对另一些药物的代谢加速。在临床上酶诱导作用常可使药物稳态血药浓度降低，为了达到和维持疗效，必须加大剂量。一旦停用诱导剂，原来的血药浓度即升高，从而产生不良反应。



### 3.3.2 药品不良反应的预防

#### 新药上市前严格审查

为了确保药物的安全有效，新药上市前必须进行严格、全面的审查。新药的临床试验必须遵循临床前试验和临床试验的指导原则，完成试验后应提供完整的试验研究报告和相关的临床试验观察资料。新药评审专家本着实事求是的原则对每个申报的资料进行全面、翔实、严格的审查，以确保新药的安全性。

#### 新药上市后的监测

由于临床前研究和临床试验存在一定的局限性，故为了确保药物的安全性和有效性，必须进行新药上市后的监测。

#### 询问用药史

用药前应仔细询问患者是否有药物过敏史或家族药品不良反应史。

#### 合理用药

医师不合理使用药物也可能造成药品不良反应的发生。因此，提高医师合理用药的水平，同样能够避免不必要的药品不良反应的发生。

### 3.3.3 药品不良反应的处理

一旦发生不良反应，医护人员必须迅速采取有效措施，积极进行治疗。

(1) 及时停药，及时救治。在药物治疗过程中，若怀疑出现的病症是由于药物所引起而又不能确定为哪种药物时，如果治疗允许，最可靠的方法是首先停用可疑药物甚至全部药物，这样处理不仅可及时终止致病药物对机体的继续损害，而且有助于药品不良反应的识别。若治疗不允许中断，对于 A 型药品不良反应往往可通过减量，或者换用一种选择性更高的同类药物；对于 B 型药品不良反应则必须更换药物。

(2) 加强药物排泄，延缓药物吸收。如口服给药，可经洗胃（1 1000~1 5000 高锰酸钾溶液、稀过氧化氢溶液、浓茶或淡盐水反复洗胃）、催吐等方法加强药物的排泄；有些药物在胃内尚未被吸收而又不能洗胃排空时，可给予解毒剂，常用的解毒剂为活性炭，在必要及有条件时进行人工透析，以排除体内滞留的药物。

(3) 利用药物的相互作用来降低药理活性，减轻不良反应的发生。如阿托品对抗毛果芸香碱的毒性反应，纳洛酮解救吗啡中毒等。

(4) 药物过敏的救治。当发生药物过敏时，可应用抗组胺药、皮质激素、皮肤局部治疗药或抗感染药物进行及时治疗。



## 第二部分

### 各论

