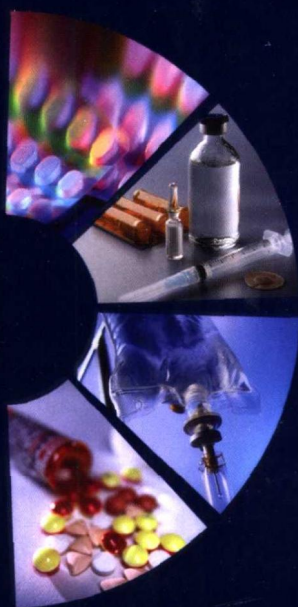


LINCHUANG YAOLIXUE

临床药理学

■ 主编 戴德哉



中国医药科技出版社

临 床 药 理 学

主 编 戴德哉

副主编 于 锋

编 者 戴德哉 于 锋

王友群 A Savage

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075 号

内 容 提 要

《临床药理学》阐述临床合理用药及其相关理论。总论:临床试验,血药浓度与药效的相关性,血药浓度与药效之间的动力学关系,及按一次血药浓度测定预测临床药效,肾病、肝病明的药代动力学,极端年龄状态下药动学及药效学的特点,遗传对药物代谢的影响,临床药理学中受体及药效学评价。各论:详细论述各种重要疾病的临床用药及进展,反映当代药物临床药效的新理论。附录中“英国的临床药学”,由英国药师 A Savage 撰写,介绍英国医院中临床药学的概况。

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学/戴德哉主编. —北京:中国医药科技出版社,2002. 1

ISBN 7-5067-2555-X

I. 临… II. 戴… III. 药理学 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 093460 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

开本 787×1092 mm $1/16$ 印张 23 $3/4$

字数 536 千字 印数 1—4000

2002 年 6 月第 1 版 2002 年 6 月第 1 次印刷

定价:36.00 元

本社图书如存在印装质量问题,请与本社联系调换(电话:62244206)

前 言

临床药理学的形成与发展,已近 50 年。药物的设计、研究及开发是为了治疗人类的疾病。临床药理学是研究药物的治疗作用,合理用药,减少毒副反应、注意药物相互作用,提高疗效的科学。

中国药科大学自 1981 年开设临床药理课程,经过对讲义的多次修订、补充、更新及重写,最终形成了这本《临床药理学》。

本书概括了临床药理学的主要内容。总论部分主要介绍理论性概念。如临床试验,血浆药物浓度的临床意义,着重讨论了血浆药物浓度上升过程与药效关系的 3 种动力学模式,对制备缓释、控释制剂提供一种探索与分析的思路。亦讨论了血药浓度下降过程与药效消减的关系。各论部分着重介绍临床常见疾病的药物治疗,有关药物作用机制以及用药实施概况。本书力求反映当今药物治疗疾病的新概念、新理论及合理选用药物方法,亦探讨了新型治疗药物的发展方向。

在我国,临床药学的研究和应用越来越受到关注和重视,我诚挚地希望本书对从事临床药学的人员有所裨益,在临床药学工作实践中为医院医护人员提供药物的有关信息,更好地解除患者病痛。

本书是中国药科大学多年临床药理学教学实践的产物。共 50 余万字。本书的编写得到校、院领导的重视和大力支持。

最后完成书稿的过程中,林生、胡旭华、温燕华、黄凤华、张怡、何毅、朱益、娄旭等同志给予了热情的帮助,深表感谢。

本书在文字及内容上,虽经反复推敲,仍可能存在诸多问题及不足,诚望读者指正。

戴德哉
2000.8.26

目录

总 论

第 1 章	概论及临床试验	(3)
第 2 章	血浆药物浓度及监测的临床意义	(12)
第 3 章	临床药物动力学基础	(28)
第 4 章	药物处置及转化	(39)
第 5 章	遗传药理学	(51)
第 6 章	疾病对药物动力学特性的影响	(59)
第 7 章	孕妇、哺乳期、小儿及老年人用药	(74)
第 8 章	药物副作用及药物相互作用	(90)
第 9 章	临床药理学与受体药理学	(101)
第 10 章	血药浓度和临床药效关系 - 药效的动力学	(109)

