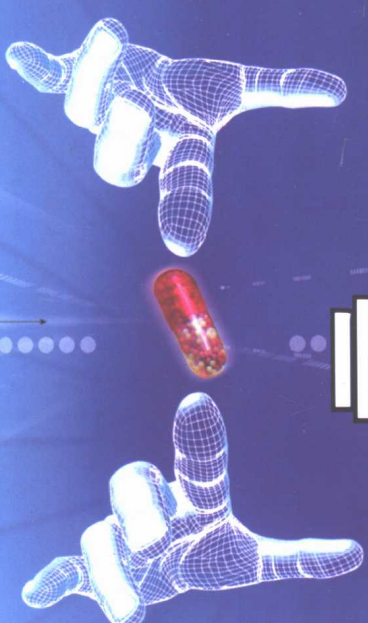


The image features two wireframe hands, one above and one below a central red capsule. The hands are rendered in a blue wireframe style, with fingers slightly curled as if holding the capsule. The capsule is red with a white band and some illegible markings. The background is a deep blue with a perspective of light rays emanating from the bottom, creating a sense of depth and technology. There are also some faint, horizontal dotted lines and rectangular patterns in the upper part of the background.

临床药理学

赵香兰 黄民 主编

A red octagonal logo with a white border is located in the bottom left corner of the cover.

中山大学出版社

本教材得到中山大学“211”工程重点学科基金资助

临床药理学

Clinical Pharmacology

赵香兰 黄民 主编

中山大学出版社

·广州·

版权所有 翻印必究

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学/赵香兰,黄民主编. —广州:中山大学出版社,2003.8
ISBN 7-306-02165-6

I. 临… II. ①赵… ②黄… III. 临床医学:药理学—教材 IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 065260 号

责任编辑:元阜 封面设计:王宁 苏湘 责任校对:刘叔伦 责任技编:黄少伟

中山大学出版社出版发行

(地址:广州市新港西路 135 号 邮编:510275)

电话:020-84111998、84037215)

广东新华发行集团股份有限公司经销

广州市番禺区市桥印刷厂印刷

(地址:番禺区市桥环城西路 201 号 邮编:511400)

787 毫米×1092 毫米 32 开本 18.375 印张 422 千字

2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

印数:1—5000 册 定价:29.8 元

如发现因印装质量问题影响阅读,请与承印厂联系调换

前 言

随着医药科学技术的飞速发展，药物品种和数量迅猛增长。以患者为对象，利用现代理论、现代技术研究药物的体内处置过程与人体间相互作用的规律和机制，探讨临床用药的安全性、有效性，制定个体化剂量方案，减少药物不良反应和药源性疾病的发生，已成为一门医学与药学、药理学与治疗学紧密结合的现代新兴科学，即临床药理学。

目前，国内出版的临床药理学方面的书籍大多数为参考书，教材为数不多，而且篇幅较大，适合教学用者更寥寥无几。本教材适合临床药理学本科生、研究生和进修生教学使用，主要侧重临床药理学总论的内容。本教材的特点是：既着重临床药理学的基础内容的阐述，使学员熟识和掌握临床合理用药的基本规律；同时又充分介绍近年来本学科领域进展迅速的内容；并且着重基础内容讲深讲透，通过实例，培养学员学习上举一反三的能力。

本教材的主要作者结合自己近 20 年的临床药理学研究和教学工作的体会来编写此书，教学时数设置约为 50~60 学时。本教材的基本内容除包括临床药理学概论、药代动力学参数概念与临床用药、药物代谢及遗传药理学、妊娠妇女及哺乳妇女用药、老年人用药、药物相互作用、治疗药物监测、药源性疾病、药物不良反应监测、药物临床试验研究、临床合理用药基本原则等基础理论章节，尚重点介绍抗菌药、抗高血压药、抗炎免疫药物等的临床用药问题。

