

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校教材

临床药理学教程 学习指导手册

第2版

魏尔清 陈红专 主编



科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校教材

临床药理学教程学习指导手册

第2版

主 编 魏尔清 陈红专

副主编 陈季强 陈 忠 余自成 胡国新

编者名单(按姓氏笔画排列)

王 昊	上海交通大学医学院	王炳顺	上海交通大学医学院
方向明	浙江大学医学院	许 毅	浙江大学医学院
汤慧芳	浙江大学医学院	苏炳华	上海交通大学医学院
余自成	上海交通大学医学院	沈华浩	浙江大学医学院
张纬萍	浙江大学医学院	陈 忠	浙江大学医学院
陈生弟	上海交通大学医学院	陈红专	上海交通大学医学院
陈季强	浙江大学医学院	陈枢青	浙江大学药学院
周文华	宁波市戒毒研究所	周红宇	温州医学院
周冠怀	上海交通大学医学院	胡国新	温州医学院
项美香	浙江大学医学院	唐法娣	浙江大学医学院
翁中芳	上海交通大学医学院	谢强敏	浙江大学医学院
魏 宁	浙江大学医学院	魏尔清	浙江大学医学院

主编助理 卢韵碧 高小玲

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本学习指导手册是魏尔清、陈红专主编的《临床药理学教程》(第2版)教材的配套学习材料。《临床药理学教程》较系统地介绍临床药理学的主要理论和药物应用问题,但涉及面很广,内容丰富,在短时间内学习掌握这门课程有很大难度。本手册为了帮助学员能够提纲挈领地掌握重点内容,编写了临床药理学教学大纲,从中精心选择了一些重点问题,并作了概括。手册的内容包括要求和复习思考题。要求分为“掌握”和“了解”两个层次;复习思考题是本课程中的重要问题,学员学习有关内容后,可根据复习思考题了解自己重点内容掌握的情况。

本手册作为教学辅助材料,可用于各类使用《临床药理学教程》(第2版)进行的临床药理学教学。

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学教程学习指导手册/魏尔清,陈红专主编. —2版. —北京:科学出版社,2007

中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校教材
ISBN 978-7-03-019870-9

I. 临… II. ①魏…②陈… III. 临床医学:药理学—医学院校—教材
IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 136437 号

责任编辑:胡治国 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年7月第一版 开本:787×1092 1/16

2007年9月第二版 印张:24

2007年9月第七次印刷 字数:548 000

印数:16 001—20 000

定价:39.00元(全二册)

(如有印装质量问题,我社负责调换〈双青〉)

第2版 前言

《临床药理学教程学习指导手册》是魏尔清、陈红专主编的《临床药理学教程》(第2版)教材的配套学习材料。由于临床药理学涉及面很广,内容极为丰富,在短时间内学习掌握这门课程有很大难度,需要有一本简明扼要的学习指导手册来帮助。鉴于这一考虑,我们沿用第1版的做法,编写了本学习指导手册,提出教学大纲,并从中精心选择了一些重点问题,作了概括。

手册的内容包括要求和复习思考题。要求分为“掌握”和“了解”两个层次。掌握内容为重点关键问题,需要做清晰的理解和记忆,手册对这部分内容的要点作了简要叙述;了解内容需要做一定的理解并记忆其梗概。复习思考题是本课程中的重要问题,学员学习有关内容后,可根据复习思考题来了解自己对重点内容掌握的情况。

应当强调的是,学习指导手册并不能代替对教材的系统学习。学员应当对临床药理学各部分内容逐一学习、理解和记忆,在复习教材内容时,可用本手册帮助掌握重点内容,并了解自我掌握的情况。

编者

2007年5月

第1版 前言

《临床药理学教程学习指导手册》是《临床药理学教程》教材的配套学习材料。由于临床药理学涉及面很广,内容极为丰富,在短时间内学习掌握这门课程有很大难度,因此需要有一本简明扼要的学习指导手册帮助。鉴于这一考虑,我们编写了这本学习指导手册,从教学大纲中精心选择并概括了一些重点问题,以便学员学习掌握。

本手册的内容包括要求和复习思考题两部分。要求分为“掌握”和“了解”两个层次。要求掌握的内容为重点关键问题,需要清晰的理解和记忆,手册对这部分内容的要点做了简要叙述,学员可在理解内容的同时记忆其梗概。复习思考题是本课程中的重要问题,学员学习有关内容后,可根据复习思考题了解自己对重点内容掌握的情况。

