

新编临床精神药理学

CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY (2005)

陈彦方 李舜伟 主编

中国协和医科大学出版社

新编临床精神药理学

陈彦方 李舜伟 主编

编写人员名单 (以汉语拼音为序)

陈彦方	北京回龙观医院
陈忠	山东省精神卫生中心
姜佐宁	北京安定医院
李舜伟	北京协和医院
刘平	北京大学精神卫生研究所
陆峥	上海同济大学医学院
单渊东	北京协和医院
肖春玲	北京回龙观医院
于欣	北京大学精神卫生研究所
赵靖平	中南大学湘雅医学院
张岫美	山东大学医学院
周胜红	山东中医药研究院

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新编临床精神药理学 / 陈彦方, 李舜伟主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.11
ISBN 7-81072-730-3

I. 新… II. ①陈…②李… III. 精神药理学 IV. R964

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 118917 号

新编临床精神药理学

主 编: 陈彦方 李舜伟
责任编辑: 陈永生 左 谦

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京竺航印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 33.75
字 数: 800 千字
版 次: 2005 年 12 月第一版 2005 年 12 月第一次印刷
印 数: 1—3000
定 价: 78.00 元

ISBN 7-81072-730-3/R-723

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

《新编临床精神药理学》的写作原则是：知识更新、信息快捷、深浅结合、简明易懂。本书以《脑部疾病诊断治疗学》精神药物治疗相应章节为基础，参照“Psychotropics 2003/2004”和徐叔云主编的《临床药理学》（第3版）以及于2005年在美国亚特兰大召开的159届美国精神病学会（APA）年会期间得到的有关书籍（如APA: Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders 2004）和资料编写。

全书共70万字22章，分为总论与各论两篇撰写。总论部分主要介绍精神药物相关的临床药理学基础知识。各论部分介绍各种精神药物的具体临床药理学知识，其分类以临床应用为主，化学结构为辅。每种药选用3~6个常用中英文名称。每章的大类药物或主要药物类别开首均以某一或某类主要药物为代表，撰写概述，使读者了解有关基本理论与知识。然后，依次按结构式、药代学、作用与用途、剂量与用法、制剂、不良反应与注意事项等逐项编写。对最近研制的药物，作简要介绍和列出1~3条以临床为主的新近文献以便查阅。本书既介绍精神药物基本知识，也收集了精神药物最新信息。另外，我们在第21章继续保留了影响精神活动的中药，将祖国医学的有关内容介绍给广大读者。本书涉及的精神药物共600余种，其中包括2004年预计完成临床试验准备上市的新药。尤其列出了几乎所有药物的结构式及结构式名称，并且按照卫生部组织有关专家编写的《中国精神障碍防治指南》中的精神分裂症、抑郁障碍、双相情感障碍、老年期痴呆症等试行本的精神，编写相应精神疾病的治疗规范。因此，本书适于精神科医生和护士在日常工作中随时查阅，也可供其他各科医务人员和药理工作者，医学院校师生参考。

本书涉及广泛的精神药物临床药理学基础和临床知识来自国内外学者与同事，对他们的贡献表示衷心感谢。尤其要感谢“Psychotropics 2003/2004”的编制者丹麦灵北制药公司提供该书作为主要参考资料之一，以及给予精神与物质方面的大力支持。

本书12位编者多位为卫生部精神卫生专家组成员，分别来自北京，上海，湖南、山东等省市，年龄跨度在40~65岁左右，体现了老、中、青专家相结合的精神。他们的知识和经验为本书的出版创造了良好条件。限于本人的经验与知识，本书存在某些问题与不足在所难免，应由我个人负责，并恳望读者指正。

陈彦方

2005年10月 于北京

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	(1)
第一节 临床精神药理学发展近况	(1)
第二节 临床精神药理学研究的内容	(3)
第三节 临床精神药理学的职能	(4)
第二章 以精神药物为主的药代学	(7)
第一节 药物的跨膜转运	(7)
第二节 药物的体内过程	(10)
第三节 单剂量给药的药代动力学	(19)
第四节 多剂量给药的药代动力学	(24)
第五节 药代学参数计算	(25)
第六节 给药方案设计和优化	(26)
第七节 临床治疗药物监测	(27)
第八节 临床药代学研究进展	(32)
第三章 以精神药物为主的临床药效学	(34)
第一节 药物作用数量的概念	(34)
第二节 药物特异作用机制的受体学说	(36)
第三节 影响药物作用的因素	(38)
第四节 以精神药物为主的药物不良反应	(42)
第五节 以精神药物为主的药物相互作用	(48)
第四章 精神药物的新药临床研究与试验	(53)
第一节 精神药物为主的新药临床试验与设计概述	(53)
第二节 新药临床试验分期	(58)
第三节 新药的生物等效性试验与设计	(68)
第五章 药物临床试验质量管理规范	(72)
第一节 药物临床试验质量管理规范的形成与发展	(72)
第二节 中国药物临床试验质量管理规范简介	(73)
第三节 我国实施 GCP 目前存在的若干问题	(79)

