

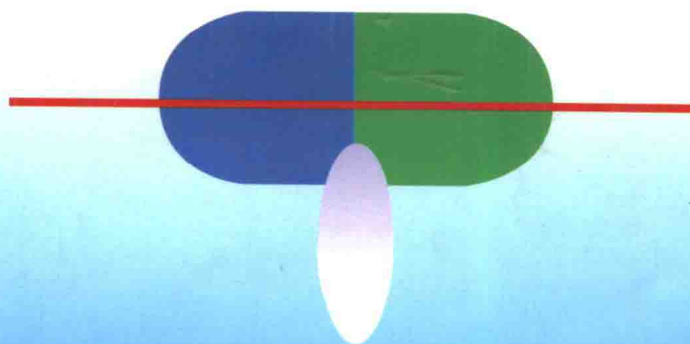
高等医药院校教材

临床药理学

(供医学药学专业本科生、研究生、临床医师、药师用)

主 编 马统勋 乔海灵

主 审 杨藻宸



河南医科大学出版社

高等医药院校教材

(供医学药学专业本科生、研究生、临床医师、药师用)

临床药理学

主 编 马统勋 乔海灵
副主编 张启堂 张莉蓉 马民玉
朱振峰 马民瑞
主 审 杨藻宸

河南医科大学出版社

• 郑州 •

高等医药院校教材

临 床 药 理 学

主 编 马统勋 乔海灵

责任编辑 杨秦予

责任监制 何 芹

责任校对 李同奎

河南医科大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

邮政编码 450052 电话 (0371)6988300

郑州市邙山书刊商标装潢厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 18 字数 423 千字

1998 年 7 月第 1 版 1998 年 7 月第 1 次印刷

印数 1~5 200 册

ISBN 7-81048-252-1/R·242

定价:22.00 元

编委会名单

(按章次顺序排列)

马统勋 河南医科大学临床药理学教研室
乔海灵 河南医科大学临床药理学教研室
朱振峰 河南医科大学临床药理学教研室
张启堂 河南医科大学临床药理学教研室
张莉蓉 河南医科大学临床药理学教研室
马民玉 河南医科大学一附院麻醉科
马民瑞 郑州市第三人民医院肿瘤内科

主 审

杨藻宸 上海第一医科大学药理教研室

编写说明

本书是对本人主编的《临床药理学》(1995)进行修订的新版本,即《临床药理学》教材的第二版。

我们在编写过程中,力求体现《卫生部临床药理基地管理指导原则》在临床药理基地的任务中对新药临床研究的医生培训的要求,参考国内外近年来临床药理学的进展,结合我们在教学实践中发现的问题进行编写,以便使教材在思想性、科学性、先进性和适用性上较第一版有所提高。

本书重点介绍临床药理学的基本理论和基本知识,如临床药理学的进展,药代动力学,治疗药物监测,肝肾功能、年龄和临床用药,药物不良反应监测,药源性疾病,药物相互作用,新药临床前药理和临床研究等。对感染性疾病抗菌药物的合理应用,抗生素与其他药物的相互作用,抗生素类过敏反应及其防治的研究进展,第三代头孢菌素和喹诺酮类药物的临床药理,进入 90 年代结核病的药物治疗,肿瘤病人合并感染抗菌药物的合理应用等作了较多的介绍。对心血管系统的药物,如抗慢性心功能不全的临床药理,抗高血压药和抗心律失常药的临床药理,妊娠期及哺乳期妇女的临床用药,麻醉药和肌松药的临床药理,以及抗恶性肿瘤药的临床药理均作了相应的介绍。为方便培训人员的学习和掌握,并编写了相应的教学大纲,附在本书之后,以备参考。

根据目前不同培训人员的目的要求及学时安排(36~72 学时)和避免与基础药理学的过多重复,本书不拟全面介绍各类药物的临床药理内容。本书可供新药临床研究医生、研究生和高年级学生培训时选用,也可供其他临床医生及药师合理用药时参考。限于时间紧迫和编者的水平,本书定有不全面和欠妥之处,欢迎读者批评指正,以便再版时改进和完善。