由于临床药理学的日益发展，再加上我们本身的知识所限，定有不全面或欠妥之处，恳请广大读者批评指正，提出宝贵意见。

作者

2003.7

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 临床药理学概论及研究内容	(1)
一、临床药理学概论	(1)
二、临床药理学研究内容	(1)
第二节 临床药理学的任务与职能	(6)
一、药品临床评价	(6)
二、药品不良反应监测	(6)
三、指导临床合理用药	(6)
四、医学教育与临床医师的培训工作	(6)
五、药政管理的咨询和临床服务	(8)
第三节 我国临床药理学的现状与发展	(8)
一、建立了较系统和健全的教学与科研机构	(8)
二、创立了全国性学术组织及出版专业书刊	(9)
三、专业队伍茁壮成长	(9)
第二章 药代动力学参数与临床用药方案	(10)
第一节 药代动力学参数	(10)
一、药代动力学的概念	(10)
二、速率过程 (rate process) 与速率常数 (rate constant)	(10)
三、房室模型 (compartment model)	(11)
四、血药浓度-时间曲线下面积 (AUC)	(13)
五、表观分布容积 (Apparent volume of distribution, V_d)	(14)
六、半衰期 (half-life time, $t_{1/2}$)	(15)
七、清除率 (clearance, CL)	(16)
八、稳态血浆浓度 (steady state plasma concentration, C_{ss})	(16)
九、积累系数 (R)	(18)
十、负荷剂量 (loading dose, D_L)	(18)
十一、生物利用度 (bioavailability)	(18)
第二节 给药方案的拟定与调整	(19)
一、给药途径的选择	(20)
二、不同给药方案的拟定	(21)
三、个体化给药方案的剂量调整	(27)
第三章 遗传与临床用药	(33)
第一节 遗传学基础知识与遗传方式类型	(33)
一、基本概念	(33)

二、遗传方式的类型	(34)
第二节 药物代谢酶多态性	(35)
一、药物氧化代谢多态性 (细胞色素 P450 酶系)	(35)
二、药物代谢转移酶	(37)
第三节 药物受体的遗传多态性	(38)
第四节 遗传变异与临床用药	(39)
第四章 妊娠期及哺乳期妇女的临床用药	(41)
第一节 妊娠期妇女临床用药	(41)
一、药物代谢动力学	(41)
二、药物对胎儿的不良反应	(44)
三、孕妇用药原则	(47)
第二节 哺乳期妇女临床用药	(48)
一、药物从乳汁排出的特点	(48)
二、对乳婴有影响的药物 (见表 4-4、表 4-5)	(48)
第五章 小儿临床用药	(50)
第一节 小儿的药动学特点	(50)
一、吸收	(50)
二、分布	(51)
三、代谢	(52)
四、排泄	(53)
第二节 小儿的药效学特点	(53)
一、中枢神经系统	(54)
二、水盐代谢	(54)
三、遗传性疾病	(54)
四、内分泌及营养	(55)
五、免疫反应	(55)
六、其他方面	(55)
第三节 影响小儿用药的因素	(56)
一、母亲用药与新生儿	(56)
二、用药依从性	(56)
三、新生儿黄疸与用药	(56)
第四节 小儿合理用药	(56)
一、小儿给药剂量的计算	(57)
二、给药途径及方法	(59)
三、治疗药物监测在小儿用药中的应用	(59)
第六章 老年人临床用药	(61)
第一节 概述	(61)
一、老年人生理、生化功能的特点	(61)

二、老年人的用药特点	(62)
第二节 老年人的药动学特点	(63)
一、吸收	(63)
二、分布	(64)
三、代谢	(65)
四、排泄	(65)
第三节 老年人的药效学特点	(67)
一、中枢神经系统的变化对药效学的影响	(67)
二、心血管系统的变化对药效学的影响	(68)
三、内分泌系统的变化对药效学的影响	(68)
四、免疫系统的变化对药效学的影响	(69)
五、其他方面的变化对药效学的影响	(69)
第四节 老年人的用药原则	(69)
一、明确用药目的, 严格掌握适应证	(70)
二、恰当选择药物及剂型	(70)
三、给药方案应个体化, 必要时应进行 TDM	(70)
四、恰当联合用药	(71)
五、疗程不宜过长, 长期用药应定期随访	(71)
六、减少和控制应用补养药	(71)
第七章 药物相互作用及其临床意义	(73)
第一节 药动学方面的相互作用	(73)
一、药物在胃肠道吸收部位的相互作用	(73)
二、分布过程中的相互作用	(75)
三、药物在体内代谢转化过程中的相互作用	(77)
四、药物在肾脏排泄过程中的相互作用	(82)
第二节 药效学方面的相互作用	(83)
一、生理活性的相互作用	(83)
二、受体部位的药物相互作用	(84)
三、改变作用点的环境	(84)
第八章 疾病对临床用药的影响	(85)
第一节 概述	(85)
一、疾病对药动学的影响	(85)
二、疾病对药物靶受体的影响	(86)
第二节 肝、肾疾病对临床用药的影响	(87)
一、肝脏疾病对临床用药的影响	(87)
二、肾脏疾病对临床用药的影响	(90)
第九章 治疗药物监测	(99)
第一节 治疗药物监测的概述	(99)

