



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



iCourse · 教材

全国高等学校医学规划教材

(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学·法医等专业用)

临床药理学

第3版

主编 王怀良

高等教育出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



iCourse · 教材

全国高等学校医学规划教材

(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学·法医等专业用)

临床药理学

Linchuang Yaolixue

第3版

主 编 王怀良

副主编 魏敏杰 杨世杰 胡长平

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 韵	中国医科大学	张才丽	天津医科大学
王永利	河北医科大学	张志清	河北医科大学
王怀良	中国医科大学	张明升	山西医科大学
王寒明	辽宁医学院	张岫美	山东大学
曲卫敏	复旦大学	张德昌	北京协和医学院
刘克辛	大连医科大学	陈 立	吉林大学
刘艳霞	天津医科大学	胡长平	中南大学
杜智敏	哈尔滨医科大学	姚继红	大连医科大学
李 涛	齐齐哈尔医学院	袁秉祥	西安交通大学
李学军	北京大学	聂 红	暨南大学
李晓辉	第三军医大学	菅凌燕	中国医科大学
李海涛	南京中医药大学	谢和辉	第二军医大学
李琳琳	新疆医科大学	魏敏杰	中国医科大学
杨世杰	吉林大学		

高等教育出版社·北京

内容简介

本教材是普通高等教育“十一五”国家级规划教材的修订版。全书分为总论和各论两大部分。总论主要介绍临床药理学基本知识、基本理论。各论按系统介绍主要疾病的药物治疗学,每章包括疾病研究进展简介、相关治疗药物分类、常用的防治药物以及该章所列疾病的临床合理用药等内容。本教材侧重于指导临床合理用药,避免与基础药理学内容重复,采用纸质教材配数字课程的形式出版,数字课程中包含各章教学PPT和简答题,方便教师教学和学生自主学习。

本教材适合临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学、法医等专业本科生、研究生使用,能够满足全国各医药院校对教学时数和教学内容方面的要求,同时也可作为临床医师、药师日常工作的参考书和继续教育教材。

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学 / 王怀良主编. --3版. --北京:高等教育出版社, 2015.7

供临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学、法医等专业用

ISBN 978-7-04-042532-1

I. ①临… II. ①王… III. ①临床药学-药理学-高等学校-教材 IV. ①R969

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第100863号

策划编辑 瞿德竑 责任编辑 瞿德竑 封面设计 张志 责任印制 尤静

出版发行	高等教育出版社	网 址	http://www.hep.edu.cn
社 址	北京市西城区德外大街4号		http://www.hep.com.cn
邮政编码	100120	网上订购	http://www.landraco.com
印 刷	北京市昌平百善印刷厂		http://www.landraco.com.cn
开 本	787mm×1092mm 1/16	版 次	2004年8月第1版
印 张	23		2015年7月第3版
字 数	700千字	印 次	2015年7月第1次印刷
购书热线	010-58581118	定 价	48.60元
咨询电话	400-810-0598		

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物 料 号 42532-00

数字课程 (基础版)

临床药理学

(第3版)

主编 王怀良

登录方法:

1. 访问<http://abook.hep.com.cn/42532>, 点击页面右侧的“注册”。已注册的用户直接输入用户名和密码, 点击“进入课程”。
2. 点击页面右上方“充值”, 正确输入教材封底的明码和密码, 进行课程充值。
3. 已充值的数字课程会显示在“我的课程”列表中, 选择本课程并点击“进入课程”即可进行学习。

自充值之日起一年内为本数字课程的有效期
使用本数字课程如有任何问题
请发邮件至: medicine@pub.hep.cn



 普通高等教育“十一五”国家级规划教材

临床药理学 (第3版)

主编 王怀良

用户名

密码

验证码

进入课程

注册

内容介绍

纸质教材

版权信息

联系方式

临床药理学 (第3版) 数字课程与纸质教材配套使用, 是纸质教材的拓展和补充。数字课程内容与纸质教材对应, 各章均有教学PPT、简答题, 以方便广大教师教学和学生学。

系列教材



药理学教程 (第6版)
曹永孝 臧伟进

高等教育出版社

<http://abook.hep.com.cn/42532>

为加强教材建设,确保高质量教材进课堂,根据教育部普通高等教育国家级教材规划要求和国内外近年来的进展,对本教材进行了修订。

社会的发展和现代科学技术的进步为医学和药学提供了广阔的发展空间。医学与药学的迅速发展,也对临床医师和药师实施合理的药物治疗提出了更高的要求。世界卫生组织(WHO)早在1985年提出合理用药(rational drug therapy)的概念,即“Rational use of drugs requires that patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community”。该描述可以概括为临床用药须符合安全、有效、经济、规范的基本原则。但目前不合理用药已成为世界范围普遍存在的问题。据报道,在发达国家不合理用药比率可达45%以上,在发展中国家这个比率可超过60%,甚至更高。因此,合理用药是一个亟待解决的问题。