各 论

第 11 章	治疗精神病药物	(123)
第 12 章	治疗抑郁症药物	(129)
第 13 章	治疗焦虑药物及催眠药物	(136)
第 14 章	治疗帕金森病药物	(143)
第 15 章	治疗癫痫病药物	(151)
第 16 章	治疗痴呆综合征药物	(159)
第 17 章	治疗充血性心力衰竭药物	(165)
第 18 章	治疗高血压病药物	(173)
第 19 章	治疗冠心病药物	(187)
第 20 章	治疗心律失常药物	(202)
第 21 章	治疗高脂血症及动脉粥样硬化斑块药物	(214)
第 22 章	使用短效钙拮抗剂的不良反应	(220)
第 23 章	治疗休克药物	(229)

第 24 章	治疗支气管哮喘药物	(233)
第 25 章	治疗胃肠道疾病药物	(244)
第 26 章	治疗肝脏疾病药物	(252)
第 27 章	治疗糖尿病药物	(257)
第 28 章	治疗恶性肿瘤药物	(263)
第 29 章	治疗细菌感染药物(1) - 总论	(281)
第 30 章	治疗细菌感染药物(2) - 磺胺类及喹诺酮类	(295)
第 31 章	治疗细菌感染药物(3) - 抗生素	(302)
第 32 章	免疫调节药物	(323)
第 33 章	治疗类风湿性关节炎药物	(333)
第 34 章	时间药理学	(339)
附	英国的临床药学	(354)
中文索引		(360)
英文索引		(366)

总 论

概论及临床试验

临床药理学起源于 20 世纪 30 年代, 50 年代后发展加快, 到 70 年代药代动力学迅猛发展, 使临床药理学研究推进到新的高度。通过临床药效学 (clinical pharmacodynamics) 的发展, 并借助药代动力学研究有效血药浓度, 可确定治疗窗, 提供最佳治疗方案, 以提高药物的治疗效应, 减少毒副作用。根据临床试验对新药进行评价或对已使用的老药进行再评价等, 成为第一届世界临床药理学及治疗学会议 (1980.8, 伦敦) 的主要内容, 亦标志着其在全球范围内已成为一门完整的学科, 在医药院校中亦纷纷设立临床药理学课程。1983 年及 1986 年在华盛顿及斯德哥尔摩召开了第二届及第三届世界临床药理学及治疗学会议。以后每 3 年一次, 对临床药理学发展起着重要的促进作用。

在我国, 各地大医院均已开展了治疗药物监测 (TDM), 对病人的用药实行剂量个别化, 临床药师与医师密切配合, 进行了大量的研究。90 年代以来, 由于对药酶对应的 DNA 序列的研究, 从幼儿血细胞中 DNA 序列的改变, 发现药酶的遗传变异, 正在逐步代替 TDM, 而达到对血药浓度的预测及监控。人类 DNA 序列的揭秘, 必将对药物代谢, 临床药理学产生深远的影响。

在新药开发过程中, 对健康动物的毒性试验, 各器官的系统药理 (一般药理学), 药物对受体及酶系统分子水平的作用, 以及动物病理模型的实验治疗等, 对新药的临床前药效的评价, 是十分重要的部分, 属基础药理学内容。而新药的疗效是否优于已知药物, 毒副作用的发生率及严重性是否低于已知药物。这些来源于人体药物反应的参数, 即临床药理学信息, 才是指导新药发展, 控制药品质量的最终资料。

临床药理学, 可概括为两个基本方面:

一是药物的临床评价, 从利 (疗效) 及弊 (毒副作用) 两个方面对药物 (新药及已使用的药物) 作出全面、客观的评估, 以肯定新药是否能够成为一个用于治疗某种病症的药物, 以解决临床治疗难题, 提供新药的合理使用。对已使用的老药进行评价, 提供是否由于药效不明确而应淘汰, 或疗效肯定, 或应开发新的临床应用途径等信息。

