

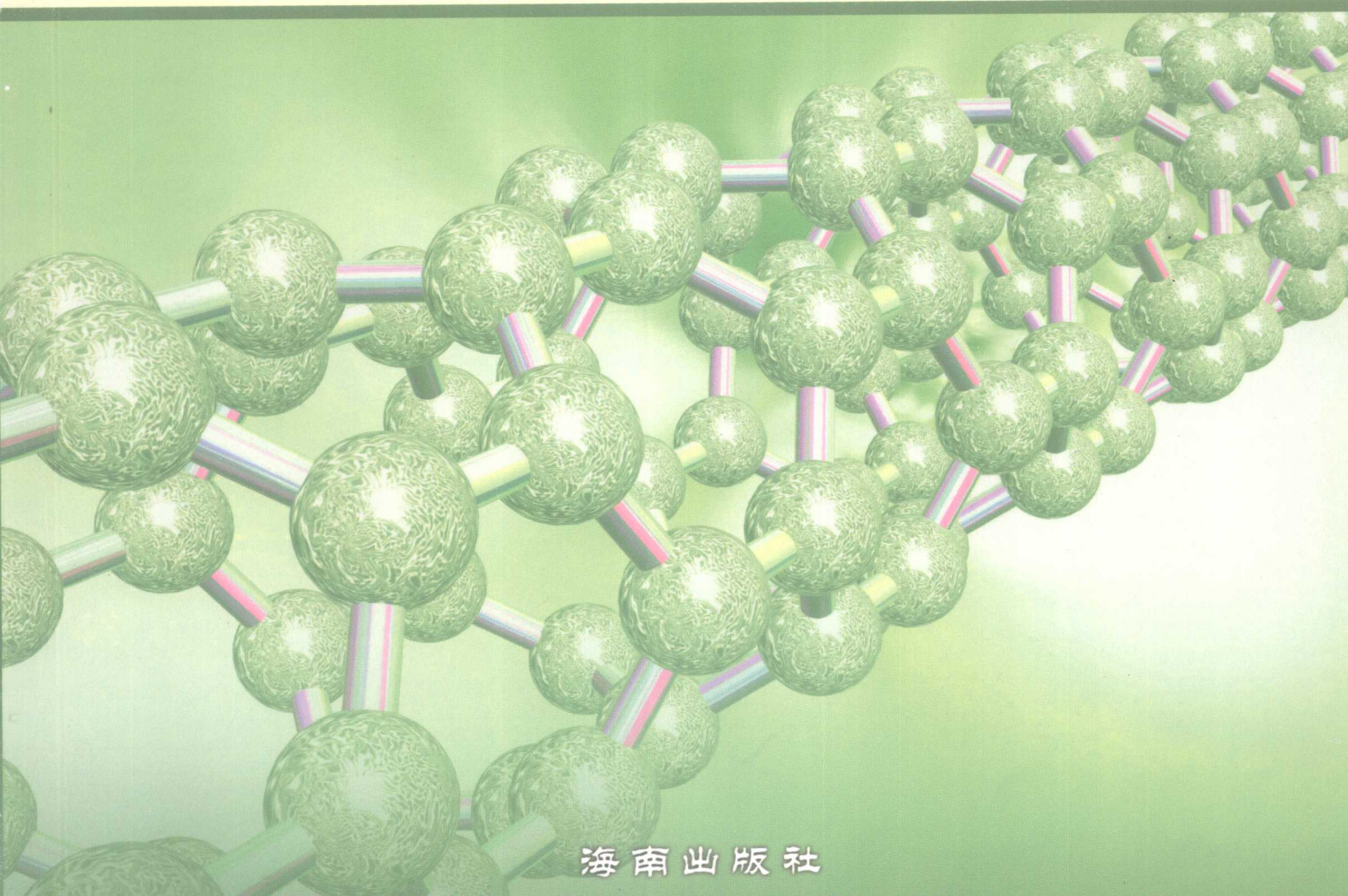
高等医学院校教材

临床药理学概论

主 编：王九辉

副主编：李佩琼 林明琴

云天佑 曾祥周



海南出版社

高等医学院校教材

临床药理学概论

主 编：王九辉

副主编：李佩琼 林明琴

云天佑 曾祥周

海南出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学概论/王九辉主编.—海口:海南出版社,2008.6

ISBN 978-7-5443-2511-0

I.临… II.王… III.临床医学:药理学-概论 IV.
R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 087138 号