作为医学与药学之间的桥梁,临床药理学正是适应医学、药学需要而发展起来的,是近年来迅速发展的学科。该学科的发展对促进临床合理用药、提高药物治疗水平、促进新药研究与开发、提高药品管理水平具有重要作用。临床药理学的教学目标是为学生构建临床药理学和药物治疗学的基本知识结构,从而为临床合理用药、提高药物治疗水平奠定基础。本教材正是围绕上述教学目标而编写和修订的。

“十二五”期间,教育部启动了国家精品开放课程建设项目,中国医科大学“药理学”原国家精品课程在2012年成功转型升级,获得国家级精品资源共享课立项,并于2013年在爱课程网(www.icourses.cn)上线。“iCourse·教材”为项目成果之一,由中国医科大学王怀良教授主编的《临床药理学》有幸列入其中,采用“纸质教材+数字课程”的出版形式,数字课程包含各章教学PPT和简答题,对纸质教材内容加以巩固、补充和拓展,这种方式为学生自主学习和教师创新教学方法提供了很好的支撑。

本教材立足于我国临床药理学教学的实际情况,结合国内外相关领域的进展,注重教材的思想性、科学性、先进性、启发性和适用性,体现基本理论、基本知识和基本技能,以适应高等医药院校的教学需要。

本教材在内容上,系统而简明地介绍了临床药理学的基本理论和应用问题,内容新颖,反映了现代临床药理学的进展。总论部分包括临床合理用药和新药临床研究的基本问题,介绍了临床药理学的研究内容、学科任务、临床药代动力学与治疗药物监测、新药临床研究、肝肾功能障碍患者的合理用药、遗传药理学、药物经济学与药品分类管理、药物不良反应与药源性疾病、药物滥用与药物依赖性、药物相互作用,以及老年、儿童和妇产科临床用药等。各论按疾病系统介绍临床药理学和药物治疗学的主要内容。教材注重培养学生法律法规意识和伦理道德规范。

本教材适用于高等学校临床医学、药学专业本科生使用,也可作为参考书供医学、药学、法医等专业人员和研究生使用。本教材内容涵盖了执业医师和执业药师资格准入标准,因此也适于继续教育之用。

中国医科大学和高等教育出版社的领导对本教材的编写给予了大力支持。参加本教材编写的各位教授精诚合作,严肃认真,一丝不苟。限于我们的学识和水平,难免存在不足之处,恳请各位同道、同学、临床药师和其他读者批评指正。

编者
2015 年 2 月

说明:本教材中采用的药物制剂与用法仅供临床用药参考,应用时应遵循医嘱,或参照药品包装说明书使用。

中英文对照索引



郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其为人将承担相应的民事责任和行政责任；构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人进行严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话 (010) 58581897 58582371 58581879