二是合理用药, 改善治疗效果, 使药物能发挥最佳治疗效果。最大程度改善病人的病理状态, 尽量减少药物带来的危害, 如副作用、毒性、药源性疾病。目前由药物选用不当造成的死亡病例, 在国内外医院中仍有出现。因此重视药物对人体的不良反应, 是临床药理学的一个重要任务。

1937 年 7 月, 美国 Massengill 公司生产了磺胺酞剂, 未经临床前药理试验及临床试验而直接进入市场, 造成服药丧命者 107 人 (用二甘醇作溶剂)。负责研制及生产此剂型的主任药剂师 Watkins 因内疚而自杀。

1959年西德报道了新生婴儿海豹状畸形，四肢非常短小，遍及西欧各国，系由沙利度胺（反应停，thalidomide）所引起，约使西德出生了1万名畸形儿，在英国亦至少600名。

1970年 β_1 -选择性阻断剂普拉洛尔（心得宁）进入市场，1974年，英国报道了该药引起不寻常的眼球干燥，累及粘膜、腹膜及皮肤，而最终失明，构成所谓“眼-皮肤-粘膜综合征”。生产普拉洛尔的ICI公司对1000名受害者中的300人给予赔款。普拉洛尔造成双目失明的机制不甚清楚，可能是一种免疫反应。事后，ICI的科研部主任在一次讨论会上讲，“如果从实验动物中发现这种副作用，需要5万~10万只实验动物才能表现出来”。在临床上亦只有在20万病人用药后，才能看到这种严重的损害。

目前，像上述3起由药物带来的大范围的灾害已不复存在，而由于药物反应而住院的人数，在美国每年仍有16万人，其中2000~3000人致死。

1 临床药理学研究的范围

1.1 新药的临床评价：临床试验

明确新药的效应与毒副作用，在防治疾病中是否有意义。

1.2 治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）

主要在于：①确定新药的治疗方案；②预防性治疗中监控血浆药物浓度，使血药浓度维持在适当水平，以控制癫痫发作，防止严重心律失常；③防止治疗指数小的药物发生毒副作用；④在中毒病人或怀疑药物中毒病人中，核实病人是否遵医嘱服药，和其他的需要等。

1.3 临床药代动力学

研究药物在人体内的处置（disposition），近年来兴起了药代动力学与药效学关系的研究，以血药浓度为背景，研究药效动力学。

1.4 遗传因素、老年及婴儿等因素

研究这些因素对药物疗效、药物代谢的影响。

1.5 药物代谢

研究人体对药物代谢，不仅研究正常人，尤其是要研究肝、肾等疾病条件下的病理性药物代谢，即正常机体及病理情况下药物代谢的特征。

1.6 药物的反应及毒副作用

药物的副作用、继发反应、毒性作用及药物的变态反应。

药物的毒性作用：是剂量相关性的，剂量越大，毒性作用越明显。

药物的变态反应：与剂量大小无关，是抗原-抗体反应。大多数药物相对分子质量低于1000，只能是不完全抗原或配基，与机体大分子结合后才能起抗原作用。

1.7 药物对疾病的治疗作用及其机制

通过临床观察以及从受体、分子水平上分析药物的疗效，以研究及指导新药合成的方向，改进治病效果。

2 临床试验—药物临床评价

临床试验是以病人或健康志愿者为观察对象对药物进行评价, 临床治疗试验的观察指标必须十分明确, 观察指标宜简单及一致。人们往往希望在一个临床试验中能解决许多问题, 如既要了解对某一病症的疗效, 又想观察对不同并发症的疗效, 以及了解主要毒副作用。上述三个目的, 不能在一次临床试验中达到, 只能在分次临床试验中解决。每一临床试验应集中解决一个主要问题, 使结果能说明问题。如果收集了一堆资料, 而对几个问题均得到模棱两可的结果, 这样的试验是失败的。故而, 每一临床试验均应针对一个目的, 才能得到肯定的回答。