一、血药浓度与治疗药物监测·····	(100)
二、影响血药浓度的因素·····	(102)
第二节 治疗药物监测在临床上的应用·····	(104)
一、药物的分类·····	(104)
二、需要进行 TDM 的情况·····	(104)
三、需进行 TDM 的主要药物·····	(105)
四、治疗药物监测的实例·····	(106)
五、用药剂量的调整方法·····	(110)
六、TDM 应注意的事项·····	(111)
第十章 药品不良反应的分析与判断·····	(113)
第一节 药品不良反应的概念、分类及影响因素·····	(113)
一、药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的定义·····	(113)
二、ADR 的种类及其临床表现·····	(113)
三、ADR 分型·····	(115)
四、药品不良反应的影响因素·····	(115)
第二节 药品不良反应的推断方法·····	(118)
一、临床观察、判断·····	(118)
二、相关分析·····	(119)
三、Poisson 分布·····	(119)
四、病例-对照研究 (case-control study)·····	(120)
五、队列研究 (cohort study)·····	(121)
第十一章 药源性疾病·····	(123)
第一节 概论·····	(123)
第二节 药源性肝脏疾病·····	(123)
一、药源性肝损害发病机制·····	(124)
二、致病药物·····	(124)
第三节 药源性肾脏疾病·····	(126)
一、药源性肾脏损害的机制·····	(126)
二、致病药物·····	(127)
第四节 药源性血液系统疾病·····	(129)
一、药源性粒细胞缺乏症 (drug-induced agranulocytosis)·····	(129)
二、药源性贫血·····	(129)
三、药物过敏性紫癜·····	(130)
四、血小板减少症 (drug-induced thrombocytopenia)·····	(130)
五、药物性白血病 (drug-induced leukemia)·····	(131)
第五节 药源性精神障碍·····	(131)
一、发病机制·····	(132)
二、致病药物·····	(132)

第六节 药物依赖性·····	(134)
一、基本概念·····	(134)
二、常见依赖药物的类别·····	(135)
三、药物依赖的治疗·····	(136)
第七节 其他药源性疾病·····	(137)
一、药源性皮肤病·····	(137)
二、药源性性功能障碍·····	(137)
第十二章 临床合理用药基本原则 ·····	(138)
第一节 临床合理用药的必要性·····	(138)
一、临床不合理用药的种种表现·····	(138)
二、不合理用药将导致的不良后果·····	(140)
第二节 药物的有效性与安全性·····	(140)
一、正确选用药物,充分发挥疗效·····	(141)
二、掌握患者对药物反应的特殊性,安全用药·····	(143)
第三节 治疗方案的合理性·····	(145)
一、联合用药·····	(145)
二、用药方案的选择·····	(147)
第十三章 药品的临床研究 ·····	(149)
第一节 新药临床研究的基本条件·····	(149)
一、新药临床研究的申报与批准·····	(149)
二、临床试验单位及研究人员应具备的条件·····	(149)
三、药物临床试验中必须遵循的原则·····	(149)
四、药物临床研究分期与要求·····	(150)
第二节 I期临床试验研究·····	(151)
一、I期临床试验的目的与内容·····	(151)
二、I期临床试验设计与方法·····	(151)
第三节 II期临床试验研究·····	(155)
一、临床试验设计原则·····	(155)
二、常用设计方案·····	(155)
三、试验方案主要项目及其设计要求·····	(158)
第四节 人体生物利用度及生物等效性试验·····	(163)
一、生物利用度及生物等效性评价在药品临床研究中的意义·····	(163)
二、人体生物利用度试验设计·····	(164)
三、试验结果的数据(以普通剂型为例)·····	(166)
第十四章 抗菌药物的临床应用 ·····	(167)
第一节 抗菌药物临床应用基本原则·····	(167)
一、抗菌药物的细菌耐药性及其对策·····	(167)
二、抗菌药物的治疗应用·····	(170)