反盗版举报传真 (010) 82086060

反盗版举报邮箱 dd@hep.com.cn

通信地址 北京市西城区德外大街4号 高等教育出版社法务部

邮政编码 100120

短信防伪说明

本图书采用出版物短信防伪系统，用户购书后刮开封底防伪密码涂层，将16位防伪密码发送短信至106695881280，免费查询所购图书真伪。

反盗版短信举报

编辑短信“JB, 图书名称, 出版社, 购买地点”发送至10669588128

短信防伪客服电话

(010) 58582300

目录 CONTENTS

第一章 绪论.....	1	第三章 临床药物效应动力学	20
第一节 临床药理学的发展概况.....	1	第一节 药理作用与临床疗效	20
第二节 临床药理学的研究内容与 学科任务.....	2	第二节 药物作用机制	21
一、临床药理学的研究内容.....	2	一、受体学说与临床用药	21
二、临床药理学的学科任务.....	2	二、影响内源性活性物质	23
第三节 药物治疗学.....	4	三、影响转运过程	24
一、药物治疗学的内容.....	4	四、影响酶活性	24
二、药物治疗原则.....	4	五、其他	25
三、药物治疗的法律法规依据.....	5	第三节 影响药物作用的因素	25
第四节 临床药理学与药物治疗学的 学习方法.....	5	一、机体方面的因素	25
第二章 临床药物代谢动力学.....	6	二、药物方面的因素	27
第一节 药物体内过程及其影响因素.....	6	三、其他因素	28
一、吸收.....	6	第四章 治疗药物监测	30
二、分布.....	8	第一节 治疗药物监测的原理和基础	30
三、代谢.....	9	一、血药浓度对药效发挥的重要性	30
四、排泄	10	二、血药浓度与药效的相关模式	31
第二节 药动学基本原理及其参数的 计算	11	三、影响血药浓度的因素	32
一、药动学基本原理	11	第二节 治疗药物监测的指征	32
二、药动学参数及其基本计算方法	13	一、治疗指数低、毒性大、安全范围 较窄的药物	32
第三节 药动学的临床应用	15	二、体内消除按非线性药动学进行的 药物	32
一、给药方案设计	15	三、患有肝、肾、心脏等疾病	32
二、群体药动学	17	四、治疗作用与毒性反应难以区分	32
第四节 疾病对药动学的影响	18	五、合并用药	32
一、肝疾病对药动学的影响	18	六、需要长期用药的患者	32
二、肾疾病对药动学的影响	18	七、血药浓度个体差异大,具有遗传 差异的药物	33
三、充血性心力衰竭对药动学的影响	19	八、其他	33

第三节 治疗药物监测的临床意义	33	二、中药不良反应产生的原因	58
一、指导临床合理用药	33	三、常用中药不良反应临床表现	58
二、给药个体化	34	四、中药不良反应的防治	59
三、药物过量中毒的诊断	34	第七章 药物滥用与药物依赖性	60
四、确定合理的给药间隔时间	34	第一节 药物滥用	60
五、药物遗传学监测	34	一、药物滥用概念	60
六、判断患者的用药依从性	35	二、药物滥用的危害	60
七、医疗差错、医疗纠纷的法律依据	35	第二节 药物依赖性	61
第四节 治疗药物监测的临床应用	35	一、药物依赖性定义与分类	61
一、利用药动学原理设计给药方案	35	二、常见的依赖性药物	62
二、利用血药浓度调整给药方案	35	三、药物依赖性的治疗	64
三、疾病状态下调整给药方案	37	第三节 药物滥用的管制	65
第五节 治疗药物监测常用方法	37	一、国际药物滥用的管制	65
第五章 遗传药理学与药物基因组学	39	二、我国药物滥用的管制	66
第一节 概述	39	第八章 药物相互作用	67
一、遗传药理学和药物基因组学基本		第一节 药物相互作用概述	67
概念	39	一、药物相互作用的类型	67
二、遗传因素与药物反应	39	二、药物相互作用引起的严重	
三、遗传药理学的发展与应用	40	不良反应	68
第二节 基因多态性	40	三、不良药物相互作用的预防	70
一、药物代谢酶的基因多态性	41	第二节 药物相互作用的机制	70
二、药物转运体的基因多态性	43	一、药动学方面的相互作用	70
三、药物受体的基因多态性	44	二、药效学方面的相互作用	74
四、其他因素的遗传变异	44	三、药物体外相互作用	75
第三节 遗传药理学与临床用药	45	第九章 特殊人群临床用药	77
一、心血管疾病的遗传药理学	45	第一节 新生儿与婴幼儿临床用药	77
二、抗精神失常药物的遗传药理学	47	一、新生儿与婴幼儿药动学特点	77
三、肿瘤化疗的遗传药理学	47	二、新生儿与婴幼儿药效学特点	78
第六章 药物不良反应与药源性疾病	50	三、新生儿与婴幼儿用药原则与	
第一节 药物的不良反应	50	注意事项	79
一、药物不良反应的类型	50	第二节 儿童临床用药	80
二、药物不良反应的发生机制	52	一、儿童药动学特点	80
三、药物不良反应的监测	52	二、儿童药效学特点	81
四、药物不良反应信息资源	54	三、儿童临床用药原则与注意事项	81
第二节 药源性疾病	54	第三节 老年人临床用药	83
一、常见的药源性疾病	54	一、老年人药动学特点	83
二、药物不良反应和药源性疾病的		二、老年人药效学特点	84
诊断和处理	56	三、老年人临床用药原则与	
第三节 关于中药的不良反应问题	57	注意事项	85
一、中药引起的不良反应	58	第四节 妊娠期和哺乳期妇女用药	86