临床药理学概论

主 编 王九辉

副 主 编 李佩琼 林明琴

云天佑 曾祥周

出版发行 海南出版社

地 址 海口金盘开发区建设三横路 2 号

网 址 <http://www.hncbs.cn/>

印 刷 海口晚报印刷厂

经 销 海南出版社

开 本 595×444 毫米 1/16

印 张 12.1

版 次 2008 年 6 月第一版

印 次 2008 年 6 月第一次印刷

印 数 1-2000

书 号 ISBN 978-7-5443-2511-0

定 价 42.00 元

序

王九辉博士从事临床药理学的科研和教学工作多年,现主持编写了这本《临床药理学概论》,我读后觉得此教材颇具特色,遂提笔作序。

和基础药理学不同,临床药理学是以人体为研究对象的一门学科,它所关注的是如何合理用药,达到防治疾病而又最大限度减少药物不良反应的目的。人类有史以来就依靠药物来消除疾痛。如今,现代医学突飞猛进,各种治疗方法都有长足进步。然药物治疗仍是治疗疾病最重要的手段之一。近几十年来,随着药物研制水平的提高,大量新药涌现市场,这对疾病的治疗起到了重要作用,但同时也带来了诸多的药物不良反应,甚至导致严重的药源性疾病。为使药物更好地为人类服务,就必须对药物有效性和安全性进行科学评价,并以此为依据合理使用药物,这种迫切的需要使临床药理学得以应运而生,并在短短几十年内迅速发展。

临床药理学的内容十分丰富。可以说,一切与临床用药相关的领域均是其研究范围。本书作为一本供医学和药学专业学生使用的教材,具有很强的实用性。其特点二,一是注重对临床药理学基础理论和方法的介绍,对临床药效学、临床药动学、TDM、药物不良反应及监测等基础知识均作了详尽的介绍,使读者能全面了解临床药理学的基本内容。第二个特点是紧紧抓住临床药理学的发展方向和热点问题,例如对近年来发展较快的遗传药理学和药物流行病学作了全面的阐述,使读者能了解临床药理学前沿知识。本书虽不是临床药理学方面的权威巨著,但作者对该学科领域的深刻理解和准确把握,使其不失为一本具有价值的临床药理学教材。

近年来,海南的医药产业发展迅猛,为海南经济发展作出了重要贡献。其持续发展需要临床药理学的支撑。遗憾的是,海南的临床药理学科发展相对滞后,专业人员缺乏,因此,海南急需在临床药理学领域培养自己的专业人才。海南医学院药理教研室的同仁们结合自身多年来的研究和教学经验,并追踪临床药理学的最新研究进展,编写了这本《临床药理学概论》。相信它必将对海南医药产业的发展作出贡献。

海南医学院副院长 刘军保教授

前 言

临床药理学是近几十年来迅速发展起来的一门药理学分支学科,它以医学和药理学为基础,以人体为研究对象,阐明药物与人体的相互作用及其规律。临床药理学是一门理论性和实践性都很强的学科,其内容丰富,职能众多,对新药研究开发、临床合理用药、药品管理等工作均具有重要的指导意义。目前,国内各大医药院校均已开设临床药理学课程,我院的临床药理学课程也已开设多年,学生通过对临床药理学学习,掌握该学科的基本理论和研究方法,为他们今后在临床工作中合理用药以及进行临床药理研究奠定基础。现在我们组织在教学第一线从事多年临床药理学教学和科研、具有丰富工作经验的教师编写了这本《临床药理学概论》教材,供高等院校医学和药学生临床药理学课程的教材或参考书,也可供从事临床药理学工作或对临床药理学学科有兴趣的相关专业人员参考。

在编写过程中,我们尽量实现教材内容的科学性、准确性、系统性和实用性。考虑到临床药理学课程的学时数为40课时,我们在编排上侧重对临床药理学基本理论和基本方法的介绍,而对于具体药物的临床应用,仅介绍了抗菌药物的合理应用这个临床用药中的热点问题。编写过程中强调教材的思想性、科学性、先进性、启发性和适用性,力争做到基础性与前缘性相结合,基础原理原则与新进展相结合。全书共十四章,分别介绍临床药效学、临床药动学、治疗药物监测、药物不良反应、药物相互作用、特殊人群用药、药物的临床试验和抗菌药物的合理应用等临床药理学的基本知识,另外还对时间药理学、遗传药理学和药物流行病学这几个临床药理学的边缘学科知识进行介绍。希望学生通过对本教材的学习,不仅能获得临床药理学较为系统的基础知识,也能跟踪当代临床药理学的前沿,为其从事临床药理学及相关工作打下坚实基础。