2.1 病人的选择

选择适应证的范围。临床诊断的标准应统一, 并使参加临床试验的病人尽量一致, 均一。如病程, 有否经过药物治疗, 病情严重程度, 有无并发症, 年龄、性别、烟酒嗜好、人种、城市居民或农村居民, 以及肥胖或消瘦等。为了使临床试验结果可比性强, 能说明问题, 对进入临床试验病例的条件尽量严格而明确, 有利于解释试验的结果。

病例选入临床试验应指标明确, 当不符合上述标准时, 则应剔除。一般在试验过程中, 常有一部分病例因种种原因而中途退出临床试验。如病人坚决要求退出试验, 病人出现明确毒副作用而中途停药, 病情明显恶化而不得不改用其他疗法, 或试验期间病人死亡等。在试验结束时, 病例数总量少于开始时的人数, 在给药组及安慰剂组中, 人数均减少。在最后作数据处理时, 应按进入临床试验的总人数计算有效百分率, 而不能以最终人数来计算药物疗效。否则, 给数据处理带来很大偏差, 以致结果不可信。

2.2 临床试验的终点

在临床试验中观察药效的终点各不相同。药物治疗心肌梗死, 药效的判别可用病死率的降低为终点。这种药效的评价无疑是可靠的。但是观察的时间往往需要较长, 为了使二组病死率的差异达到显著, 病例数需要很多, 费用亦将很大。药效判断的终点亦可改为心电图的改善及胸痛等症状的改善, 这些终点往往使临床试验的观察时间较短, 节省开支, 而可靠性不及前者。其他常用的终点包括高血压病人的降压幅度, 糖尿病病人的尿糖消失或血糖降至正常范围, 肝功能或肾功能的某些检验指标的改善。

临床试验的剂量, 大多采用固定剂量, 以观察药效的有无, 或药效的程度。亦可采用变化剂量, 探索有效剂量, 即病人使用了多大的剂量才能达到治疗的终点。

3 临床试验的四项原则

3.1 无效假设

A药是被试药物(新药), B药是参比药物, 是已知的老药, 或是安慰剂(无药效药物)。A药的药效可能比B药好。从统计学的观念出发, 要消除出现假阳性的可能性, 首先假设二药的药效相等, 即无效假设(null hypothesis)。如果临床试验进行100次, 由于随机的因素使二药的药效出现差别, 而事实上二药的药效并无差别, 通常不允许这种情况出现的概率超过5%, 即 $\alpha =$ 或 ≤ 0.05 。如果在100次对照观察中, 出现A药好于B药的结果的次数少于5次, 则这种差别落在随机误差范围内, 统计学上认为A药与B药无差别。

在临床试验中,假设在 100 次试验中随机差别出现在 5% 以下,才被认为 A 药与 B 药的药效有显著差别 ($\alpha \leq 0.05$),而 95% 的概率均由于 A 药与 B 药的差别所引起的。 $\alpha = 0.05$ 表示二药试验 100 次中出现随机误差的假阳性结果不大于 5%。如果 $\alpha = 0.01$,则所设计的临床试验中由于随机误差而出现的假阳性仅仅 1%,在 $\alpha = 0.01$ 水平上排斥无效假设,二药药效的差别在统计学上非常显著。

α 值表示临床试验中出现第 I 类错误的概率,即假阳性错误。 α 值为 0.05,临床试验的假阳性错误为 5%。 $\alpha = 0.01$,临床试验的假阳性错误为 1%。 α 值愈小,临床试验中所需的病例数亦越多。