一、妊娠期临床用药	86	四、研究者职责	106
二、哺乳期临床用药	90	五、申办者职责	107
第十章 时辰药理学	92	六、监察员职责	107
第一节 概述	92	七、记录与报告	108
第二节 时辰对药动学的影响	92	八、数据管理与统计分析	108
一、时辰对药物吸收的影响	92	九、试验用药品管理	108
二、时辰对药物分布的影响	93	十、质量保证	109
三、时辰对药物代谢的影响	93	十一、多中心试验	109
四、时辰对药物排泄的影响	93	第二节 药品临床试验	109
第三节 时辰对药效学的影响	93	一、I 期临床试验	109
第四节 时辰药理学的临床应用	94	二、II 期临床试验	110
一、糖皮质激素类药物	94	三、III 期临床试验	110
二、抗高血压药	94	四、IV 期临床试验	111
三、降血糖药	94	五、生物等效性试验	111
四、抗肿瘤药	95	第三节 药品临床试验基本原则与研究	
五、强心苷类药物	95	方法	111
六、平喘药	95	一、临床试验设计基本原则	111
七、抗溃疡病药	95	二、临床试验研究方法	112
八、他汀类降脂药	95	第四节 药品临床试验申请与注册	113
九、钙剂和铁剂	95	一、药品与新药的定义	113
十、解热镇痛药	95	二、药品注册分类	113
十一、其他类药物	95	三、新药申报与注册	114
第十一章 药物经济学与药品分类管理	97	附录 健康志愿者药代动力学研究	115
第一节 药物经济学	97	第十三章 神经系统疾病临床用药	117
一、药物经济学的起源及定义	97	第一节 帕金森病的临床用药	117
二、药物经济学的研究对象及研究		一、概述	117
内容	98	二、药物治疗原则	118
三、与药物经济学相关的概念	98	三、临床常用药物	118
四、药物经济学的研究方法	99	第二节 癫痫的临床用药	120
五、药物经济学研究在医疗体系中的		一、概述	121
应用	100	二、药物治疗原则	121
第二节 药品分类管理	101	三、临床常用药物	122
一、药品分类管理制度简介	101	第三节 老年痴呆的临床用药	126
二、处方药和非处方药	102	一、概述	126
三、实行药品分类管理的意义	103	二、药物治疗原则	126
第十二章 药品临床试验与注册管理	104	三、临床常用药物	127
第一节 药物临床试验质量管理规范	104	第四节 常见疼痛的临床用药	128
一、临床试验前的准备与必要条件	104	一、概述	129
二、受试者的权益保障	105	二、药物治疗原则	130
三、试验方案	106	三、临床常用药物	130

第五节 偏头痛的临床用药	134	五、抗心绞痛药物的联合应用	192
一、概述	134	第五节 心律失常的临床用药	192
二、药物治疗原则	135	一、概述	193
三、临床常用药物	136	二、药物治疗原则	193
第十四章 精神疾病临床用药	140	三、常用治疗药物	194
第一节 精神分裂症的临床用药	140	第六节 动脉粥样硬化的临床用药	200
一、概述	140	一、概述	200
二、药物治疗原则	140	二、常用治疗药物	201
三、临床常用的抗精神分裂症药	142	第七节 休克的临床用药	205
第二节 睡眠障碍的临床用药	145	一、概述	205
一、概述	145	二、药物治疗原则	206
二、药物治疗原则	145	三、临床常用药物	207
三、常用催眠药物	145	第十六章 血栓性疾病临床用药	212
第三节 心境障碍与神经症的临床用药	149	第一节 概述	212
一、常用抗抑郁药	149	第二节 血栓性疾病药物治疗原则	212
二、常用抗焦虑药	155	第三节 抗凝血药	213
第十五章 心脑血管疾病临床用药	159	一、肝素类	213
第一节 急性脑血管疾病的临床用药	159	二、口服抗凝血药	214
一、概述	159	三、抗凝血酶类	215
二、短暂性脑缺血发作的药物治疗	159	第四节 抗血小板药	216
三、脑血栓形成和脑栓塞急性期的药物治疗	160	一、影响花生四烯酸代谢的药物	217
四、防治缺血性脑水肿药	163	二、TXA ₂ 受体阻断药和TXA ₂ 合成酶抑制药	217
五、出血性脑血管病急性期的治疗药	164	三、前列腺素类	218
六、脑保护药	164	四、环核苷酸磷酸二酯酶抑制药	219
第二节 心力衰竭的临床用药	165	五、作用于血小板膜受体的药物	219
一、概述	165	第五节 纤维蛋白溶解药	220
二、药物治疗原则	167	一、第一代纤维蛋白溶解药	220
三、常用治疗药物	167	二、第二代纤维蛋白溶解药	220
第三节 高血压的临床用药	173	三、第三代纤维蛋白溶解药	221
一、概述	173	第六节 蛇毒酶类与蚓激酶	221
二、药物治疗原则	174	一、蛇毒酶类	221
三、抗高血压药物分类	175	二、蚓激酶	222
四、常用治疗药物	175	第七节 血容量扩充药	222
第四节 缺血性心脏病的临床用药	182	一、扩容高分子化合物	222
一、概述	183	二、血红蛋白代用品	223
二、药物治疗原则	184	第十七章 内分泌系统疾病临床用药	224
三、临床常用药物	185	第一节 糖尿病的临床用药	224
四、其他药物	190	一、概述	224
		二、糖尿病药物治疗原则	225