三、抗菌药物的预防性应用·····	(174)
四、联合用药·····	(175)
第二节 常用抗菌药物简介·····	(179)
一、 β -内酰胺类·····	(179)
二、氨基糖苷类·····	(182)
三、大环内酯类·····	(183)
四、林可霉素及克林霉素·····	(185)
五、四环素类·····	(186)
六、氟喹诺酮类·····	(186)
第十五章 抗高血压药的临床应用·····	(189)
第一节 概述·····	(189)
第二节 常用抗高血压药·····	(190)
一、利尿药·····	(190)
二、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂·····	(191)
三、肾上腺素受体阻断药·····	(194)
四、钙拮抗药·····	(197)
第三节 抗高血压药物的应用原则·····	(198)
第四节 高血压的治疗进展·····	(199)
一、抗高血压药逆转左心室肥厚作用·····	(199)
二、抗高血压药对脂质代谢的影响·····	(200)
三、高血压的分级治疗·····	(200)
第十六章 治疗充血性心力衰竭的药物·····	(202)
第一节 充血性心力衰竭的病理生理学及药物治疗·····	(202)
一、充血性心力衰竭的病理生理学·····	(202)
二、充血性心力衰竭的药物治疗·····	(203)
第二节 治疗充血性心力衰竭的常用药物·····	(203)
一、正性肌力药物·····	(203)
二、血管扩张药·····	(205)
三、血管紧张素转换酶抑制药·····	(206)
四、 β 受体阻断药·····	(207)
五、利尿药·····	(207)
六、其他药物·····	(208)
第十七章 抗炎免疫药物的临床应用·····	(209)
第一节 非甾体抗炎免疫药(NSAIDs)·····	(209)
一、NSAIDs的分类·····	(209)
二、NSAIDs的作用机理·····	(209)
三、NSAIDs的主要不良反应及防治·····	(211)
四、几种常用NSAIDs·····	(213)

五、NSAIDs 的临床应用	(217)
第二节 甾体抗炎免疫药 (SAIDs)	(220)
一、类风湿性关节炎	(220)
二、系统性红斑狼疮	(220)
三、多发性肌炎与皮炎	(221)
四、混合型结缔组织病	(221)
五、风湿热	(221)
六、结节性多动脉炎和巨细胞动脉炎	(221)
七、血管炎综合征	(221)
八、痛风	(221)
第三节 疾病调修药 (DMDs)	(221)
一、环孢素 A	(222)
二、霉酚酸酯	(222)
三、他克莫司	(223)
四、西罗莫司	(224)
五、T 细胞特异性单克隆抗体 (OKT3)	(224)
六、抗淋巴细胞球蛋白 (ALG)	(225)
第十八章 抗病毒药的研究及临床应用	(226)
第一节 抗病毒药概论	(226)
一、病毒的组成	(226)
二、病毒的分类	(226)
三、抗病毒药的作用靶点	(227)
第二节 常用抗病毒药	(229)
一、抗疱疹病毒药	(229)
二、抗流感病毒药	(232)
三、其他抗病毒药	(234)
第三节 抗逆转录病毒药	(236)
一、核苷类逆转录酶抑制剂	(236)
二、非核苷类逆转录酶抑制剂	(237)
三、蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors)	(237)
四、抗逆转录酶药物的临床应用与评价	(238)
第十九章 药事管理	(240)
第一节 概述	(240)
一、药事管理概念	(240)
二、药品及药品的特殊性	(240)
三、药事管理有关的重要政策与法规	(242)
第二节 药品监督管理	(242)
一、概念	(242)