本书承蒙上海第一医科大学杨藻宸教授审阅,特此致谢。

马统勋

1998. 4

目 录

第一章 临床药理学的进展	(1)
一、临床药理学的概念	(1)
二、临床药理学的发展概况	(1)
三、临床药理学研究的内容	(3)
(一)新药的药效学与毒理学的研究	(3)
(二)药代动力学的研究	(3)
(三)临床试验与评价	(4)
(四)药物相互作用及其机制的研究	(4)
四、临床药理学的工作范围	(4)
(一)新药的临床评价及市场药物的再评价	(4)
(二)药物不良反应监测	(5)
(三)开展治疗药物监测,指导临床合理用药	(5)
(四)开展临床药理教学,普及临床药理学知识	(5)
(五)提供临床药理学咨询服务	(5)
五、临床药理学发展中存在的问题及发展趋势	(5)
(一)队伍问题	(5)
(二)研究对象与条件	(6)
(三)临床药理学与临床药学的相互关系	(6)
(四)临床药理学与药物治疗学的相互关系	(6)
(五)今后发展趋势	(6)
第二章 药物代谢动力学与临床用药	(7)
第一节 房室模型与动力学过程	(7)
一、房室模型	(7)
二、动力学过程(速率过程)	(8)
第二节 药动学基本参数及其意义	(9)
一、消除速率常数(k)	(10)
二、半衰期	(11)
三、表观分布容积	(11)
四、清除率	(12)
五、曲线下面积	(12)
六、生物利用度	(12)
七、稳态血药浓度	(14)
第三节 临床给药方案的制订	(18)
一、维持剂量与给药间隔	(18)
二、负荷剂量	(19)
三、给药方案	(20)

第三章 治疗药物监测与临床用药	(23)
第一节 TDM 的药理学基础	(23)
一、血药浓度与药物效应	(23)
二、影响血药浓度的因素	(24)
第二节 TDM 的临床应用	(26)
一、TDM 的范围	(27)
二、分析监测结果	(27)
三、调整用药剂量	(28)
四、TDM 的注意事项	(29)
五、TDM 的局限性	(30)
第三节 TDM 的临床应用实例	(30)
一、苯妥英(phenytoin)	(30)
二、地高辛(digoxin)	(31)
三、茶碱类药(theophyllines)	(32)
四、氨基甙类抗生素(aminoglycosides)	(33)
五、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)	(33)
第四章 体内药物分析概述	(35)
一、体内药物分析在临床药理研究中的意义、任务和特点	(35)
(一)体内药物分析在临床药理研究中的主要任务	(35)
(二)体内药物分析的特点	(35)
二、标本的种类、取样与储存	(35)
(一)标本种类	(35)
(二)标本的储存	(36)
三、标本的预处理	(36)
(一)标本预处理的原因	(36)
(二)标本预处理的常用方法	(36)
四、分析方法的选择与评价	(39)
(一)选择分析方法的基本依据	(39)
(二)分析方法评价的几项指标	(39)
五、临床药理研究中常用的几种分析方法	(39)
附：高效液相色谱简介	(40)
一、液相色谱的分类及其分离原理	(40)
(一)分类	(40)
(二)分离原理	(40)
二、基本理论	(41)
(一)几个基本概念	(41)
(二)塔板理论和塔板理论高度	(41)
三、固定相和流动相	(42)
(一)液-固吸附色谱用固定相	(42)
(二)液-液分配色谱用固定相	(42)
(三)离子交换色谱用固定相	(42)

(四)排斥色谱用固定相	(42)
四、仪器的组成和对检测器的要求	(43)
(一)组成	(43)
(二)对检测器的要求	(43)
五、应用	(44)
第五章 肝、肾疾病与临床用药	(46)
第一节 肝脏疾病与临床用药	(46)
一、肝脏疾病对药物动力学的影响	(46)
二、肝脏疾病时的用药问题	(50)
第二节 肾脏疾病与临床用药	(52)
一、肾脏疾病对药动学的影响	(52)
二、肾脏疾病时的用药问题	(55)
第六章 小儿临床用药	(60)
第一节 小儿的生理特点	(60)
一、机体组成	(60)
二、神经系统	(60)
三、消化系统	(60)
四、心血管及呼吸系统	(61)
五、肾功能	(61)
第二节 小儿的药动学特点	(61)
一、吸收	(61)
二、分布	(61)
三、代谢	(62)
四、排泄	(62)
第三节 小儿的药效学特点	(63)
一、中枢神经系统	(63)
二、水盐代谢	(63)
三、内分泌及营养	(64)
四、遗传性疾病	(64)
五、免疫反应	(64)
第四节 影响小儿用药的因素	(64)
一、母亲用药与新生儿	(64)
二、新生儿黄疸与用药	(65)
三、因红细胞酶功能不足引起的反应	(65)
四、用药顺应性	(66)
第五节 小儿合理用药	(66)
一、小儿给药剂量的计算	(66)
二、给药途径及方法	(68)
三、治疗药物监测在小儿用药中的应用	(69)
第七章 老年人临床用药	(71)
第一节 概述	(71)