三、常用治疗药物·····	227	六、铂类配合物及其他作用于 DNA 的 药物·····	267
第二节 甲状腺疾病的临床用药·····	235	七、生物反应调节剂·····	268
一、概述·····	235	第二十一章 抗菌药物临床应用 ·····	271
二、甲状腺功能亢进症药物 治疗原则·····	235	第一节 概述·····	271
三、甲状腺功能亢进症常用药物·····	236	第二节 抗菌药物临床应用基本原则·····	272
四、甲状腺功能减退症的药物治疗·····	237	一、抗菌药物治疗性应用的 基本原则·····	272
第十八章 呼吸系统疾病临床用药 ·····	239	二、抗菌药物预防性应用的 基本原则·····	272
第一节 支气管哮喘临床用药·····	239	三、肾功能减退患者抗菌药物的 应用·····	273
一、支气管扩张药·····	239	四、肝功能减退患者抗菌药物的 应用·····	273
二、抗炎性哮喘药·····	241	五、特殊群体抗菌药物的应用·····	273
第二节 慢性阻塞性肺疾病临床用药·····	242	第三节 常用抗菌药物临床应用·····	274
一、镇咳药·····	243	一、 β -内酰胺类抗生素·····	274
二、祛痰药·····	244	二、氨基糖苷类抗生素·····	280
第十九章 消化系统疾病临床用药 ·····	245	三、大环内酯类抗生素·····	281
第一节 消化性溃疡临床用药·····	245	四、四环素类抗生素·····	283
一、抗酸药·····	246	五、氯霉素类·····	284
二、抑制胃酸分泌药·····	246	六、林可霉素类抗生素·····	284
三、增强胃黏膜屏障作用药·····	249	七、糖肽类抗生素·····	285
四、抗幽门螺杆菌药·····	250	八、喹诺酮类·····	286
第二节 非病毒性肝病临床用药·····	251	九、磺胺类·····	288
一、酒精性肝炎的药物治疗·····	251	十、噁唑酮类·····	288
二、自身免疫性肝炎的药物治疗·····	251	十一、抗真菌药·····	289
三、肝硬化的药物治疗·····	252	第二十二章 抗病毒药物临床应用 ·····	295
第三节 炎症性肠病临床用药·····	253	第一节 概述·····	295
一、溃疡性结肠炎的药物治疗·····	253	一、病毒感染和抗病毒药物的 一般状况·····	295
二、Crohn 病的药物治疗·····	253	二、抗病毒药物的主要作用靶点及其 作用机制·····	295
第二十章 恶性肿瘤临床用药 ·····	255	第二节 抗病毒药物及其临床应用·····	297
第一节 概述·····	255	一、治疗呼吸系统病毒感染的 抗病毒药·····	297
一、恶性肿瘤的致病因素·····	255	二、治疗病毒性肝炎的抗病毒药·····	298
二、恶性肿瘤的发病机制·····	255	三、治疗疱疹病毒和巨细胞病毒感染的 抗病毒药·····	299
三、恶性肿瘤的分类·····	256	四、抗人类免疫缺陷病毒药物·····	299
四、抗肿瘤药物的发展和分类·····	256		
第二节 恶性肿瘤药物治疗原则·····	256		
第三节 常用抗肿瘤药物·····	257		
一、烷化剂·····	257		
二、抗代谢药·····	259		
三、抗肿瘤抗生素·····	262		
四、抗肿瘤植物药·····	264		
五、激素类·····	265		