临床试验中第 II 类错误,即假阴性错误,以 β 值表示。A 药比 B 药的药效在事实上是优越,而临床试验中并不一定能够观察到差别。设临床试验的 β 值为 0.1,表示试验 100 次中有 10 次不能鉴别二药的差别, $1 - \beta$ 表示临床试验的鉴别药效的能力(把握度)。设 $\beta = 0.1$, $1 - \beta = 0.9$,按 $\beta = 0.1$ 设计的临床试验,有 90% 的把握可得到 A 药优于 B 药的结论,假阴性的概率为 10%。若 $\beta = 0.2$,临床试验阳性结果的把握度减小,假阴性率增加。 β 值愈小所需病例数愈大,通常的临床药理的设计中: β 值为 0.1 或 0.2。

3.2 对照原则

新药的临床评价,都需要设立对照组。用药的参比通常分为甲、乙二组。如设计为甲组病人服 A 药,乙组病人服 B 药,此为组间对照 (between patients comparison)。甲、乙二组病人虽然达到尽可能的均一,但仍可能有差别,故而设计交叉试验 (cross over test)。若每组病人在不同时间分别服用 A 药及 B 药,为组内对照 (within - patients comparison)。若甲组服 A 药,乙组服 B 药,经过 2 周药物治疗后,甲组改服 B 药,乙组服 A 药,再对照二组的结果为交叉对照。由于服药后,药物在体内停留一段时间,才被排出体外或体内消除,应考虑到药效在服药后会持续一段时间。一般认为,服药在经过 5 个 $t_{1/2}$ 后,药物已从体内消除。大多数药物的 $t_{1/2}$ 在 24h 内。再考虑到其他可能因素,在服 A 药后,再服 B 药,应该有一时间间隔,以防止药效延续而影响到服另一种药物的药效(所谓“滞后”效应,“carry-over” effect),设立时间间隔以洗脱药效 (wash-out),通常为间隔 2 周。

给药组及对照组一般在同一地区(或医院),同一时间进行比较。如为多中心临床试验,则在同一时间范围内,在各地进行,谓同时比较 (simultaneous comparison)。亦可以将一种新药的疗效与过去使用的老药比较,谓之回顾性对照 (retrospective control)。如磺胺类、青霉素的临床治疗效果,曾与这二类抗菌药发明前的治疗方法比较。

对照是临床试验的最基本原则,严格的对照试验,可以消除种种主观及客观因素引起的偏差 (bias)。

3.3 随机原则

随机分组 (random allocation) 的方法是使试验组及对照组达到均匀一致的重要手段。可使用随机表或投硬币方法,将几种主要因素考虑到分组中去。如使用一张随机表,把病人随机地分入 2 个组(试验组及对照组)。医药人员不能由自己主观的意志把某一病例分入试验组或对照组。如性别可能会影响药效,那么男、女应分别随机分组。病情严重程度(重、中、轻)、病程(5 年以内,10 年以内)、有无并发症,均应随机分组。把各个可能影响药效的因素分别随机的方法,称为分层随机。

随机的目的,是使各个治疗组的病例对药物的治疗反应都是等效的,从而减少由于设计不当而带来的偏差。

3.4 双盲及安慰剂原则

临床试验中均普遍采用双盲技术(double-blind technique)。医生与病人由于他们的信念与感觉而使药物的效应带来主观的偏见。在临床试验中,所有受试的病人都认为服用同一种药物,以消除病人主观上的希望或焦虑对药效产生明显的影响。受试新药往往与无活性的安慰剂(placebo)或称哑药(dummy treatment)对照进行试验,在制剂的外形上要做得完全一样,病人不知道是服用新药A或是安慰药物B。这叫做单盲试验。为了消除医生对药效差别的主观偏见,以及有意无意地使病人感到是服用新药或安慰剂,还应该使医生也无法知道谁服用何种药物。这种设计称为双盲技术。只有主持或参与临床试验的临床药师知道两种药物的真实情况,而病人及观察分析药效的医生、护士均不知道。