一、老年人的用药特点	(71)
二、老年人用药的研究动向	(72)
三、老年人用药研究中存在的问题及发展方向	(73)
第二节 老年人的药动学特点	(73)
一、吸收	(73)
二、分布	(74)
三、代谢	(75)
四、排泄	(75)
第三节 老年人的药效学特点	(76)
一、中枢神经系统的生理变化对药效学的影响	(76)
二、心血管系统的生理变化对药效学的影响	(76)
三、内分泌系统的生理变化对药效学的影响	(77)
四、免疫系统的生理变化对药效学的影响	(77)
五、肝脏和肾脏的生理变化对药效学的影响	(78)
六、其他方面的生理变化对药效学的影响	(78)
第四节 影响老年人用药的其他因素	(78)
一、老年性疾病	(78)
二、饮食与营养	(79)
三、精神因素与安慰剂效应	(79)
四、对医嘱的顺应性	(79)
第五节 老年人的用药原则	(79)
一、明确用药目的, 严格掌握适应证	(80)
二、恰当选择药物及剂型	(80)
三、给药方案应个体化, 必要时可 TDM	(80)
四、恰当联合用药	(80)
五、疗程不宜过长, 长期用药应定期随访	(80)
六、减少和控制应用补养药	(81)
第八章 药物不良反应及其监测	(83)
一、引起药物不良反应的原因	(83)
二、药物不良反应的分类及其发生机制	(83)
(一) A 型药物不良反应	(83)
(二) B 型药物不良反应	(85)
三、药物不良反应监测	(86)
(一) 药物不良反应监测范围	(87)
(二) 药物不良反应监测的目的	(87)
(三) 药物不良反应监测的方法	(87)
(四) 对我国建立药物不良反应监测制度的设想	(88)
第九章 药源性疾病	(89)
一、历史与流行病学	(89)
二、药源性疾病的易感因素	(90)
(一) 种族和遗传多态性	(90)

(二)性别因素	(90)
(三)年龄因素	(90)
三、药源性疾病的基本类型	(91)
(一)药源性疾病的病因学分类	(91)
(二)药源性疾病的病理分类	(91)
四、药源性疾病的防治原则	(91)
(一)药源性疾病的诊断	(91)
(二)药源性疾病的处理原则	(92)
(三)防止药源性疾病发生的原则	(92)
五、常见的药源性疾病	(93)
(一)药源性肝脏疾病	(93)
(二)药源性肾脏疾病	(93)
(三)药源性心脏疾病	(94)
(四)药源性肺疾病	(95)
(五)药源性血液病	(95)
六、结语	(95)
第十章 药物的相互作用	(96)
一、药动学的相互作用	(96)
(一)胃肠道吸收过程中的相互作用	(96)
(二)分布与消除过程中的相互作用	(97)
二、药效学方面的相互作用	(99)
(一)相加作用	(99)
(二)协同作用	(99)
(三)拮抗作用	(99)
(四)改变作用点的环境	(100)
第十一章 新药临床前药理研究	(101)
一、药效学研究	(101)
(一)主要药效学研究	(101)
(二)一般药理研究	(102)
(三)复方制剂中多种组分对药效或毒副作用影响的研究	(103)
二、药动学研究	(103)
(一)吸收速度和程度	(103)
(二)分布	(103)
(三)药物的消除	(103)
(四)药代动力学参数	(103)
三、毒理学研究	(104)
(一)全身性用药的毒性试验	(104)
(二)局部用药的毒性试验	(105)
(三)特殊毒理研究	(106)
四、临床前药理研究中应注意的问题	(107)
(一)试验药物的质量	(107)