第二十三章 抗变态反应药与免疫调节药·····	304	一、治疗常见细菌性尿路感染的	
第一节 免疫调节药·····	304	抗菌药物·····	321
一、概述·····	304	二、抗泌尿系统结核药·····	324
二、免疫抑制药·····	304	三、抗尿路衣(支)原体感染药·····	325
三、免疫增强药·····	307	四、其他抗尿路感染药·····	325
第二节 变态反应临床用药·····	307	第三节 尿道解痉剂、尿道止痛剂和	
一、概述·····	308	膀胱保护剂·····	325
二、药物治疗原则·····	308	一、尿道解痉剂·\·····	325
三、常用治疗药物·····	309	二、尿道止痛剂·····	326
第三节 风湿性疾病与类风湿关节炎		三、膀胱保护剂·····	326
临床用药·····	312	第四节 前列腺增生和勃起功能障碍	
一、风湿性疾病临床用药·····	312	临床用药·····	326
二、类风湿关节炎临床用药·····	314	一、治疗前列腺增生临床用药·····	326
第四节 系统性红斑狼疮临床用药·····	316	二、勃起功能障碍的治疗药物·····	329
一、概述·····	316	第五节 其他泌尿系统疾病治疗药物·····	330
二、药物治疗原则·····	317	一、尿崩症临床用药·····	330
三、常用治疗药物·····	317	二、尿路结石的治疗药物·····	331
第五节 器官移植临床用药·····	318	第二十五章 糖皮质激素类药物	
一、概述·····	318	临床应用·····	332
二、药物治疗原则·····	319	第一节 糖皮质激素临床应用原则·····	332
三、常用治疗药物·····	319	第二节 常用糖皮质激素类药物·····	333
第二十四章 泌尿系统疾病临床用药·····	321	附录 国家基本药物目录·····	338
第一节 概述·····	321	主要参考文献·····	353
第二节 泌尿道感染治疗用药·····	321	中英文对照索引 ㊟	

第一章

绪论

● 重点内容提要 ●

临床药理学是以人体为对象,研究药物与机体相互作用规律的学科。临床药理学与基础药理学的区别在于其研究对象是人,而不是实验动物。临床药理学的基础是基础药理学和临床医学,其研究范围涉及临床用药科学研究的各个领域,包括临床药效学、临床药动学、新药临床试验、临床疗效评价、不良反应监测、药物相互作用以及病原体对药物的耐药性等方面。

药物治疗是临床治疗的重要组成部分,临床药理学为药物治疗学提供理论基础。从新药研究的角度看,临床药理学是新药研究的最后阶段,对新药的临床疗效、体内过程及安全性等做出评价,为制定给药方案、药物生产、管理以及指导临床合理用药提供科学依据等。

临床药理学(clinical pharmacology)研究药物与人体相互作用规律,是为临床合理用药奠定基础的学科。它与基础医学、临床医学和药学联系密切,具有广泛学科交叉的特点。其范围涉及临床用药的各个领域,包括临床药效学、临床药动学、药物代谢、新药临床药理研究与评价、药物不良反应、药物相互作用、药物遗传学与基因组学、药物经济学、药理学研究伦理学、药物信息学、治疗药物监测等诸多方面。临床药理学的主要任务包括:指导临床合理用药、提高药物治疗水平;通过临床药理学研究,对新药的有效性与安全性做出科学评价;进行治疗药物监测,为制定和调整药物治疗方案提供依据。

第一节 临床药理学的发展概况

临床药理学的概念最早于20世纪30年代由美国Cornell大学Harry Gold提出。他指出医学界需要一个研究群体,该群体成员不仅要接受实验药理学的理论与实践训练而且还应具备临床医学知识。20世纪50年代起,美国、日本及欧洲国家先后建立了临床药理机构并开设了临床药理学课程。现代科学技术进步推动了医药工业的发展,提高了新药研制水平和开发速度。

20世纪60年代,先后发生了欧洲的沙利度胺

灾难(thalidomide disaster)和日本的亚急性脊髓视神经病(subacute myelo-optico-neuropathy, SMON)。这两起事件使人们认识到重视新药安全性研究的重要性。1964年《赫尔辛基宣言》问世,1968年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定了《药物临床评价原则》,1975年又进一步提出《人用药物评价的指导原则》。一些国家药品管理部门先后将新药临床药理研究列入新药审评的重要内容。美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)规定,新药上市申请需报送临床药理研究结果,并对药物临床评价制定一系列指导原则。英国、瑞典、日本等国家也都有类似的新药临床药理评价要求。一些国家药政管理部门和新药研制单位开始重视临床药理学研究,培训临床药理学专业人员,加强对药品安全性的研究和监督,从而加速了临床药理学的发展。