本教材的编写得到海南医学院药理学教授刘军保副院长的大力支持,在此深表谢意。

限于编者水平有限,书中难免有错误和不足之处,敬请读者批评指正。

王九辉

目 录

第1章 绪论	(1)
第1节 临床药理学的发展	(1)
第2节 临床药理学的研究内容	(2)
一、临床药动学与生物利用度研究	(2)
二、临床药效学研究	(2)
第3节 临床药理学的职能	(3)
一、临床药理学的职能	(3)
二、临床药理学与临床药学	(5)
三、临床药理学与药物治疗学	(5)
第4节 临床药理学在中医药研究中的重要意义	(6)
第2章 临床药物动力学	(8)
第1节 概述	(8)
第2节 药物在体内的基本过程	(8)
一、吸收	(8)
二、分布	(9)
三、生物转化	(10)
四、排泄	(11)
第3节 药物动力学基本原理	(11)
一、房室模型	(11)
二、消除动力学过程	(12)
三、药动学参数及其意义	(13)
四、药动学参数计算	(15)
第4节 群体药代动力学及其临床应用	(18)
一、群体药代动力学的基本概念	(18)
二、群体药代动力学的特点	(19)
三、群体药代动力学的研究方法及应用	(19)
第3章 治疗药物监测与给药方案	(21)
第1节 治疗药物监测	(21)
一、概述	(21)
二、治疗药物监测的药理学基础	(21)
三、治疗药物监测的范围	(23)
四、治疗药物监测的实施	(25)
五、治疗药物监测的局限性	(29)

第2节 给药方案设计	(29)
第4章 临床药理学的药效学问题	(33)
一、非特异性作用	(33)
二、特异性作用	(33)
第1节 药物剂量与效应关系	(34)
第2节 药物与受体	(37)
一、受体动力学	(38)
二、受体类型	(43)
三、第二信使	(44)
四、受体的调节	(46)
五、受体学说与临床用药	(46)
第3节 影响药物作用的因素	(47)
一、药物方面的因素	(47)
二、机体方面的因素	(48)
三、环境条件方面的因素	(51)
第4节 合理用药的原则	(53)
第5章 药物不良反应与药源性疾病	(55)
第1节 定义、分类和发生机制	(55)
一、定义和分类	(55)
二、药物不良反应和药源性疾病的病因学基础	(58)
第2节 药物不良反应和药源性疾病的诊断和处理	(62)
一、药物不良反应和药源性疾病的诊断	(62)
二、药物不良反应和药源性疾病的治疗原则	(63)
第3节 药物不良反应和药源性疾病的监测	(63)
一、药物不良反应监测的作用	(63)
二、药物不良反应监测的方法	(64)
第6章 药物相互作用	(68)
第1节 体外药物相互作用	(68)
第2节 药代动力学方面药物相互作用	(68)
一、影响药物的吸收	(68)
二、影响药物的分布	(69)
三、影响生物转化过程	(70)
四、影响药物的排泄	(71)
第3节 药效学方面药物相互作用	(72)
一、药物效应协同作用	(72)
二、药物效应的拮抗作用	(73)
第4节 药物相互作用引起的严重不良反应	(73)
第7章 药物流行病学	(75)
第1节 概述	(75)

一、药物流行病学的定义	(75)
二、药物流行病学的历史背景	(75)
三、药物流行病学的研究内容	(76)
第2节 药物流行病学的资料来源	(77)
一、生命统计资料	(77)
二、医学文献	(77)
三、ADR 病例报告	(77)
四、药物监测资料	(78)
五、其它资料	(79)
第3节 药物流行病学的研究方法	(79)
一、生态学研究	(79)
二、横断面研究	(80)
三、临床试验	(80)
四、病例对照研究	(81)
五、队列研究	(83)
六、药物利用研究	(84)
第4节 药物流行病学的贡献及发展前景	(84)
一、药物流行病学的贡献	(84)
二、药物流行病学的发展前景	(86)
第8章 小儿临床合理用药	(87)
第1节 小儿的药动学特点	(87)
一、吸收	(87)
二、分布	(88)
三、代谢	(89)
四、排泄	(90)
第2节 小儿的药效学特点	(91)
一、水电解质紊乱	(91)
二、神经毒性反应	(91)
三、遗传性酶缺乏性症的反应较严重	(92)
四、内分泌及营养物质供给易受药物干扰	(92)
五、影响骨骼和牙齿	(92)
第3节 新生儿用药的特有反应	(93)
一、对药物有超敏反应	(93)
二、药物所致新生儿溶血、黄疸和核黄疸	(93)
三、高铁血红蛋白症	(95)
四、出血	(95)
五、神经系统毒性反应	(96)
六、灰婴综合征	(96)
第4节 小儿用药的剂量	(96)