(二)实验动物的要求与选择	(107)
(三)药物剂量换算	(108)
(四)实验设计与数据处理	(108)
第十二章 新药临床药理研究与评价	(109)
一、新药临床试验的申报与批准	(109)
二、临床试验单位及研究人员应具备的条件	(109)
三、新药临床试验的道德准则	(110)
四、新药临床试验	(111)
(一)Ⅰ期临床试验	(111)
(二)Ⅱ期临床试验	(112)
(三)Ⅲ期临床试验	(114)
(四)临床验证	(114)
第十三章 感染性疾病抗菌药物的合理应用	(115)
一、常见感染性疾病的特点	(115)
(一)致病菌的种类	(115)
(二)难治性感染成为目前临床突出问题	(115)
二、抗菌药物应用存在的问题	(116)
三、抗菌药物合理应用的几个主要问题	(116)
(一)恰当地选择用药	(116)
(二)恰当地联合用药	(119)
(三)控制预防应用	(120)
四、结语	(120)
第十四章 第三代头孢菌素合理选药的药动力学基础	(121)
一、药物选择的个体化准则	(121)
(一)依据抗菌谱	(121)
(二)依据不良反应	(121)
(三)依据药动力学特性	(121)
二、药动力学的差异与临床合理选药的相关性	(122)
(一)血药浓度与血浆半衰期	(122)
(二)脑膜炎时脑脊液(CSF)的浓度	(122)
(三)与本类抗生素的胆汁浓度有关	(122)
(四)代谢和排泄	(123)
三、药物的药动力学特性与临床应用的具体含义	(124)
四、结语	(127)
第十五章 抗生素与其他药物的相互作用	(128)
一、胃肠道吸收过程中的相互作用	(128)
(一)理化性质方面的影响	(128)
(二)胃肠道的pH与功能状态的影响	(129)
二、分布过程中的相互作用	(129)
三、代谢过程中的相互作用	(130)
(一)酶抑作用	(130)

(二)酶促作用	(131)
四、排泄过程中的相互作用	(132)
(一)尿液 pH 的改变与抗生素的相互作用	(132)
(二)肾小管分泌与抗生素的相互作用	(132)
五、受体部位抗生素的相互作用	(133)
六、抗生素之间的相互作用	(134)
七、结语	(135)
第十六章 抗生素类过敏反应及其防治的研究进展	(136)
一、青霉素类过敏反应	(136)
(一)过敏原问题	(136)
(二)过敏反应机制	(136)
(三)过敏休克的防治	(137)
二、头孢菌素类抗生素的过敏反应	(138)
三、氨基甙类抗生素的过敏反应	(139)
四、其他类抗生素的过敏反应	(139)
(一)四环素类的过敏反应	(139)
(二)大环内酯类的过敏反应	(140)
(三)氯霉素类的过敏反应	(140)
(四)利福霉素类的过敏反应	(140)
(五)林可霉素类的过敏反应	(140)
(六)多粘菌素类的过敏反应	(140)
(七)万古霉素等抗生素类的过敏反应	(140)
第十七章 喹诺酮类药物的临床药理	(141)
一、本类药物的发展概况	(141)
二、化学结构、分类及抗菌作用机制	(141)
三、第一代喹诺酮类的基本特点及代表药	(142)
四、第二代喹诺酮类的基本特点及代表药	(142)
五、第三代喹诺酮类的基本特点及代表药	(144)
六、喹诺酮类与其他药物相互作用	(154)
(一)影响氟喹诺酮类胃肠道的吸收	(154)
(二)氟喹诺酮类对其他药物代谢的影响	(154)
七、氟喹诺酮类存在问题与今后发展前景	(155)
(一)存在的问题	(155)
(二)研究方向	(155)
八、结语	(156)
第十八章 进入 90 年代结核病的药物治疗	(157)
一、结核病正在重新蔓延	(157)
二、抗结核近代化疗的细菌学基础及分类	(157)
(一)近代化疗的细菌学基础	(157)
(二)抗结核药物的分类	(158)
三、结核病的治疗对策	(158)