我国临床药理学研究始于20世纪60年代,80年代以后迅速发展。目前,全国各医学院校内已较普遍地建立了临床药理组织机构,开设临床药理课程。为适应新药审评与市场药物再评价的需要,促进临床药理学科的发展,卫生部自1983年以来在全国研究力量较强、人员素质较高、设备条件有基础的研究机构中先后建立三批卫生部临床药理基地,承担各类新药的临床药理研究。国家食品药品监督管理局

管理总局建立之后,逐步修订与补充了卫生部药政局制定的法规和技术指导原则。临床药理基地的建立,汇集了药理学、临床医学、药学、生物统计学等相关学科专业人员共同参与临床药理学研究,在我国新药研究与开发、药品评价、教学、医疗、技术咨询与服务以及开展学术交流中发挥着重要的作用。

科学技术发展为临床药理学研究提供了丰富的理论基础和先进的研究手段。临床药理学适应药政部门加强药品管理和新药研究开发部门的需要,以及临床医生提高药物治疗水平的需要,得到迅速发展。

第二节 临床药理学的内容与学科任务

一、临床药理学的内容

临床药理学以人体为研究对象,其内容包括安全性、临床药动学和临床药效学研究。

(一) 安全性研究

安全性研究是临床药理学研究的重要任务之一。通过安全性研究充分认识药物不良反应,寻找避免或减少不良反应的途径和方法,保障临床药物治疗的有效性与安全性。在新药研究中,I期临床试验的主要目的是在健康受试者中观察药物不良反应及机体对药物的耐受性;其他各期临床试验均将安全性研究作为重要内容之一。对于药物临床试验中出现的不良事件,应仔细分析与用药的关系,排除非药物因素对结果判断的影响。药物所引起的常见不良反应,比较容易发现。而罕见不良反应,在一般的临床试验中很难观察到,在上市后药物不良反应监测中,才可能被发现。潜伏期很长的不良反应,如药物引起子代生长发育异常,往往难以从复杂的影响因素中确定药物所致的不良反应。为做好药物安全性研究,临床医生应在日常医疗活动中注意药物不良反应的发生,并按规定及时上报,还应经常浏览相关文献,了解各种药物不良反应的信息,树立安全用药意识,提高识别药物不良反应的能力。

(二) 临床药动学研究

现代仪器分析技术和计算机技术为临床药动学研究奠定了基础。临床药动学根据血药浓度测定结果,分析药物体内过程的规律,预测用药后体内浓度及疗效,从而,指导制订或调整药物治疗方案。药动学研究的临床应用主要有以下方面:① I期临床试

验中,测定健康受试者药动学参数;②新药的生物利用度及生物等效性(bioequivalence, BE)研究,生物等效性系指两种不同制剂具有相同的生物利用度;③治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),对于毒性大、血浆药物浓度个体差异大、疗效与血浆药物浓度依赖程度高等情况,通过监测血浆药物浓度并结合临床药效观察,指导临床制订或调整用药方案;④研究疾病状态以及药物相互作用对药物体内过程的影响等。

(三) 临床药效学研究

临床药效学研究与临床前药效学两者关系十分密切,但存在明显差异。这些差异主要包括:①药物的作用存在着明显的种属差异,以动物为实验对象的研究结果与药物在人体的作用往往有很大区别;②影响情感、行为等方面的药物对实验动物的效应与人的效应存在明显区别;③药物对人体的作用相当复杂,许多因素诸如疾病、生理状态、性别、年龄、药物相互作用、心理行为、社会、环境等均会对药物的作用发生影响;④药物的人体试验存在着试验技术、法律法规以及伦理道德等方面的法规规范,应严格遵守(见第十二章)。

二、临床药理学的学科任务

临床药理学的主要学科任务包括:为临床合理用药提供依据,并为新药的临床研究与评价奠定基础。

(一) 为临床合理用药提供依据

过度用药,滥用抗菌类药物等不合理用药现象在世界范围普遍存在。有报道在主要发达国家不合理用药发生率可达40%,在发展中国家甚至超过60%。因此,临床合理用药已经成为国内外瞩目的问题。世界卫生组织(WHO)早在1985年提出合理用药(rational drug therapy)的如下概念。

“The term rational drug use to medical therapeutic view accepted at the WHO conference of 1985 in Nairobi: rational use of drugs requires that patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community.”