应当强调的是,学习指导手册并不能代替对教材的系统学习。学员应当对临床药理学各部分内容逐一学习、理解和记忆,在复习教材内容时,可用本手册帮助掌握重点内容,并了解自我掌握的情况。

编者

2000年10月

目 录

第2版前言

第1版前言

第一章 概论	1
第二章 临床药效学基础	2
第三章 临床药动学基础	4
第四章 药物不良反应和药源性疾病	6
第五章 药物临床试验	8
第六章 治疗药物监测	10
第七章 循证医学与 Meta 分析	12
第八章 遗传药理学和药物基因组学	14
第九章 特殊人群的临床药理学	15
第十章 联合用药及药物相互作用	18
第十一章 药物依赖性及药物滥用	20
第十二章 精神障碍用药的临床药理	22
第十三章 神经系统疾病用药的临床药理	24
第十四章 心血管系统疾病用药的临床药理 I	26
第十五章 心血管系统疾病用药的临床药理 II	29
第十六章 支气管哮喘的药物治疗	32
第十七章 消化系统疾病用药的临床药理	34
第十八章 内分泌及代谢性疾病用药的临床药理	36
第十九章 免疫及炎症性疾病用药的临床药理	39
第二十章 抗菌药物的临床药理	42
第二十一章 抗恶性肿瘤药的临床药理	45
第二十二章 常见急救用药的临床药理	48

第一章

概 论

一、要 求

1. 掌握 临床药理学研究内容;临床药理学的任务。

【临床药理学研究内容】 ①药效学研究,考核药物的疗效,指标大致有:a. 客观指标,较为可靠,应尽可能采用;b. 临床观察,包括医生诊察和病人主诉,需要采用盲法或按标准分等级等方法,保证疗效判定的客观准确。②安全性研究,观察药物不良反应,寻找避免或减少不良反应的途径和方法。③药动学研究,定量测定和观察药物体内过程特点,并根据药物浓度变化规律,预测用药后体内药物浓度及疗效,指导用药方案的制订和调整。

【临床药理学的任务】 ①指导临床医生合理用药,临床药理学知识的普及有利于提高药物治疗的水平和质量。②新药研究与评价,按规定经审批后进行,应当符合伦理学准则和客观科学性要求。③上市药物再评价,特别用于:a. 药物存在疗效不佳或毒性较大的问题;b. 进行药物流行病学调查;c. 进行药物经济学评价。④药物不良反应监测,应建立和完善不良反应报告制度。⑤教学、培训与社会服务。

2. 了解 临床药理学的形成和发展;临床药理学的其他概念。

二、复习思考题

- (1) 临床药理学研究包括哪些基本内容?
- (2) 临床药理学有哪些任务?

第二章

临床药效学基础

一、要 求

1. 掌握 药物的治疗作用、不良反应及作用机制;药物的最大效应(效能)和效价强度;临床药效的延迟;药物治疗方案与临床疗效。

【药物的治疗作用】 指药物产生的符合用药目的、有利于防病和治病的作用。分为:①对因治疗,是指消除原发致病因子的治疗,如抗生素杀灭体内致病微生物,解毒药促进体内毒物消除等;②对症治疗,是指改善症状的治疗,如高热时应用解热镇痛药,对糖尿病用胰岛素及口服降血糖药等;③补充疗法(替代疗法),补充体内营养或代谢物质不足,如补充激素、维生素、微量元素等。

【药物的不良反应】 是指不符合药物治疗目的,并给病人带来病痛或危害的反应。包括:①副作用,是指药物在治疗剂量时产生的、与治疗目的无关的作用,给病人带来轻微的不舒适或痛苦,多半是可以恢复。②毒性反应,一般是用量过大或用药时间过长,药物在体内蓄积过多引起的严重不良反应。③后遗效应,是指停药后血浆药物浓度下降至阈浓度以下时残存的药理效应。④停药反应,是指反复、长期应用某些药物后,一旦突然停药,原有症状再度出现或加重,也可能出现一些与疾病无关的症状。⑤变态反应,是指药物引起的异常免疫反应,又称过敏反应。