第5节 小儿用药的规范性和给药途径的选择	(98)
一、小儿用药的规范性	(98)
二、给药途径的选择	(99)
第9章 老年人的合理用药	(100)
第1节 概述	(100)
一、老年人各器官不同程度的衰退	(101)
二、老年人的用药特点	(102)
第2节 老年人的药动学特点	(103)
一、吸收	(103)
二、分布	(104)
三、代谢	(104)
四、排泄	(105)
第3节 老年人的药效学特点	(106)
一、中枢神经系统的变化对药效学的影响	(106)
二、心血管系统的变化对药效学的影响	(107)
三、内分泌系统的变化对药效学的影响	(107)
四、免疫系统的变化对药效学的影响	(108)
五、其他方面的变化对药效学的影响	(108)
第4节 老年人的用药原则	(108)
一、明确用药目的,严格掌握适应证	(109)
二、恰当选择药物及剂型	(109)
三、给药方案应个体化,必要时应 TDM	(109)
四、恰当联合用药	(110)
五、疗程不宜过长,长期用药应定期随访	(110)
六、减少和控制应用补养药	(110)
第10章 妊娠期及哺乳期的合理用药	(112)
第1节 妊娠期母体的药动学特点	(112)
一、药物的吸收	(112)
二、药物的分布	(112)
三、药物的消除	(112)
第2节 药物的胎盘转运	(113)
一、影响药物分布的普遍因素	(114)
二、药物的跨胎盘转运	(115)
第3节 胚胎-胎儿的药动学特点	(116)
第4节 药物对胚胎-胎儿的不良反应	(117)
一、胚胎-胎儿器官分化期	(117)
二、胎儿器官发育期	(118)
三、孕妇用药原则	(120)
第5节 哺乳期妇女的合理用药	(120)

第 11 章 时间药理学与临床用药	(122)
第 1 节 概述	(122)
第 2 节 时间药物动力学	(123)
一、吸收	(123)
二、分布	(124)
三、排泄	(124)
四、代谢	(125)
第 3 节 时间药效学	(125)
第 4 节 药物毒性的昼夜节律	(126)
第 5 节 时间药理学的应用	(127)
一、肾上腺皮质激素和胰岛素	(127)
二、抗哮喘药物	(128)
三、心血管疾病治疗药物	(129)
四、抗肿瘤药物	(130)
五、免疫抑制药物	(130)
第 12 章 遗传药理学与临床用药	(131)
第 1 节 遗传药理学的研究内容及意义	(131)
第 2 节 遗传药理学的基本概念	(132)
第 3 节 药物代谢酶的遗传药理学	(133)
一、细胞色素 P450 酶	(133)
二、N-乙酰化转移酶	(138)
三、甲基转移酶	(139)
第 4 节 药物受体的遗传药理学	(140)
一、受体遗传多态性与药物效应	(140)
二、肾上腺素受体的遗传多态性	(141)
三、阿片受体的遗传多态性	(143)
四、多巴胺受体的遗传多态性	(144)
第 5 节 药物受体反应性遗传变异	(144)
一、囊性纤维增生	(144)
二、胰岛素抵抗	(145)
三、恶性高热	(146)
四、血管加压素抵抗	(146)
第 13 章 新药的临床研究	(147)
第 1 节 概述	(147)
一、新药临床研究的概念	(147)
二、临床试验的起源	(147)
三、新药临床试验发展	(147)
四、临床试验的特殊性	(148)
第 2 节 新药临床研究实施前准备工作	(149)

第3节 新药临床研究的内容	(149)
一、临床试验	(149)
二、新药临床试验病例数	(150)
三、生物等效性试验	(150)
第4节 新药临床试验有关规定	(151)
附件:药物临床试验质量管理规范	(156)
第14章 抗菌药物的临床药理学	(166)
第1节 抗菌药物的体内过程	(166)
一、吸收	(166)
二、分布	(166)
三、代谢	(167)
四、排泄	(167)
第2节 抗菌药物的治疗药物监测	(167)
第3节 抗菌药物的不良反应及防治	(168)
一、毒性反应	(168)
二、变态反应	(170)
三、二重感染	(170)
第4节 细菌耐药性	(171)
一、细菌耐药的机制	(171)
二、细菌耐药性的防治	(171)
第5节 抗菌药物的合理应用	(172)
一、临床应用抗菌药物的基本原则	(172)
二、肾功能减退患者抗菌药物的应用	(173)
三、肝功能减退患者抗菌药物的应用	(175)
第6节 抗菌药物的临床应用	(175)
一、青霉素类	(175)
二、头孢菌素类抗生素	(177)
三、其它 β -内酰胺类	(178)
四、氨基糖苷类	(179)
五、大环内酯类抗生素	(180)
六、四环素类	(181)
七、氯霉素类	(181)
八、其它抗生素类	(182)
九、人工合成抗菌药	(183)
十、抗结核药	(185)