二、目标·····	(243)
三、任务·····	(243)
四、管理机构·····	(243)
五、药品监督检查规定·····	(246)
第三节 医疗机构药事管理·····	(247)
一、概念·····	(247)
二、主要任务·····	(247)
三、组织机构·····	(247)
四、药品采购供应规定·····	(248)
五、临床制剂规定·····	(249)
六、药物临床应用规定·····	(249)
七、药学研究规定·····	(250)
八、药学技术人员的培养与管理规定·····	(250)
第四节 特殊管理的药品·····	(251)
一、麻醉药品的管理·····	(251)
二、精神药品的管理·····	(252)
三、医疗用毒性药品的管理·····	(252)
四、放射性药品的管理·····	(252)
第二十章 临床经济学评价·····	(254)
第一节 概述·····	(254)
一、临床经济分析的特点·····	(254)
二、临床经济评价的重要性·····	(255)
三、经济分析的局限性·····	(255)
四、经济分析的类型·····	(255)
第二节 基本方法·····	(255)
一、成本分析·····	(255)
二、效果分析·····	(258)
三、成本最小分析·····	(258)
四、成本—效果分析·····	(259)
五、成本—效益分析·····	(261)
六、成本—效用分析·····	(264)
第三节 临床经济分析中应注意的问题·····	(265)
附录1 药品临床试验管理规范·····	(267)
附录2 赫尔辛基宣言·····	(275)
附录3 名词释义·····	(277)
附录4 临床试验保存文件·····	(279)

第一章 概 论

第一节 临床药理学概论及研究内容

一、临床药理学概论

临床药理学 (clinical pharmacology) 是一门新兴学科。它的任务在于研究药物与人体 (主要是病人) 之间相互作用的规律, 也是联系实验药理学 (experimental pharmacology) 和药物治疗学 (pharmacol therapeutics) 间的一门桥梁学科。它的任务和实验药理学同样担负着药效学 (pharmacodynamics) 和药动学 (pharmacokinetics) 及不良反应等方面的研究。但不同的是实验药理学研究对象是动物, 临床药理学研究的对象是人 (正常人及病人)。它对提高药物治疗效果、安全用药及药物评价有着重要的作用。

二、临床药理学研究内容

临床药理学研究内容是在人体中进行药效学与药动学两方面的研究, 药效学包括新药和上市药疗效和安全性评价; 药动学主要研究药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄过程和用药的关系; 药品不良反应也属药效学研究的组成部分, 目的是对上市药品进行监测, 保证人体用药的安全有效。下面将予以简略介绍:

(一) 药物临床评价

药物临床评价主要研究药物对病人的有利作用 (疗效) 和安全性, 并比较不同药物的治疗效果。它包括新药临床评价和上市药物的临床再评价。

1. 新药的临床评价

根据我国《药品管理法》规定: “新药是指未曾在中国境内上市销售的药品。”

新药的药理研究过程一般要经过三个阶段, 即实验药理、临床前药理和临床药理三个阶段。第一、二两个阶段研究主要在动物身上进行。然而, 由于动物种属对药物反应的差异, 因而动物机体的反应与临床效应并不一定符合, 或者即使动物实验结果与临床效果基本一致, 但在剂量与效应的关系、不良反应等方面, 动物与人之间还会有很大的差距。所以, 每一个新药都必须有步骤地进行临床试验 (clinical trial), 才能作出正确的评价。因此, 新药临床试验研究是评价新药的一个重要环节。

药品的临床研究包括临床试验和生物等效性试验。新药和改变给药途径的药品床研究主要进行临床试验。已上市药品改革剂型和已有国家标准的药品注册的化学药品可进行生物等效性试验。研究者应根据我国药品注册管理办法 (2002 年) 规定进行临床试验或生物等效性试验。

△临床试验 (clinical trials)

药品临床试验分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ期。各期的目的与要求如下：

Ⅰ期（phaseⅠ）临床试验：是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据。

Ⅱ期（phaseⅡ）临床试验：治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，也包括为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。

Ⅲ期（phaseⅢ）临床试验：治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。

Ⅳ期（phaseⅣ）临床试验：新药上市后申请人自主进行的疗效研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应，评价在普通或特殊人群中使用的利益与风险关系，改进给药剂量等。

△生物等效性试验（equivalence testing）

生物等效性试验是以受试药品对于参比药品的相对生物利用度（bioavailability）为基础的研究。它反映了受试药品与参比药品吸收进入血循环的程度和速度，经过规范性的统计学方法证明两种制剂生物等效，那么，就意味着受试药品在临床上与参比药品具有相似的疗效和安全性。由于生物利用度研究是以血药浓度曲线下面积（area under the curve, AUC）来计算的，并非直接观察药品的疗效和安全性。因此，该评价方法主要用于血药浓度与疗效、毒性相关的药品，对局部治疗的药物或疗效与血药浓度无明显相关的药物都不适用，同时参比药品必须是疗效确切，安全性好的已上市药品，才能获得可靠的结果。由于生物等效性试验可节省人力、经费和时间，在临床试验评价中越来越被重视，对口服的剂型改革新制剂和仿制药更为常用。