【药物作用的机制】 药物作用的机制一般涉及药物与机体细胞上作用靶点,包括药物与受体、酶、离子通道、核酸、载体、免疫系统相关分子、基因等结合,并产生相互作用,引起机体生理、生化功能的改变,进而发挥作用。有些药物通过理化作用或补充机体所缺乏的物质而发挥作用。

【最大效应】 最大效应(效能)是指药理效应的极限。随着药物剂量或浓度增加,效应也随之增加;当效应增加到最大限度后,即使再增加剂量或浓度,效应不再继续增强。效能反映药物产生效应的能力,例如,呋塞米排钠利尿作用的效能远远大于氢氯噻嗪。

【效价强度】 效价强度是指作用性质相同的药物在达到相同水平的效应时,比较各药所需的剂量大小(或浓度高低)。这种达到相同水平效应时所用的剂量,又称为等效剂量。等效剂量较小者效价强度大,等效剂量较大者效价强度小,例如,吗啡常用镇痛剂量为

10 mg, 哌替啶为 100 mg, 前者比后者强 10 倍。

【临床药效的延迟】 药物从产生初始分子效应, 到组织、器官反应, 最后综合形成临床效应, 有一个时间过程。药物与其药理作用靶部位相互作用到产生临床效应, 往往存在延迟现象, 例如, 使用质子泵抑制剂或 H_2 受体阻断剂, 可迅速升高胃内 pH, 但溃疡的愈合发生较晚; 癌症化疗也可产生延迟的治疗效应, 通常要到血浆或组织中检测出药物后很久, 才出现疗效。

【药物治疗方案与临床疗效】 ①给药剂量, 给药剂量是决定药物治疗是否有效, 是否会产生毒性的重要因素。②给药间隔, 在每日总剂量不变的情况下, 如果每次给药剂量的时间分布不同, 疗效亦有不同。③用药疗程, 许多药物需要用药达到一定时间(疗程)才能奏效或维持疗效。④时辰给药, 机体在不同昼夜时刻处理药物的能力有所不同, 对药物的敏感性也有节律变化。⑤其他, 首次剂量、给药途径等。

2. 了解 药物的药理作用与效应; 药理效应的选择性; 受体的概念、激动药与拮抗药、受体的调节; 药物作用的其他机制; 药物作用或疗效评价的方法; 药物量效关系中最小有效量、半数有效量 (ED_{50})、斜率、个体差异的概念; 量反应型、质反应型、时反应型量效关系的概念; 药效与病人疾病状态以及机体内环境的关系。

二、复习思考题

- (1) 举例说明药物的治疗作用有哪些类型。
- (2) 药物不良反应包括哪些方面?
- (3) 什么是药物的最大效应(效能)? 请举例说明。
- (4) 什么是药物的效价强度? 请举例说明。
- (5) 药物作用的机制包括哪些方面?
- (6) 临床药效的延迟是指什么? 并举例说明。
- (7) 药物治疗方案通过哪些方面的因素而影响临床疗效?

第三章

临床药动学基础

一、要 求

1. 掌握 药物代谢动力学(药动学)的基本概念和研究目的;药物转运、生物转化、消除、处置的概念;影响口服给药吸收的因素;一级动力学过程的特征;半衰期;表观分布容积;总清除率;生物利用度及计算方法;药动学原理的临床应用。

【药物代谢动力学的基本概念和研究目的】 ①药物代谢动力学(简称药动学)是应用动力学原理研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程,阐明药物在体内量变规律的一门科学。②将药动学的原理应用于病人疾病的治疗控制,使药物治疗个体化,以达到优化药物治疗的目的。

【药物转运、生物转化、消除、处置的概念】 ①药物在吸收、分布和排泄过程中,化学结构没有改变而只有部位改变,称为转运。②药物在代谢过程中,化学结构发生改变,又称为生物转化。③代谢和排泄过程反映药物从循环中的消失,统称为消除。④分布、代谢和排泄过程,通常被统称为处置过程。