第1章 绪论

临床药理学(clinical pharmacology)是以人体为研究对象,研究药物在人体内的作用规律和人体与药物间相互作用的一门新兴学科。它以药理学和临床医学为基础,阐述药物代谢动力学、药物效应动力学、不良反应以及药物相互作用的规律等,以促进医药结合、基础与临床结合,指导临床合理用药,提高治疗水平,推动医学和药理学的发展。临床药理学既是药理学的一个分支,也是新药药理学研究中的最后综合阶段。通过对新药的临床药理学研究,对其做出确切、科学的评价,制定合理的用药方案,并为药品生产和管理提供科学依据。同时它还担负着在药物上市后对其不良反应进行监测,保障用药安全的任务。因而临床药理学对新药开发、药品管理、医疗质量和医药研究水平的提高具有十分重要的作用。

第1节 临床药理学的发展

传说上古时代的神农氏为天下苍生而遍尝百草,从此为后世奠定医学基础。虽然这只是一个传说,却也能说明临床药理学在人类医药发展史上的重要地位。用人体作药物试验的历史可以追溯到很早,如我国封建社会就有“君有病饮药臣先尝之”的记载,但其正式作为一个学科提出来,则应从1947年算起,即美国的Gold教授于Cornell大学举办临床药理学讲座,从此开创了临床药理学的新纪元。1954年,美国John hopkins大学的L. Lasagna教授建立了世界上第一个临床药理室,并开始讲授临床药理学课程。随后,许多欧美国家以及澳大利亚、新西兰和日本等国也纷纷建立临床药理研究机构,开设临床药理课程,培训专业人员,创办临床药理学杂志及出版临床药理学专著等。1980年在英国伦敦召开了第一届国际临床药理与治疗学会议,标志着临床药理学作为一门独立的学科已得到普遍承认。

60年代以来,临床药理学期刊和专著如雨后春笋,据估计,全世界有关临床药理学的杂志已达70多种,其中近半数是近30年内创办的。近几十年来,国际性的临床药理学术会议也十分频繁,这些会议涉及到的内容十分广泛,几乎包括各个系统药物的临床药理学和治疗学,如药效学、药代动力学、药代的环境和遗传因素、毒理学、药物成瘾、药物流行病学、药物相互作用与合理用药、临床试验、治疗药物监测、临床药理学研究方法学、临床药理教学与人才培养等。

近年来,临床药理学开始运用数学、化学和物理学等学科知识综合研究药物与人体的相互作用,为药物的临床评价提供了大量资料。在技术方法上,气相色谱、高效液相色谱、放射免疫和放射酶学等测定方法的广泛运用,使药动学、生物制剂学和生物利用度的研究工作都推向到一个新的阶段,从而使药物的疗效与不良反应都可能较准确地得到监测和评价。

临床药理学之所以在近几十年得到迅速的发展,主要由于以下三个方面的原因:①随着投

入市场的药品越来越多,新药的品种和数量不断增强,其有效性和安全性亟需评价,若没有现代水平的临床药理学研究,很难实现这一目标;②由于药物不良反应的严重性,特别是20世纪60年代欧洲发生的“沙利度胺”药害事件,引起世界的震惊,促使人们认识到加强对药物不良反应研究及监测的重要性和必要性;③人们从长期医学实践中认识到,为了安全有效地使用药物,必须加强对药物在人体作用规律的系统研究,做到合理用药。

我国在1961年上海召开的“寻找新药的理论基础和临床实际”学术会议上,已进行有关临床药理学的介绍和讨论,并强烈呼吁在全国范围内组织临床药理队伍,推动和开展临床药理工作。1979年7月卫生部在北京召开了第一届全国临床药理专题讨论会,重点讨论了“临床药理研究的重要性及其内容”及“新药临床前药理与临床药理研究的项目、指标和要求”二个专题,为开创我国的临床药理事业奠定了基础。

1980年北京医科大学建立了我国第一个临床药理研究所,之后又相继在湖南、北京、上海、广州等地的医学院校建立了临床药理培训中心,承担对临床药理医师的专业培训任务。为了适应中国新药审评与上市后再评价的需要,促进中国临床药理学科的发展,提高中国新药临床药理研究与评价的水平,加强药品审批和管理,推动医药事业的发展,国家食品药品监督管理局在全国相继设立了多个临床药理基地,承担各类新药的临床药理研究任务。与此同时,自20世纪80年代以来,我国已出版了多种临床药理学专著及教材,全国各医学院校较普遍开设了临床药理学课程。1985年,经国家科委批准,《中国临床药理学杂志》创刊。1986年,中国药理学会成立了临床药理分科学会,并先后被国际化学治疗学会和国际药理学会所属的临床药理学会接纳为团体会员。综上所述,我国的临床药理学专业已形成了队伍,有自己的学术组织与刊物,并已在教学、科研、培训、医疗会诊、药品评审及技术咨询服务方面发挥着积极作用。