(一)肺结核最有效的联合用药	(158)
(二)AIDS 病人并发结核病	(160)
(三)肺外结核病	(160)
(四)孕期的结核病	(160)
(五)肾衰病人结核病	(161)
(六)儿童结核病	(161)
四、预防性治疗	(161)
五、药物的投送和病人的顺应性	(161)
(一)不遵照医嘱用药的因素	(162)
(二)不遵医嘱病人的治疗方案	(162)
六、药物不良反应的处理	(162)
七、常用抗结核药物	(163)
八、结语	(172)
第十九章 恶性肿瘤病人合并感染抗菌药物的合理应用	(173)
一、易感因素	(173)
(一)正常组织屏障破坏	(173)
(二)中性粒细胞减少或功能降低	(174)
(三)体液免疫损害	(175)
(四)细胞免疫损害	(175)
二、合并感染的病原体	(175)
三、肿瘤病人合并感染的治疗原则	(175)
(一)尽快确定病原学诊断	(175)
(二)选择有协同作用的药物联合应用	(176)
(三)注意青霉素类的过敏反应	(176)
四、特异性抗菌药物的应用	(176)
(一)青霉素类	(176)
(二)头孢菌素类	(177)
(三)新的 β -内酰胺类抗生素	(178)
(四)氨基甙类抗生素	(178)
(五)复方 SMZ(TMP-SMZ)	(179)
(六)氟喹诺酮类	(179)
五、抗感染的疗程	(179)
六、肿瘤病人感染的预防	(179)
七、结语	(180)
第二十章 抗慢性心功能不全药物的临床药理	(181)
一、正性肌力药物	(182)
(一)强心甙类	(182)
(二)交感胺类药物	(185)
(三)其他正性肌力药物	(185)
二、血管扩张剂	(187)
(一)静脉滴注的血管扩张药	(187)

(二)口服血管扩张剂	(188)
三、利尿药	(190)
第二十一章 抗高血压药物的临床药理	(192)
一、高血压病的发病原因和抗高血压药物作用的理论基础	(192)
(一)去甲肾上腺素能功能失调	(192)
(二)肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能失调	(192)
(三)血管舒缓素-激肽-前列腺素系统功能失调	(192)
(四)血管反应性失调及结构改变	(192)
二、抗高血压药应具备的特性	(193)
三、常用的抗高血压药物分类及临床药理特点	(193)
(一)主要作用于中枢神经部位的抗高血压药	(193)
(二)神经节阻断药	(194)
(三)主要作用于去甲肾上腺素能神经末梢的抗高血压药	(194)
(四)肾上腺素受体阻断剂	(195)
(五)血管扩张剂	(196)
(六)钙通道阻滞剂	(198)
(七)血管紧张素 I 转化酶抑制剂	(198)
(八)利尿降压药	(199)
四、抗高血压药物的选择	(200)
(一)阶梯式选药方案	(200)
(二)个体化选药方案	(200)
(三)高血压急症的选药方案	(201)
(四)高血压伴有心、肾功能不全的选药方案	(201)
第二十二章 抗心律失常药的临床药理	(202)
第一节 抗心律失常药的分类和作用	(202)
一、抗心律失常药的分类	(202)
二、抗心律失常药的基本电生理作用	(202)
第二节 常用抗心律失常药	(203)
一、主要用于治疗窦性心动过速的药物	(203)
二、主要用于治疗室上性心动过速的药物	(204)
三、主要用于治疗室性心律失常的药物	(205)
四、广谱抗心律失常药	(209)
第三节 心律失常的用药选择	(211)
第二十三章 妊娠期及哺乳期妇女的临床用药	(213)
一、药物代谢动力学	(213)
(一)母体的药动学	(213)
(二)胎盘的药动学	(213)
(三)胎儿的药动学	(214)
(四)新生儿的药动学	(215)
二、药物对胎儿、新生儿的不良反应	(215)
(一)胚胎期	(215)

(二)胎儿和新生儿期	(217)
三、哺乳期妇女用药	(218)
第二十四章 麻醉药的临床药理	(220)
第一节 全身麻醉药	(220)
一、吸入麻醉药	(220)
(一)吸入麻醉药的分类	(220)
(二)药理作用	(220)
(三)药动学	(221)
(四)常用的吸入麻醉药	(222)
二、静脉麻醉药	(225)
第二节 局部麻醉药	(229)
一、概述	(229)
(一)化学结构与理化性质	(230)
(二)药理作用	(230)
(三)药动学	(231)
(四)临床应用	(231)
(五)药物相互作用	(231)
(六)不良反应	(232)
二、临床常用的局麻药	(232)
第二十五章 骨骼肌松弛药的临床药理	(235)
一、肌松药的电生理学基础	(235)
二、肌松药的分类及作用机制	(235)
(一)非去极化型肌松药	(235)
(二)去极化型肌松药	(235)
三、肌松药的药理作用	(236)
(一)对骨骼肌的作用	(236)
(二)对中枢神经系统作用	(236)
(三)对心血管作用	(236)
(四)对胎儿的影响	(237)
四、肌松药的药动学	(237)
五、影响肌松药作用的因素	(237)
(一)年龄、性别	(237)
(二)肾、肝疾病	(237)
(三)酸碱值的影响	(237)
(四)水、电解质失衡	(238)
(五)药物相互作用	(238)
(六)血浆胆碱酯酶活性	(238)
(七)特殊疾病	(238)
六、常用骨骼肌松弛药	(238)
(一)非去极化型肌松药	(238)
(二)去极化型肌松药	(240)