【影响口服给药吸收的因素】 ①主要吸收部位在小肠,因为小肠吸收面积大、蠕动快、血流供应丰富,且多数药物在肠液 pH 下溶解度高。②胃肠道的蠕动,甲氧氯普胺促进胃排空,可加快其他药物的吸收;M 受体阻断药减慢胃排空,可减慢其他药物的吸收;肠蠕动过快妨碍药物吸收。③内脏血流,低血容量时内脏血流大幅度减少,药物吸收显著变慢。④药物制剂特点,如剂型和晶粒大小。⑤首过效应,药物口服后由肠腔进入体循环之前,经过胃肠壁和肝脏时被药酶灭活,使得进入体循环的药量减少。

【一级动力学过程的特征】 药物浓度变化的速度依赖于药物浓度,即每单位时间从体内消除的比例恒定,而不是消除的药物量恒定;无论药物浓度的高低,其消除半衰期恒定。大多数药物在体内的吸收、分布和排泄过程,都可用一级(或线性)动力学来描述。

【半衰期】 ①半衰期(生物半衰期, $t_{1/2}$)是药物在体内分布达到平衡状态后,药量(或血药浓度)减少一半所需的时间,通常指血浆药物的消除半衰期。②大多数药物在一定剂量范围内,其消除都按一级动力学过程,所以半衰期是常数。③半衰期的长短反映了机体有关器官对药物消除能力的强弱。④药物半衰期的改变,是在疾病状态下调整给药剂量的一

个主要参考依据。

【表观分布容积】 表观分布容积(V_d)是体内药量(或给药剂量)与血药浓度间的一个比例常数,单位为 L 或 L/kg 体重。它没有直接的生理意义,也与人体体液的真实体积无关。它表示给药剂量按血药浓度来分布时,所需的理论体积数。

【总清除率】 总清除率(Cl)是指单位时间内从体内清除的表观分布容积数,即单位时间内有多少体积血中的药量被清除,单位为 mL/min 或 mL/(min·kg)。清除率可用来表示药物消除的速度,是肾、肝等器官清除率之和。

【生物利用度】 生物利用度(F)是指总的给药剂量从给药部位吸收进入全身循环中的百分数。①绝对生物利用度,用从给药部位吸收进入体循环的药量,除以直接静脉注射进入体循环的药量($AUC_{po}/AUC_{iv} \times 100\%$)来计算,可作为剂型吸收程度的评价指标。②相对生物利用度,试验制剂相当于参比制剂 $[AUC_{po}(\text{试验制剂})/AUC_{po}(\text{参比制剂}) \times 100\%]$ 的吸收百分率,用于改变药物剂型(一般为口服剂型)的研究。

【药理学原理的临床应用】 应用药理学的基本原理,用于:①确定给药剂量,包括负荷剂量、药物蓄积量、维持剂量。②维持治疗血药浓度,根据药物的治疗反应并监测血药浓度,对方案作进一步必要的调整,使血药浓度始终维持在治疗范围内。③根据血药浓度设计给药方案,以维持平均稳态血药浓度,并维持最低或最低-最高稳态血药浓度。

2. 了解 药物经不同途径给药后的吸收特点;药物分布、代谢、排泄及其影响因素;零级动力学以及 Michaelis-Menten 动力学过程的特征;房室模型概念。

二、复习思考题

- (1) 简述药物代谢动力学(药理学)的基本概念和研究目的。
- (2) 药物转运、生物转化、消除、处置的概念分别是什么?
- (3) 影响口服给药吸收的因素有哪些?
- (4) 简述一级动力学过程特征。
- (5) 半衰期的定义是什么?有什么特点及意义?
- (6) 简述表观分布容积的概念。
- (7) 简述总清除率的概念。
- (8) 生物利用度是指什么?有哪两种?分别如何进行计算?
- (9) 药理学原理在临床用药中有哪些应用?

第四章

药物不良反应和药源性疾病

一、要 求

1. **掌握** 药物不良反应的广义和狭义两种概念;药源性疾病的概念;不良事件及严重不良事件;药物不良反应判断原则;甲型、乙型、丙型药物不良反应的概念及特点;药源性疾病的预防原则。

【药物不良反应的概念】 ①广义的药物不良反应,凡是不符合用药目的并给病人带来病痛或危害的反应,统称为药物不良反应。这是指某种药物(任何剂量)产生的一切有害的反应。在药理学教学和研究中,一般采用这一广义的概念。②狭义的药品不良反应,是指上市药品在正常用法用量情况下出现的与用药目的无关的有害反应。这是指合格药品在按规定剂量正常应用过程中产生的不良反应。在临床用药安全性监管中,采用这一狭义的概念,以区分药物过量等其他情况。