对于世界卫生组织关于合理用药的描述,可以概括为临床用药须符合安全、有效、经济、规范的基本原则。

临床药理学对医学与药学的发展均有重要意

义,各国教育部门与医药院校都很重视临床药理的教学与培训(teaching and training programs)工作。学生通过接受系统教育,掌握临床药理学理论与研究方法。临床药理学课程内容包括总论与各论两部分。总论包括临床药效学、临床药动学、治疗药物监测、新药临床药理研究与评价、药理学伦理学、药物相互作用、药物遗传学与基因组学、药物经济学、药物信息学等内容。各论包括各系统主要疾病的临床药理学和药物治疗学的基本内容。

基础药理学主要研究药物的基本作用和作用机制。与基础药理学不同,临床药理学紧密联系临床实际用药问题,为实现安全、有效、经济、规范的临床合理用药提供坚实的专业知识结构和理论基础。因此,临床药理学就是指导医学生和临床医师掌握合理用药的原则,实现合理用药的学科。我国临床药理学课程已成为医学生的必修课,并逐渐建立和完善硕士和博士的培养体系。

临床医生在临床医疗、科研与教学中都迫切需要临床药理学知识,需要临床药理培训,进行知识更新。通过培训临床医生、从事相关领域的医学或药学研究人员,使他们掌握临床药理学的基本理论和研究方法,提高临床医生的药物治疗水平和新药临床试验研究水平。

(二) 新药的临床研究与评价

新药临床药理研究与评价(new drug research and evaluation)包括新药各期临床试验,以及根据临床试验结果对新药的安全性和有效性进行评价。新药临床药理评价是新药评价的最后阶段,是新药研制单位向国家食品药品监督管理局药品审评中心进行注册申请和技术审评必须呈报的内容之一。各国对新药临床药理评价与新药审批均有具体要求与规定。我国新药审批办法规定新药的临床试验必须经过国家食品药品监督管理局批准,并在已确定的临床药理研究基地中进行,新药的临床研究必须遵循赫尔辛基宣言原则,必须符合我国临床试验管理规范的要求等。

(三) 市场药物再评价

市场药物再评价(revaluation of marketing drugs)是对已批准上市的药物在社会人群中的不良反应、疗效、用药方案、稳定性及费用等方面是否符合安全、有效、经济合理的用药原则做出科学评价,为药品管理部门(国家食品药品监督管理局药品评价中心)的相关决策提供科学依据,并为药品研制与使用部门提供信息,指导和规范临床合理用药。

市场药物再评价工作主要有两种情况:其一是根据上市药物已存在的问题,如疗效欠佳或毒性较大,设计临床研究方案进行临床对比研究;其二是进行药物流行病学调查研究,对再评价品种的安全性或有效性进行评价,通常包括前瞻性对比研究与回顾性对比研究。根据调研结果进行评价,然后确定药物是否继续应用或淘汰。市场药物的再评价也为国家药品管理部门对药物进行分类管理,例如遴选国家基本药物、处方药及非处方药物等提供依据。

在我国,由国家食品药品监督管理局药品评价中心负责全国新药试产期的临床试验(Ⅳ期)、市场药物再评价等工作。

(四) 治疗药物监测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring)是在药物代谢动力学、药效动力学原理的指导下,应用现代化检测、分析技术,测定病人血液中或其他体液中药物浓度,根据血药浓度与药效的相关模式,阐明血药浓度与药效的关系,从而通过指导临床合理用药、拟定合理的给药方案、诊断药物过量中毒、判断病人的用药依从性等达到提高疗效、避免或减少不良反应的目的。

对某些治疗范围较窄的药物应该进行血药浓度测定,从而获得最佳治疗剂量范围,以制订“个体化”给药方案。常见的需要进行血药浓度监测的药物日益增多,例如,抗癫痫药(苯二氮草类、巴比妥类、苯妥英钠和丙戊酸钠等)、强心苷类(如地高辛、洋地黄毒苷)等。

(五) 药物不良反应监察

药物不良反应所造成的药源性疾病是一个严重问题。药物不良反应监察(adverse drug reaction surveillance)是保障临床安全用药的重要措施。各国医药管理部门都非常重视药物不良反应监察,以便早期发现问题,及时采取措施,保护人民用药安全,减少国家经济损失。由于药物品种繁多,应用广泛,因对药物进行不良反应监察是一项难度较大的系统工程,需要强有力的组织领导、严密计划、科学设计以及群体协作精神。从事这项研究工作的主要研究人员应有较好的药理学、临床药理学、临床医学、统计学及流行病学的理论基础和工作经验。对参加人员应进行技术培训,统一标准,预先明确监察目标,制定不良反应的判断标准和科学的观察记录方法。国家食品药品监督管理局设立的药品不良反应监测中心负责此项工作,隶属于世界卫生组织的药物不良反应国际监察系统,对各国不良反应监