临床试验和生物等效性试验都是在人体进行的，因此，必须遵守《药品临床试验管理规范》（good clinical practice, GCP）规定，必须获得国家食品药品监督管理局（SFDA）（原名为国家药品监督管理局，2003年后改为此名）的药物临床研究批文，并经有关部门检验合格的药品方可用于临床研究。药品临床研究实施前，应将已确定的临床研究方案和临床研究负责单位的主要研究者姓名、参加研究单位及其研究者名单、伦理委员会审核同意书、知情同意书样本等报送国家食品药品监督管理局备案，并报送临床研究单位所在地省、自治区、直辖市药品监督管理局，并且受试者必须签署知情同意书后方可进行临床试验研究。

2. 上市后药品临床再评价

上市后药品临床再评价包括两部分，其一是Ⅳ期临床研究试验，目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应；评价在普通或者特殊人群中使用的利益和风险关系；改进给药剂量等。其二是药品已上市多年，经广泛临床应用发现尚存在疗效的确切性或安全性的问题，而问题比较复杂不能简单地予以确定者，例如吗啉胍治疗感冒、麦迪霉素肠溶胶囊治疗细菌感染性疾病的有效性，西咪替丁的致癌性等。因此，也可以说已上市药品的再评价大多数是有针对性地进行的，评价的结果可供药政管理部门作为撤药、改进生产工艺或药品使用说明书的科学依据。我国药政管理部门曾对国内已上市药

品进行了再评价工作。从 1986 年开始, 卫生部组织全国几百名专家对已上市的 8500 多种类, 近 3 万种(次)的中成药进行了全面的整顿和再评价工作, 淘汰了约 1000 个不合理的组方, 主要是疗效不确切或不良反应多。此外, 药品再评价的结果也是遴选国家基本药物、非处方药的重要依据。

(二) 临床药动力学研究

临床药动力学 (clinical pharmacokinetics) 主要研究药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等体内过程的动态规律, 并运用数学图解或方程计算来表达其规律。药物的治疗和毒性作用的强度常取决于药物对特殊受体结合的效应和作用部位的药物浓度, 而后者与血药浓度相关, 并取决于药物的体内过程和给药方案。因此, 药动力学研究对指导新药设计、优选给药方案、改进药物剂型, 提供高效、速效或长效、低毒副作用的药物或制定合理的给药方案等方面都有十分重要的意义。

1. 制定合理用药方案

(1) 拟定新药给药方案: I 期临床试验时, 在人体耐受性试验中获得药物单次最大的安全量后, 进一步研究该药的体内动力学。要求通过在治疗量范围内设三个剂量的单次用药获得的药动力学参数, 如峰浓度 ($C_{\max}$)、达峰时间 ($T_{\max}$)、消除速率常数 (K)、消除半衰期 ($t_{1/2}$) 和清除率 (CL) 等参数, 为 II 期临床制定试用的给药方案。

(2) 已上市药用药规程的研究: 国内外上市药品数千种以上, 但在 20 世纪 60 年代以前上市的药品, 由于历史条件的限制其用药规程主要来自医生的经验。一些药理作用较缓和的药物, 其临床用药方案大都以医院作息时间为依据, 每日早、午、晚 (tid) 给药。临床药动力学研究为某些药物提供了给药方案依据, 例如磺胺嘧啶 (SD), 在 20 世纪 70 年代之前, 其给药方案和其他短效磺胺均每日用药 3~4 次, 每次 0.5 g, 经过研究证明了它的消除半衰期约 11~12 小时, 其用药方案改为每日 2 次 (每 12 小时 1 次)。近年时辰药动力学 (chronopharmacokinetics) 的发展, 使人们认识到药物的吸收、生物转化等生物调节性和时间有密切的关系, 肾上腺糖皮质激素——皮质醇的血清水平昼夜节律变化是个典型例子, 在早上 6~8 时在内源性皮质醇分泌高峰时给予糖皮质激素治疗, 可减轻其对垂体——肾上腺皮质轴的负反馈, 从而减少皮质激素的不良反应。近年, 药效学和药动力学结合拟定的合理用药方案如抗菌药、 β -受体阻断药等也取得良好的经验, 为研究新的治疗方案开辟了途径。