第2节 临床药理学的研究内容

临床药理学的研究内容主要有药理学和临床研究两个方面,药理学方面包括药效学和药动学,临床方面包括临床试用、临床疗效及不良反应的监测、药物相互作用等。

一、临床药动学与生物利用度研究

主要研究药物在人体内转化的动态规律,也就是研究药物及其代谢物在体液内的浓度随时间变化的动态过程。药物在人体的过程包括吸收、分布、代谢和排泄四个过程,通常用房室模型对其体内过程的动态规律进行模拟,用数学的方法计算出各种药代动力学参数,并根据这些参数制定和调整给药方案,这对临床合理用药具有重要意义。

生物利用度是用药代动力学原理来研究和评价药物吸收进入血液循环的速度和程度,是评价药物制剂有效性的常用和有效的指标,包括绝对生物利用度和相对生物利用度。药物生物利用度常受药物剂型与患者对药物的吸收和肝脏首关效应的影响。

二、临床药效学研究

旨在研究药物对人体生理与生化机能的影响和临床效应,以及药物的作用原理。通过药效

学研究要确定药物在人体的治疗剂量,使每个患者都能得到最大的疗效和最少的不良反应,同时要观察剂量、疗程和不同给药途径与疗效之间的关系。

(一) 临床试验

新药临床试验,主要评价药物的疗效和不良反应。通过临床试验,对新药的安全性和有效性提供研究数据和评价结论,这是一个新药能否推广应用和投产的重要依据。临床试验分为四期,各期的研究内容及目的分别如下:I期临床试验为初期的临床药理学试验及人体安全性评价试验,观察人体对于新药的耐受程度和药物代谢动力学,为制定给药方案提供依据;II期临床试验为随机盲法对照实验,其目的是对新药的有效性、安全性做出初步的评价,推荐临床剂量;III期为扩大的多中心临床试验,遵循随机对照的原则,进一步评价药物的有效性和安全性;IV期临床试验其实是新药上市后的监测,在广泛使用的条件下考察药物的疗效和不良反应。

(二) 毒理学研究

研究药物在人体的药效时,应同时观察药物可能发生不良反应的性质与程度。在临床试验过程中,应详细记录受试者用药后的主、客观症状,并进行必要的实验室检查。如果发生不良反应,则应分析其发生的原因,提出可能的防治措施等。关于毒理学的研究,还必须与动物实验结果结合起来进行分析判断。

(三) 药物相互作用研究

药物相互作用是指两种或两种以上的药物合并或先后序贯使用时,药物在体内(甚至在体外容器内)产生作用和效应的变化。药物相互作用可以导致药物作用强度的增强或减弱,作用时间的延长或缩短,从而使药物产生有益的治疗效应,或者有害的不良反应,因而,药物相互作用是临床药理学重要的研究内容之一。目前研究药物相互作用的目的主要是防止严重不良反应的发生。

第3节 临床药理学的职能

一、临床药理学的职能

临床药理学的主要任务包括承担新药的评价(临床试验与临床验证);常用药物的评选(上市后的再评价,基本药,淘汰药);指导临床合理用药(参与治疗与会诊);监控药物不良反应;教学与培训临床药理专业人员;向卫生部门提供建议与咨询;临床药理服务(TDM、药物相互作用及新药咨询)等。

(一) 承担新药的评价与上市药物的再评价

对药物进行评价是临床药理学的重点研究内容。在新药开发审评过程中,通过I、II、III期临床试验,对新药的安全性和有效性提供研究数据与评价结论。在临床评价新药过程中,最基本的要求是安全、有效、价廉、质量良好及各项数据的可靠性,并应正确使用统计方法。在上述基本要求中,疗效是评价和评选药物的重要标准,有些药物虽然有一定的不良反应,但仍然可能成为一种好药。如果新药经临床试验证明其具有在效价上超过老药,或在某些方面优于老药,或能克服

老药的某些缺点(如不良反应),或与老药配伍时能加强老药的效果,或较老药价格低廉等特点,即可考虑推广应用或投产。

市场药物的再评价大多是由卫生部门根据临床应用中反映出来的问题,经研究后作出再评价的决定,并下达给临床药理基地负责组织实施的。基地根据任务对市场上某种药物进行有效性和安全性的评价性研究,并将研究结果向卫生部药政部门写出详细的评价报告,供药品管理、研制和使用部门对该品种做出科学的决策。市场药物再评价工作一般分为两类,一类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。另一类是进行药物流行病学调查,对再评价品种进行安全有效性评价,通常包括前瞻性和回顾性对比。