双盲法常与安慰剂联用,安慰剂的使用是客观的需要。疾病过程、症状在各个病人间及不同时间内均有变化。有些疾病在一定时间后明显减轻,安慰剂可以反映及抵消疾病自身的变异。药效易受主观意识的影响,设立安慰剂组尤为需要。临床试验的观察终点若是某一明显的行为,如类风湿性关节炎病人早晨的关节僵硬,随意活动的范围减小(伸展、屈曲的角度),或主观感觉如手术后疼痛、恶心、呕吐,其他如胃液分泌,支气管痉挛及血压均明显受到主观因素的影响。另一些治疗终点受到安慰剂的影响很小,如肺内转移肿瘤结节的缩小,类风湿性关节炎的X线关节改变等。

安慰剂虽是无药理活性的物质,如淀粉、乳糖、果糖等,但能产生各种各样的药理效应。安慰剂的药效与所治的病症密切相关。安慰剂适用于治疗各种慢性病,尤其是与疼痛、精神因素有关的疾病。

使用安慰剂可以避免假阳性的结果,亦能反映临床试验本身是否能有效地鉴别出药物的治疗作用。如一新镇痛药与安慰剂相对照,结果相同,说明两种可能:①被试新药并无明显镇痛活性;②临床试验所用方法的灵敏度不够,不足以检出药物的活性。若同时与已知镇痛药对比,且已知药物的药效明显,则可肯定新药无效。如果已知药物的药效亦不明确(如剂量不足等),则临床试验设计的灵敏度不够,新药的无效可能是假阴性。

安慰剂的使用是正规的对照性临床试验所必要的。下列情况下,安慰剂是禁用的:昏迷病人(精神因素已不起作用),有特效疗法的重危病人、儿科疾病,细菌感染或病人拒绝使用安慰剂。

安慰剂亦可产生明显的副作用,如:思睡50%,头痛25%,乏力18%,注意力不集中15%,恶心10%,口干9%,腹泄4.9%,皮疹1.3%。

双盲法临床试验的实施中,在国内外均受到种种非议。其实,医生并不是对接受安慰剂的病人进行欺骗,安慰剂与双盲法是客观地判断药物对疾病疗效的最好方式,目的是提高医疗水平,消除疾病的痛苦。

有时为了减少一些非议,可安排为一组是新药+已知药,另一组是已知药。在试验过程中,在前组中已知药剂量逐渐减少,而使新药加大剂量,最后全是新药。亦有的临床试验先做小样本的公开试验,为非双盲法。在证明有效后,再与安慰剂、阳性对照药做较大样本的双盲试验。

4 临床试验样本估算

欲知临床试验中需要多少病例数，能够得到新药 A 与已知药物的对比结果，常用二种方法。

4.1 固定样本

新药 A 在一期试验中测得药效百分率为 P_A ，已知药物 B 的疗效百分率为 P_B ，把 α 值设计为 0.05， β 值为 0.1，求每组的病例数 N 。

可由下式计算：
$$\sqrt{N} = \frac{-Z_{1-\beta}\sqrt{P_B(1-P_B)} - Z_{1-\alpha}\sqrt{P_A(1-P_A)}}{P_A - P_B}$$

设：新药 A 的 P_A 为 0.6，已知药 B 的 P_B 为 0.4， $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.1$ ，设计临床试验各组需要多少病例，才能得到阳性试验结果。

上式中 Z 值，由下表查得：

α 值是双侧试验，故取 $\frac{1}{2}\alpha$ 值查表 1-1， $\alpha=0.05$ ， $Z_{1-\alpha}=1.96$ ， $\beta=0.1$ ， $Z_{1-\beta}=1.28$ ，代入上式。

$N=63$ 例，每组 63 例，二组共需病例 126 例。

样本小于 25，可用二项式计算，样本大于 25，用正态分布（上述公式）计算。

表 1-1 Z 值表

$1/2\alpha$ 或 β	Z 值	$1/2\alpha$ 或 β	Z 值
0.50	0.00	0.025	1.96
0.20	0.84	0.02	2.06
0.10	1.28	0.01	2.33
0.05	1.65	0.005	2.56