(3) 治疗药物监测, 指导剂量个体化: 一些治疗范围较窄而药物体内过程个体差异较大的药物, 如强心苷、苯妥英钠、氨基糖苷类抗生素、茶碱等。在应用时, 要达到使药物充分显效, 又不产生不良反应的浓度, 有时需要根据每个病人具体情况制定治疗方案 (individualization of drug therapy, 剂量个体化)。对于肝、肾功能不全的病人, 调整用药方案更为必要, 进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 就能达到此目的。近年来, 我国 TDM 工作已逐步开展, 并规定其为三级甲等医院必须具备的医疗条件。目前, 较常进行监测的药物有地高辛、苯妥英钠、卡马西平等抗癫痫药及环孢素 A 等。

2. 加深对药物相互作用及其原理的认识

药物相互作用 (drug interaction) 是指并用或者先后用两种以上药物时发生药效降

低或毒性增加的作用。药物间的相互作用可分为三种：一是在体外两药以上配伍时，药物直接相互作用导致理化性质的改变，如沉淀、变色等，使药物疗效降低或毒性增加，常称为配伍禁忌；二是在体内二药合用产生药效学（包括疗效和毒性）的协同或对抗；三是在体内二药在药动学过程的相互干扰，使药物的吸收、分布、生物转化和排泄发生变化，使血药浓度过高或过低，从而引起疗效及毒性的变化。例如抗结核药利福平与对氨基水杨酸（PAS）合用时，可妨碍利福平的吸收；二价或三价金属阳离子可与氟喹诺酮类抗菌药络合，使其吸收减少，吸收减少的药物其血药浓度下降，疗效降低。药物在分布上的相互作用，一些血浆蛋白结合率高的药物，一旦被另一种药物竞争结合使其结合率发生改变，游离血药浓度增加，就会引起中毒。例如抗凝血药华法林的血浆蛋白结合率为 98%，当它与保泰松、水杨酸类或苯妥英钠联合应用时，如果华法林的血浆蛋白结合率下降 2%，那么其药效就相当于常用量的一倍，就可能导致致命的出血。药物体内生物转化过程的相互作用是最常见和最重要的例子。由于对肝药酶细胞色素 C 氧化酶（CYP）的深入研究，已知涉及 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C 及 CYP2D6 的底物 60 多种（或类）（如 β -受体阻断剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂等），其中属 CYP3A4 底物的药物尤为常见。因此，当这些药物与这些 CYP 亚酶的诱导剂或抑制剂联合使用时，就会出现疗效降低或毒性增加，例如环丙沙星与茶碱合用时可出现中枢兴奋、心悸等茶碱中毒现象；红霉素或酮康唑与特非那丁或阿斯咪唑合用时，可使特非那丁和阿斯咪唑产生心电图 Q-T 间隔延长，严重者可引起尖端扭转型心动过速致死。药物在排泄方面的相互作用主要是尿中 pH 值的变化，影响肾小管的重吸收或通过竞争肾小管细胞的主动转运系统，减少其中一种药物的排泄，例如丙磺舒与头孢菌素合用，可抑制后者的肾小管排泄而血药浓度上升，增强其全身的抗菌效果。

3. 遗传药理学研究

遗传药理学（pharmacogenetics）是研究遗传基因变异对药物反应的影响，它可表现在药效学和药动学两方面。目前的研究成果主要反映在药物代谢的多态性（polymorphism），如氧化多态性、S-甲基化多态性和乙酰化多态性。在人群中 CYP 酶活性高者为快（强）代谢型，酶活性低者为慢（弱）代谢型。药物代谢多态性研究对种族临床合理用药能提供更多的科学依据，提高治疗用药水平。