(二)对药物不良反应进行调查和监测

这是临床药理学的一项经常性任务,也是临床药理研究单位协助卫生行政部门加强对药品管理与监督的一项重要工作。随着药品种类的日益增多,药物不良反应发生率也逐年增加,由药物不良反应所引起的药源性疾病已成为一个重要的社会问题。各国卫生部门都十分重视对药物不良反应的监察,自 20 世纪 60 年代初开始,许多国家开始先后建立了药物不良反应报告、登记和管理制度,并成立了相应的监测机构,以便及早发现各种类型的药品不良反应,特别是那些严重的、罕见的以及以前未发现过的反应,及时发出警戒信号,帮助医药卫生人员及时了解有关不良反应的情况并采取必要的预防措施,保证患者的用药安全。

许多国家如瑞典、英国、美国等对药物不良反应都有比较严格的管理制度和相应的管理机构,如全国不良反应监督委员会或监督中心。在日内瓦还设有国际药品不良反应监督组织。在这些机构中均建立有不良反应报告系统,经常收集详细登记的不良反应情况,以便及早做出判断和采取必要的措施,并作为淘汰药物的标准。我国的药品不良反应监察工作开展较晚,1984 年完成“药品不良反应监察报告制度(讨论稿)”的制定,1985 年颁布的《药品管理法》将药物不良反应监察工作列入正式法规,1988 年在北京与上海的 10 所医院设立了不良反应监察工作的第一批试点单位。1989 年卫生部药品不良反应监察中心正式成立,并于 1997 年成为 WHO 药品不良反应监察中心的成员国之一。在 2001 年新的《药品管理法》中对不良反应监察工作有了更加详细的规定。

(三)承担临床药理学的教学与培训

教学培训任务主要是为医科学生开设临床药理学课程和承担临床药理学医师的专业训练。教学工作一般是在后期结合临床课程讲授,教学课时数不等。挪威、瑞典和芬兰等国家的临床药理学联合教学计划中规定的教学时数为 55 学时,实习生和研究生另加 15 ~ 20 学时,由临床医师结合会诊、专题讨论会或座谈会介绍一般临床药理学和药物治疗学方面的内容。对于毕业后欲从事临床药理学专业工作的医师,还需进行 2 ~ 4 年的专业培训,重点学习和掌握临床药理学研究工作的技能。目前国内的医学院校已普遍开设了临床药理学选修课程或讲座,我国的临床药理学教学时数初步定为 40 学时,约为基础药理学的三分之一。上海医科大学为药理专业本科生系统开设了临床药理学必修课,学时数为 107 学时。目前有许多院校已招收了临床药理专业的硕士和博士研究生。

除对学生的教学任务外,各地临床药理专业机构还结合实际,为临床医师、药师及药理学教师开设临床药理培训班。卫生部先后在全国建立了4个临床药理培训中心,其主要任务是举办培训班或进修班。学员通过培训,基本上能掌握临床药理学的基础理论与基本方法,以及新药评审要求、临床试验设计原则和试验方法等。

(四)提供临床药理服务

结合临床药理学的主要研究内容,可积极发挥其专业特点,开展临床药理服务,内容包括:

1. 开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),通过采用灵敏的测试仪器来研究患者体液,特别是血液中药物浓度与疗效和毒性的关系,从而获得最佳治疗剂量,制定个体化给药方案。

2. 积极承担新药的临床研究任务,在新药审批中提供技术咨询,开展药物不良反应监察、市场药物再评价工作。在药品研究、生产、使用管理中向政府药品监督管理部门及生产、研制和使用单位提供咨询意见。

3. 协助临床研究人员制定药物治疗和研究计划,包括I、II、III期临床试验和上市后的IV期临床试验,指导参加试验的医生和研究人员对临床研究计划的制定和实施。

4. 通过临床药理会诊,协助解决本专业疑难病例的诊断和治疗,包括药物不良反应的诊断和处理,指导临床合理用药。

二、临床药理学与临床药学

临床药学是临床药理学的姊妹学科,虽然它们有各自特定的研究内容和实践范围,但边缘学科之间的渗透在它们之间显得尤为突出。

临床药学是运用现代药学知识,结合临床,研究各种药物在患者体内所起的作用及代谢等方面的规律,并使药物发挥最大的疗效,以保证患者合理、安全和有效使用药物的一门学科,是研究具体病人合理用药的一种临床实践。临床药学是现代药学与临床相结合的产物,它利用多学科的理论 and 成果,包括物理学、化学、药物化学、生物化学、生物药剂学、临床药理学、临床医学和治疗学,结合病人的具体情况,研究合理应用药物的方法,以达到安全、有效的用药目的。临床药学的研究内容较为广泛,如处方分析、参与临床治疗、协助医生制定个体给药方案、进行药物信息咨询、进行药动学试验等。临床药学也是将临床药理学、药剂学的理论落实到剂型设计中,以提高药品质量的一种科学实践,对提高用药水平和用医疗质量有着十分重要的意义。