4.2 序贯设计

每次成对病例进入临床试验，比较 A 药或 B 药何者优越，在设计好的序贯图上划线，如划线在 A 药侧（上方）或 B 药侧（下方）碰对边界线，即表示 A 药优于 B 药，或反之。此法在临床试验中样本大小可以不预先设定，一旦划线碰到上下边界线，即达到设计的显著性差别，即可随时中止试验，以节省人力物力。估计新药的疗效明显优于已知药者，可用序贯法；如估计二药疗效较接近则不宜用此法。

上面已讨论了新药临床试验的原则，具体实施可按照我国《新药审批办法》（1985.7.1. 起施行）中的技术要求进行。

5 临床试验分期

5.1 新药（西药）均需要临床试验

第 1 类：我国创制的原料药品及其制剂，包括天然药物中提取的及合成的新有效单体及其制剂，以及国外虽有文献报道，而未批准生产的原料药及其制剂。

第2类：国外虽已批准生产，但未列入一国药典的原料药及制剂。

第3类：西药复方制剂，中西药复方制剂。

第4类：天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者；国外已批准生产并列入药典的原料药及其制剂；改变剂型或改变给药途径的药品。可用生物利用度代替。

第5类：增加适应证的药品。

5.2 我国规定临床试验分3期

5.2.1 I期临床试验 I期为早期新药人体试验。有2项内容。①人体耐受性试验；②人体药代动力学试验。以健康志愿者为对象，在临床药理实验室中进行。目的是观察新药首次服用时可能出现的反应，人体能否耐受。

5.2.1.1 人体耐受性试验 首先确定一个剂量，通常是口服。根据灵敏动物的 ED_{50} 的 $1/60$ ，或 LD_{50} 的 $1/600$ 。参考长期毒性试验剂量以及药代动力学参数，估计一个最小预测量。亦可参考同系物，化学结构相近的药物的 $1/10$ 。志愿者首次服用应为此剂量，然后设计出剂量递增方案，直至最大剂量，即相当于已知同类药的有效剂量，或出现可观察的药理效应。志愿者应进行血液常规化验以及肝、肾功能检查。测试新药的安全性应备有急救医疗设备。

5.2.1.2 药代动力学试验 亦分2个阶段进行，先在健康志愿者进行药动学参数测定，及生物利用度测定；再选择少数病人进行同样试验。药代动力学研究应达到新药审评要求。

I期试验报告内容包括：项目的内容、要求，受试者知情同意书，单次及连续给药耐受性试验做法及结果，总的流程图。

5.2.2 II期临床试验 此期为主要临床试验时期，亦分2个阶段。第1阶段，在2~3个医院中进行。共30~50例。主要考察疗效，适应证及不良反应。第2阶段是最重要的临床试验阶段。病例应达300例，设对照组，主要病种不少于100例（对），次要病种不少于50例（对）。临床试验的时间取决于所治疗疾病的性质。急性病例数日或1~2周，慢性病数周或数月。用药期间详尽观察并记录各项指标，以正确反映药物的疗效，以及主要副作用，或未意料到的不良反应。II期临床试验应注意以下问题：

5.2.2.1 遵循临床试验的4R原则 即病例有代表性（representiveness），试验结果的可重复性（replication），病例分组的随机性（randomization），及合理性（rationality）。临床试验按照随机，对照，双盲及安慰剂合理使用的方法进行。

5.2.2.2 药效的评估尽量数量化 一般以10cm长的线段作为标尺，由病人在给药前后自我评估，如评估疼痛的程度、睡眠、食欲等。标尺的两端分别代表“痛”和“不痛”，或“不好”与“好”并分别标记“0”与“10”。让病人根据用药前后的感觉在标尺上划上标记，而后可定量地测量出各项症状的量化数值。

一般临床药效，以痊愈（cure），显效（excellence），好转（improvement），无效（failure）记录。以痊愈+显效+好转，合计计算有效率（%）。