【药源性疾病的概念】 药源性疾病是指因药物不良反应致使机体某(几)个器官或局部组织产生功能性障碍或器质性损害,而出现的一系列临床症状和体征。它不仅包括药物正常用法用量情况下所出现的不良反应,也包括由于超量、误服、错用以及不正常使用药物而引起的疾病,但一般不包括因使用药物超过极量所引起的急性中毒。

【不良事件及严重不良事件】 ①不良事件是指病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件,但并不一定与治疗有因果关系。②严重不良事件是指临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡,导致先天畸形等事件。

【药物不良反应判断原则】 我国不良反应监察中心制定的原则是:①开始用药时间与可疑不良反应出现,有无合理的先后关系。②可疑不良反应是否符合该药品已知的不良反应的类型。③可疑不良反应能否以合用药物的作用、病人的临床状况或其他疗法的影响来解释。④停药或减量后,可疑不良反应是否消失或减轻。⑤再次接触同样药品后,同样的不良反应是否重新出现。

【甲型药物不良反应的概念及特点】 ①概念:甲型(剂量关系密切型)不良反应主要由药物本身或由其代谢产物所引起,是药物固有药理作用的增强和延续,有明显的量效关系,

由药物的副作用、毒性反应等引起的药源性疾病均属于此类。②特点:具有剂量依赖性和可预测性,这类药物不良反应的发生率高,死亡率低,可通过调整剂量来预防。例如,用胰岛素治疗糖尿病,剂量过大可引起低血糖,适当控制剂量可以减少和避免其发生。

【乙型药物不良反应的概念及特点】 ①概念:乙型(剂量关系不密切型)药物不良反应是与药物固有药理作用无关的异常反应,主要与药物变态反应或病人的高敏体质有关。②特点:与用药剂量无关,难以预测,其发生率较低,但死亡率较高。该型不良反应有病人免疫功能异常引起的药物变态反应(药物过敏)及遗传缺陷引起的特异质反应。

【丙型药物不良反应的概念及特点】 ①概念:丙型(特殊型)不良反应主要指药物引起的基因突变、癌症、畸胎等。②特点:药物引起生物体的遗传物质 DNA 的改变,表现为三种作用,即致突变作用、致癌作用和致畸作用。

【药源性疾病的预防原则】 ①选药要有明确的指征,不仅要针对适应证,还要排除禁忌证,反对使用疗效不明确的药物。②要有目的的联合用药,争取能用最少品种的药物达到治疗目的;必须联合用药时,要排除药物之间因相互作用而引起的不良反应。③根据所选药物的药理学特点制定合理的用药方案。④在用药过程中严密观察药物的疗效和病人的反应,发现异常时应尽快查明原因,及时调整剂量或更换治疗药物。

2. 了解 药物不良反应的重要性以及其他相关概念;药物不良反应判断级别;药物变态反应;药物不良反应的易感因素;药源性疾病的类型;常见的药源性疾病;药源性疾病的诊断、处理原则;药物警戒和不良反应监察。

二、复习思考题

- (1) 广义和狭义的药物不良反应分别有什么定义,分别用在什么情况?
- (2) 药源性疾病的概念是什么?
- (3) 什么是不良事件及严重不良事件?
- (4) 判断药物不良反应有哪些原则?
- (5) 简述甲型药物不良反应的概念及特点。
- (6) 简述乙型药物不良反应的概念及特点。
- (7) 简述丙型药物不良反应的概念及特点。
- (8) 预防药源性疾病需要掌握哪些原则?

第五章

药物临床试验

一、要 求

1. **掌握** 药物临床试验的概念; 临床试验分期(I ~ IV期)及其目的; 新药的定义及注册分类; 临床试验中的伦理性原则; 主要和次要观察指标; 双盲临床试验的概念; 随机双盲临床试验的概念。

【药物临床试验的概念】 药物临床试验指任何在人体(病人或健康志愿者)进行药物的系统性研究, 以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 目的是确定试验药物的疗效与安全性。