4. 促进新药的发展

新药的开发可来自药效学的筛选结果，也可以通过药动学和生物制剂研究发展新药。

（1）发展新药：通过药动学的研究可以了解药物吸收、分布和消除过程，发现药物存在疗效低或产生不良反应的因素，从而选择出优良的新药。例如氨苄西林口服生物利用度低（约 30%~50%），但在苯环上加上羟基的阿莫西林生物利用度可达 90%；二、三代头孢菌素如头孢呋辛、头孢他美和头孢泊肟注射剂，临床上是有有效、安全的抗菌药，然而，口服时不易吸收，故治疗效果差，但它们与酯结合成前体药，在胃肠道粘膜水解后释出原药就可发挥其抗菌作用。因此，提高药品的生物利用度是发展新药的重要途径。另一方面，改变药物体内代谢环节，提高疗效或降低不良反应是发展新药的另一途径，例如第二代抗组胺药特非那丁在肝代谢后的活性代谢物非索非那丁（fexofena-

dine) 药效比原药强, 但心脏毒性明显降低, 因而成为新的抗组胺药; 碳青霉烯类抗生素亚胺培南 (imipenem) 体外试验时, 具有抗菌谱广、杀菌力强, 对多数 β -内酰胺酶稳定等优点, 但体内试验时, 却疗效不佳。经动物体内药动学研究发现亚胺培南在动物和人体近端肾小管细胞中被脱氢肽酶代谢失活, 其代谢物对某些动物肾脏有一定毒性。如果加入脱氢肽酶抑制剂西司他丁 (1: 1) 联合应用, 就可以提高疗效、减低毒性。通过药动学研究寻找疗效高, 不良反应轻的新药的例子极多, 受到国际上制药企业的重视。

(2) 研制新剂型: 研制新的药品剂型的目的, 不仅外观上具有色、香、味等诱人乐于服食的特点, 更重要的是根据临床用药的需要而设计释药特点, 例如分散片、咀嚼片、混悬剂等速释制剂, 可迅速地使药物释出, 通过胃肠道吸收而发挥疗效, 这些制剂通常可在服药后 20~30 min 内达峰浓度、起效快, 退热止痛药的速释制剂就是例子。但对于治疗慢性病的药物来说, 相反地, 缓(控)释制剂更为合适, 因为缓(控)释制剂可以减少用药次数, 增加患者依从性, 保证疗效, 同时还可能降低因药物峰浓度过高而产生的不良反应, 例如硝苯地平、氨茶碱、沙丁胺醇等缓(控)释制剂都是深受医生和病人欢迎的药品。不同释药特点制剂的研制都是以药动学参数稳态血药浓度 (steady state plasma concentration, C_{ss}) 和生物利用度为依据的。此外, 生物利用度研究还可以作为衡量药品和制剂的质量标准, 也是药品临床研究的一种途径, 已如上述。

(三) 药品不良反应监测

药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。由于药物质量问题、超量、用药途径与方法不当引起的与用药目的无关或意外的有害反应, 在广义上说亦属药品不良反应, 但不属于药品不良反应监测的范畴。

药品上市是经过较详细而又系统地进行了药效学、药动学和安全性试验 (包括急性毒性、长期毒性、致突变、致畸、致癌试验) 及临床试验的。然而, 临床前的安全性试验是在动物身上进行的, 药效反应与药物代谢与人存在明显差异。据文献报道人体用药的不良反应与药品动物毒性研究结果相关率仅 5%~25%, 同时上市前药品的临床试验也有很大的局限性, 对于一个创新的一类药来说从 I 期到 IV 期临床受试人数不超过 3000 例, 临床上要监测一项不良反应的可能性 (95% 概率) 所需病例要增加 3 倍。因此, 一些较罕见但又严重的不良反应往往在上市后才被证实。例如心得宁在临床应用 4 年后才发现它诱发的自身免疫性反应 (眼-耳-皮肤-粘膜综合征), 非那西丁引起的急性肾乳头坏死的严重毒性更是在临床应用十几年后才发现; 1985 年调查上海某儿科医院发现庆大霉素引起耳聋并非少见, 这也在应用庆大霉素多年后才了解到的。此外, 不合理的多药合用, 药物的不良反应更多见。国外报道, 合用 6 种或更多种药时, 不良反应率可达 81.4%。然而, 要搞好这项工作必须建立不良反应监测系统, 经常收集详细登记的报告材料, 并对资料加以科学处理, 这样才可以及时掌握药物在人群中的不良反应情况, 及早作出判断和采取必要措施, 淘汰毒副作用大的药物。我国食品药品监督管理局为了加强药品不良反应监管工作, 制定了《药品不良反应监测管理办法》(试行), 明确指出: 其目的是为了加强上市药品的安全监管, 确保人体用药安全有效; 并