临床药学与临床药理学既互相渗透,又存在差别,其主要差别在于临床药理学研究的主要目的是评价新药,对象是群体健康人和病人,而临床药学则是通过设计生产的剂型实现用药个体化,以提高用药水平为主要目的,其研究对象是个体病人。

三、临床药理学与药物治疗学

药物治疗学是研究药物治疗疾病的理论和方法的一门学科,着重研究在疾病防治中药物的选择及用药方法。临床疾病治疗所获得的疗效,约有70%来自于药物,应用药物治疗疾病是临床医师广泛应用的基本手段。药物通过其有益的药物作用对疾病发挥有利的影响,从而产生治疗效应,这是药物治疗学的基本目的。

临床药理学作为一门新兴的边缘学科,是在基础药理学和药物治疗学的基础上建立和发展起来的,没有药物治疗的实践,就不会有临床药理学的出现,而临床药理学的发展,又大大促进了临床药物治疗水平的提高,临床药理学与药物治疗学之间存在的是一种相互依存、相互促进的辩证关系。

有人认为药物效应和疾病本身存在多种可变因素,而且是无法控制的,故而科学的方法不适用于药物治疗疾病的研究。这种观点是不全面的,疾病的临床现象是可以确切描述的,有的甚至可以精确地进行定量分析,而药物所产生的药理效应,同样可以通过经缜密设计的临床试用而得出确切的结论。

长期以来,临床用药主要是凭医师经验。事实上,凭借临床实践积累的用药方案具有一定的科学性,特别是在对疾病的机制及其与药物效应间的相互作用尚不十分清楚,而又需要及时做出恰当用药决策的情况下,“经验方”往往具有十分重要的意义。“经验方”用于类似疾病,常可取得一定的疗效,但是病情往往是复杂多变的,加上患者之间的个体差异和药物本身特点,对于危重和病情复杂的病种,“经验方”多不能奏效。很显然,公式化的固定处方治疗不能适应病情的变化,因而是一种片面欠妥当的治疗方法。随着 60 年代以来的新药大量出现,如何选好和用好药物,已成为广大临床医师面临的实际问题,这就大大冲击了以临床经验为主的药物治疗在临床医学中的地位。临床药理学运用多种基础学科的理论和研究方法来从事临床药物研究,从而对药物疗效和安全性做出科学的评价,使药物治疗有可能达到以最小风险而获得最大治疗效益的目的。

第 4 节 临床药理学在中医药研究中的重要意义

中医药在我国有着悠久的历史,我国最早的中药著作《神农本草经》大约著于公元一世纪,为后汉学者对我国上古时期医药经验所作的第一次总结,收载药物 365 种,其中记述了不少有关药理学内容,如麻黄治喘、大黄导泻、常山截疟、雷丸祛虫、海藻治瘰等,至今仍为中西医临床所袭用。明朝李时珍广泛收集民间药用知识和经验,在总结历代本草学基础上,经实地考察和反复实践,编写了《本草纲目》,载药 1892 种,植物图志 1120 幅,附方 1200 多,其内容之丰富,超过了世界上任何本草或药物学文献,对我国和东西方医药发展产生了重要影响。但是,我国对中草药的研究主要靠感性认识和广泛的临床实践,直到 20 世纪才开始对中草药进行现代研究。从临床药理学角度来说,这种研究还远不够深入,水平也亟待提高。

中医药学和西医药学的发展经历了不同的曲折道路,形成了两个不同的学术思想体系,但是它们也有统一的方面。例如它们所面对的人体疾病是统一的,其药理研究对象都是药物和机体间相互作用的规律和机制,这在客观上也是统一的。近几十年来,西药药理研究中迅速发展起来的临床药理学和分子药理学大大推动了新药和基础药理学的理论和实际研究工作,这一点很值得作为中药临床药理学研究工作的借鉴。为了更好地促进中医药在理论上的迅速发展,使之现代化,就要走中西医结合的道路,充分运用现代科学最先进的技术和方法进行研究,集古今中