【I期临床试验】 初步的临床药理学及人体安全性评价试验。I期临床试验包括: ①单次给药耐受性试验; ②多次给药耐受性试验; ③药代动力学。其目的是为制定给药方案提供依据。I期临床试验基于临床前试验结果, 首次将试验药物用于人体, 研究人对新药的耐受程度(安全性)、药物体内过程的特点, 提出新药安全有效的给药方法; 同时, 也包括国外数据的重现性和人种差异的研究。

【II期临床试验】 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, 也包括为确定III期临床试验研究设计和给药剂量方案提供依据。此阶段的研究设计, 根据具体的研究目的, 可采用多种形式, 包括随机盲法对照临床试验。其目的是: ①确定适应证; ②探索用法用量; ③为III期方案提供依据。

【III期临床试验】 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。试验应有足够样本量, 一般采用随机盲法对照试验。充分的证据包括临床意义、统计意义、稳定性和可重复性。

【IV期临床试验】 新药上市后由申请人进行的应用研究阶段。其目的是: ①考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应; ②评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系; ③改进给药剂量等。

【新药的定义及注册分类】 ①新药是指未曾在中国境内上市销售的药品。②我国将新药分成中药、化学药品和生物制品三大类, 每一大类又包括了不同的注册分类, 不同注册

类别的新药在申请临床试验及生产批件时,需要提供试验资料的要求也不同。

【临床试验中的伦理性原则】 ①临床试验的基本条件,应符合国家有关规定,能确保受试者的安全。②伦理委员会,为确保受试者的权益并为之提供公众保证,参加临床试验的医疗机构应成立伦理委员会,试验方案及其修改需经伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。③知情同意书,研究者必须向受试者说明有关临床试验的详细情况,如受试者自愿参加试验,应书面签署知情同意书。

【主要和次要观察指标】 ①主要指标,是能够为临床研究主要目的提供可信证据的指标,又称主要变量或目标变量。主要指标一般为疗效指标或安全性指标。②次要指标,是指与试验主要目的有关的附加支持指标,也可以是与试验次要目的有关的指标。③在评价临床试验的疗效或安全性时,应以主要指标为依据。

【双盲临床试验的概念】 是指临床试验中受试者、研究者、参与疗效和安全性评价的医务人员、监查员、数据管理人员、统计分析人员都不知道治疗分配程序,即哪一个病例分入哪一个组别。在一个临床试验,反映疗效和安全性的主要变量是一个受主观因素影响较大的变量时,必须使用双盲试验。

【随机双盲临床试验的概念】 随机化是指临床试验中受试者接受何种药物,随机遇而做出安排,不掺杂人为干扰因素,为以后评价疗效和安全性提供客观的基础。随机化能使各种影响因素在处理组与对照组中的分布都趋于相似,使得两组具有可比性。随机化与双盲法同时使用,使选择受试者和分组时,可避免因处理分配不当而导致的偏倚。

2. 了解 药品注册有关规定;临床试验分期的意义;中药、化学药品和生物制品的分类及临床试验要求;临床试验设计的一般原则;临床试验的各种设计类型和比较类型;其他有关盲法和随机化的概念和实施措施;数据管理及统计。

二、复习思考题

- (1) 药物临床试验的概念是什么?
- (2) 简述 I 期临床试验的定义及其目的。
- (3) 简述 II 期临床试验的定义及其目的。
- (4) 简述 III 期临床试验的定义及其目的。
- (5) 简述 IV 期临床试验的定义及其目的。
- (6) 简述新药的定义及注册分类的要点。
- (7) 如何在临床试验中贯彻伦理性原则?
- (8) 临床试验中,采用的主要和次要观察指标分别是什么?
- (9) 简述双盲临床试验的概念。
- (10) 简述随机双盲临床试验的概念。

第六章

治疗药物监测

一、要 求

1. **掌握** 治疗药物监测(TDM)的主要任务;药物的治疗范围;TDM的前提条件;TDM的适应证;需要进行常规监测的药物;评估TDM对病人治疗的影响。

【治疗药物监测的主要任务】 治疗药物监测(TDM)是治疗医学领域内一门新的边缘学科。其主要任务是通过测定血液或其他体液中的药物浓度,利用药物动力学的基本原理,制定合理的给药方案,使药物治疗个体化,从而达到提高药物疗效,避免或减少药物毒性的目的;同时,也为药物中毒的诊断和处理提供有价值的依据。