第二十六章 抗恶性肿瘤药物的临床药理	(241)
一、概述	(241)
二、抗恶性肿瘤药物分类	(241)
(一)对细胞周期作用的分类	(241)
(二)对生化作用机制的分类	(241)
三、常用抗肿瘤药物	(242)
(一)干扰核酸合成的药物	(242)
(二)直接破坏 DNA 结构、功能的药物	(246)
(三)干扰转录过程的药物	(250)
(四)干扰蛋白质合成的药物	(251)
(五)其他抗恶性肿瘤药	(253)
四、抗肿瘤药物合理应用的几个问题	(254)
(一)联合化疗	(254)
(二)用药顺序	(254)
(三)用药剂量与疗程	(254)
附：临床药理学教学大纲	(257)

第一章 临床药理学的进展

一、临床药理学的概念

临床药理学(clinical pharmacology)是一门以人体为研究对象的新兴学科,即研究药物与人体之间相互作用规律的一门学科,它是药理学的一个分支,其基础为基础药理学与临床药物治疗学。它与基础药理学的主要区别为:临床药理学的研究是在人体内进行的。

药物以人体作试验,虽然可以追溯到很久以前,如我国古代有“神农尝百草”的世传,在封建社会有“君有病饮药,臣先尝之”的记载。国外在人体进行药物治疗的观察是在1947年Lind用柠檬橘子治疗坏血病的实例,但作为一门学科提出来,即临床药理学的历史应从1947年起始,美国Harry Gold教授在Cornell大学举行的临床药理学讲座,美国首次给临床药理学家授以院士的职称,开创了临床药理学的起源。1954年,美国John Hopkine大学在L. Lasagna教授领导下,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。

二、临床药理学的发展概况

临床药理学是60年代的新兴学科,近20多年来取得了显著的进展。应当指出临床药理学的概念早在30代就已提出,50年代开始认识到它对医学的重要性,但此后的10多年中间,尽管呼声很高,临床药理学与治疗学杂志也于1960年创刊,而临床药理学的发展仍很缓慢,到60年代初仍是医学的幼苗,如1961年第一届国际药理学术会议,几乎没有临床药理的研究报告。当时发展缓慢的原因有:①基础药理学家因循守旧,习惯于古老经典的教学和研究方法,很少结合临床治疗,使基础药理与临床学家之间各行其事,理论与实际分离,临床学家不少人认为基础药理学可有可无,临床医生只需按传统的治疗方法或药品说明照抄即可;②缺少近代研究人体药理学的方法;③人们对临床药理学的认识争论很多,不论概念、任务、人员组成和资历、工作方法和设置地点等都统一不下,如临床药理学家必须是M. D,临床药理试验室是设在各医院中呈分散状态为好,还是设在学院或研究所,或者集中与分散有机地结合起来,等等,各执一词,总认为自己的观点正确,影响了临床药理学的发展。目前临床药理学迅速发展的事实表明,许多争论是不必要的,如资历问题,只要是医学或药学以及有关大学毕业者均可,试验室不论设在何处,关键在于能否胜任工作并作出成绩来。如美国生化学家Brodie教授为临床药理学设计出优良微量药物检测技术方法,作了大量创造性人体药理学工作,为临床药理学创始人之一;美国Walter Modell教授既是药理学家,也是很好的临床治疗学家;试验室的设置各国都有自己的模式,一般都在很好地开展工作,如英国、瑞典等的试验室多设在各医院中,常和临床结合或组成联合体,美国等很多大学的药理科中设临床药理分科、临床药理中心或委员会,他们的临床药理学教授常同时兼任临床内、儿科顾问导师。