5.2.2.3 多中心临床试验的质控 负责单位及参与单位均应是卫生部确认的临床试验基地。指导与参加新药临床试验的主要医师应经过临床药理专业培训，对所进行的临床试验采用质量控制措施，定期召开临床试验协作会议，签订合同，明确义务，指定本项临

床研究的监理员。确保观察指标一致,每个病例试验结果列入统计或剔除不计的标准应保持一致。

5.2.2.4 不良反应的评估 主要分2型:A型,由药效引起,或与其他药物的相互作用引起;B型,不可预测的特异性反应。评定反应与药物关系的密切程度时,分五级:即有关,很可能有关,可能有关,可能无关,无关。前3种统记为有关。不良反应的百分比,亦以前3种相加后统计。

5.2.2.5 试验记录 临床试验中原始记录如病历,观察表,化验,各种检查等,包括数据处理,均称为原始记录。事先要提出要求,应该完整地、妥善地保存备查。

5.2.2.6 数理统计 采取正确的统计方法,从设计到实施都应有统计学家参与。正确使用统计方法,计数资料多主张采用精确概率法(fisher exact test)。

5.2.3 Ⅲ期试验 此期是新药上市后的临床试验,可进一步考察新药有效率,同时考察安全性及新药的不良反应。在卫生部批准试产后,在较广泛的用药治疗中,进行社会性考察评价,重点了解使用后的不良反应,以及继续考察药效及新的疗效。1、2类药物⁴,要有2年试产期,注意考察疗效以及不良反应。建立不良反应报告制度,医疗单位、研制单位及临床药理单位都应有专人收集不良反应情况,以作出全面评价。

Ⅲ期临床试验应包括:①扩大临床试验,对病例选择不如Ⅱ期试验那样严格,使选择范围更大,病例更多,进行临床试验的医疗单位更多;②在特殊对象中进行临床试验,如对小儿、孕妇、哺乳期妇女、老人,以及肝肾功能不全的病人,要重新设计临床试验方案;③补充临床试验,按新药审批意见,进行补充。如新药的安全性、有效性。

新药上市后应特别注意不良反应,有些新药在上市后,发现严重不良反应,如美国FDA批准上市的T型钙通道拮抗剂(mibefradil),而1年左右又宣布因抑制药酶,引起致死的药物相互作用,而停止销售。

6 对新药认识的阶段性

新药上市后,由于新型的药效作用,与已有药物相比较,有一定的优势。人们从最初的疑惑,很快转为非常相信,甚至达到过热的程度。如抗精神病药氯氮平,既有抗精神病效果,又没有锥体外系运动障碍的副作用,使用广泛。后因出现了粒细胞减少症甚至死亡病例,使药物使用大减。又经过一段较长时间的临床应用,重新评估了它的临床价值(图1-1)。新药上市后一般需要经历4个阶段。

①开始上市阶段,对新药抱怀疑态度;②观察到新的疗效后,竭力推崇,并有媒体的过分宣传;③出现药物毒副作用,临床使用量骤减,而使新药处于低谷;④对新药有全面了解后,合理使用,对某些适应证的疗效好。

新药与已知药的疗效差异,由上述临床试验检出,而达到统计学的显著差别。统计学的差别与临床差别并不相等,如A药与B药的疗效差异达统计学显著性,这个结论是在分析了大样本(如5000例)而得到的,而在日常临床医疗中,这种差别并无临床意义。



图 1-1 新药上市后需要经历 4 个阶段
(引自 Laurence: Clinical pharmacology)

参 考 文 献

- 1 李家泰, 新药临床药理评价与临床试验规范, 见: 李家泰主编, 临床药理学, 北京: 人民卫生出版社, 1998: 286—320
- 2 Laurence DR. Clinical Pharmacology Ted. Evaluation of drugs in man: therapeutic trials. Churchill D Livingstone, 1992: 41—56

(戴德哉)