【药物的治疗范围】 治疗范围是指血浆药物的平均最低有效浓度和平均最低中毒浓度之间的浓度范围,它是一个统计的概念,而不是绝对的界限。血药浓度在此范围内,大多数病人能够产生预期治疗效果,而不良反应最少;低于此范围下限时,多数病人不会产生很好疗效;高出此范围上限时,多数病人会出现不同程度的毒性反应。

【TDM的前提条件】 符合以下条件的情况下,血药浓度测定结果对临床安全有效用药才有指导意义:①血药浓度能代表作用部位的药物浓度。②药物的疗效和毒性反应与血药浓度的相关性明显超过与剂量的相关性。③药物的疗效和毒性无法用直接或间接指标来判断。④药物的药理作用能维持比较长的时间。⑤药物有明确的治疗浓度范围。⑥已有准确、灵敏和特异并且快速简便的方法用于血药浓度测定。

【TDM的适应证】 ①使用治疗指数小、治疗范围窄、毒副作用强的药物如地高辛,奎尼丁等,监测血药浓度可以预防中毒发生。②使用具有非线性药物动力学特征的药物(如苯妥英等),血药浓度升高与剂量增加不成比例,监测血药浓度可以预防药物过量。③使用药物动力学个体差异较大的药物,特别是由于遗传特性造成药物代谢速率有明显差异的情况,如普鲁卡因胺的乙酰化代谢。④患者有心、肝、肾和胃肠道等脏器疾病,可明显影响药物的体内过程。⑤中毒症状与疾病本身症状容易混淆的药物,如苯妥英中毒引起的抽搐与癫痫发作不易区别,地高辛控制心律失常时药物过量也可引起心律失常等。⑥有药物毒性反应发生,或怀疑发生毒性反应的情况。⑦用于疾病预防,需要长期服药,而药物本身又易发生毒性反应的情况,如免疫抑制药物和抗癫痫药物等。⑧当多种药物合并使用时,需要监测

药物浓度以预防由于药物相互作用导致的中毒发生。⑨使用常规剂量未见疗效,监测药物浓度有助于分析疗效不佳的原因(如未遵医嘱、制剂质量有问题、药物消除太快、耐受)。⑩患者需要长期服药,而对治疗的顺从性不好,通过监测药物浓度可以评估患者顺从性;另外,有些药物长期使用会产生耐药性,或诱导(或抑制)肝酶活性,引起药效降低(或升高)以及原因不明的药效变化。

【需要进行常规监测的药物】 ①抗生素类,包括氨基苷类抗生素(阿米卡星、庆大霉素、奈替米星、妥布霉素和卡那霉素),万古霉素和氯霉素等。②心血管药物,包括地高辛和一些抗心律失常药物(胺碘酮、利多卡因、普鲁卡因胺、双异吡胺和奎尼丁等)。③抗癫痫药物,包括苯妥英,苯巴比妥,卡马西平,乙琥胺,扑米酮和丙戊酸等。④精神治疗药物,包括锂盐和三环类抗抑郁药(阿米替林、去甲替林、丙米嗪、地昔帕明等)。⑤免疫抑制药物(如环孢霉素、霉酚酸等)。⑥其他药物,如茶碱、甲氨蝶呤、环磷酰胺等。

【评估 TDM 对病人治疗的影响】 评估 TDM 对病人治疗的影响,通常从以下两个方面考虑:①直接评估 TDM 对病人治疗结果的影响,如呼吸情况是否得到改善,癫痫是否得到控制,感染问题是否得到解决,不良反应是否减少等。②间接评估遵守治疗原则的情况,如 TDM 结果是否在治疗范围内。TDM 对病人治疗的影响,也可从其他方面来评估。

2. 了解 血药浓度与药物效应的关系;给药方案个体化;TDM 的工作流程;个体化给药方案的设计;TDM 工作中需要注意的问题。

二、复习思考题

- (1) 治疗药物监测(TDM)的主要任务是什么?
- (2) 什么是药物的治疗范围?
- (3) TDM 的前提条件包括哪些方面? 请列举 4 个方面。
- (4) TDM 的适应证包括哪些? 请列举 4 个适应证。
- (5) 需要进行常规监测的药物有哪些? 请列举 3 个种类,每类列举 1~2 种药物。
- (6) 如何评估 TDM 对病人治疗的影响?