第六章 药品审批、管理与评价	(80)
第一节 新药的概念与分类.....	(80)
第二节 新药的申报与审批.....	(81)
第三节 基本药物与基本药物政策.....	(83)
第四节 药品分类管理.....	(84)
第七章 妊娠期与围生期合理应用精神药物	(87)
第一节 妊娠期药代学特点.....	(87)
第二节 药物在胎盘的转运.....	(87)
第三节 胎儿的药代学特点.....	(88)
第四节 妊娠期合理应用精神药物问题.....	(89)
第五节 妊娠期常用药物.....	(90)
第六节 哺乳期临床合理应用精神药物.....	(93)
第八章 以精神药物为主的老年药理学	(95)
第一节 老年人的药代学特点.....	(95)
第二节 老年人的药效学特点.....	(97)
第三节 老年人用药的基本原则.....	(98)
第九章 以精神药物为主的遗传药理学	(100)
第一节 遗传学的细胞和分子水平基本知识.....	(100)
第二节 遗传药理学相关的 P450 酶简介.....	(106)
第三节 药物代谢酶遗传变异及其影响.....	(108)
第四节 药物转运体基因多态性及其影响.....	(112)
第五节 药物受体基因多态性及其影响.....	(113)
第六节 药物代谢和药物效应的种族差异.....	(114)

第二篇 各 论

第十章 抗精神病药	(117)
第一节 二甲烷基类 (aliphatic side chain) ——吩噻嗪类 (phenothiazines) 抗精神病药.....	(117)
第二节 有抗组胺作用 (antihistaminic properties) 的吩噻嗪类抗精神病药.....	(121)
第三节 甲基哌嗪类 (methylpiperazine side chain) ——吩噻嗪类抗精神病药.....	(123)
第四节 哌嗪乙醇类 (piperazine-ethanol side chain) ——吩噻嗪类抗精神病药.....	(124)
第五节 哌乙嗪类 (piperazine-ethyl side chain) ——吩噻嗪类抗精神病药.....	(127)
第六节 吡啶类 (piperidine side chain) ——吩噻嗪类抗精神病药.....	(127)

第七节 杂氮类 (azaphenothiazines) ——吩噻嗪类抗精神病药	(129)
第八节 杂蒽类 (xanthine derivative) 抗精神病药	(130)
第九节 硫杂蒽类 (thioxanthines) 抗精神病药	(130)
第十节 有抗胆碱能作用的硫杂蒽类 (thioxantines-anticholinergics) 抗精神病药	(133)
第十一节 其他三环类 (other tricyclic structures) 抗精神病药	(134)
第十二节 四环类 (tetracyclics) 抗精神病药	(142)
第十三节 五环类 (pentacyclics) 抗精神病药	(143)
第十四节 单环类 (Monocyclics) 抗精神病药	(144)
第十五节 二环类 (bicyclics) 抗精神病药	(144)
第十六节 丁酰苯类 (butyrophenones) 抗精神病药	(146)
第十七节 二苯丁酰哌啶与哌嗪类 (diphenylbutylpiperidines & piperazines) 抗精神病药	(151)
第十八节 苯并咪唑啉酮类 (benzimidazolinones) 抗精神病药	(155)
第十九节 咪唑酮类 (imidazolidinones) 抗精神病药	(156)
第二十节 吲哚, 萘酮和茛满类 (indole, naphthone and indan derivatives) 抗精神病药	(156)
第二十一节 酰基苯胺类 (benzamides) 苯酰胺类抗精神病药	(157)
第二十二节 苯二氮䓬类 (benzodiazepines) 抗精神病药	(162)
第二十三节 精神分裂症的全程综合治疗和药物治疗规范	(162)
第十一章 心境稳定剂——锂盐	(180)
第十二章 抗抑郁药	(189)
第一节 三环类 (tricyclics) 抗抑郁药和其他非选择性单胺再摄取抑制剂	(190)
第二节 四环类 (tetracyclics) 抗抑郁药	(199)
第三节 二环类 (bicycloics) 抗抑郁药	(201)
第四节 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	(202)
第五节 我国 5 种常用的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂	(209)
第六节 单环类 (monocyclics) 抗抑郁药	(214)
第七节 其他类抗抑郁药	(218)
第八节 单胺氧化酶抑制剂抗抑郁药概述	(219)
第九节 单胺氧化酶抑制剂抗抑郁药各论	(221)
第十节 心境障碍的全程综合治疗和药物治疗规范	(225)
第十一节 心境障碍药物治疗程序	(230)
第十三章 抗焦虑药与镇静催眠药	(273)
第一节 概述	(273)

第二节	苯二氮草类 (benzodiazepines, BZ) 抗焦虑药	(275)
第三节	三环苯二氮草类 (tricyclic BZ) 抗焦虑药	(280)
第四节	三环苯二氮草类 (BZ Tricyclic benzodiazepines)	(281)
第五节	非经典苯二氮草类 (BZ atypical mode of action) 抗焦虑药	(281)
第六节	融令类 (fused diazepines) 抗焦虑药	(282)
第七节	苯氮草类 (benzazepines) 抗焦虑药	(282)
第八节	BZ 受体的配体 (BZ receptor ligandis) 抗焦虑药	(283)
第九节	开环 BZ 类 (ring opened BZ) 抗焦虑药	(284)
第十节	二苯甲烷衍生物 (diphenylmethane derivatives) 抗焦虑药	(285)
第十一节	哌嗪羧化物 (piperazine carboxylates) 抗焦虑药	(286)
第十二节	六氢吡啶羧化物 (piperidine carboxylates) 抗焦虑药	(287)
第十三节	喹唑酮类 (quinazolinones) 抗焦虑药	(288)
第十四节	噻嗪和噻唑衍生物 (thiazine & thiazole derivatives) 抗焦虑药	(288)
第十五节	其他杂环类 (other heterocyclics) 抗焦虑药	(289)
第十六节	咪唑类镇静镇痛剂 (sedatives/analgesics imidazole) 抗焦虑药	(291)
第十七节	氨基甲酸酯与丙二醇类 (propanediol derivatives and carbamates) 抗焦虑药	(292)
第十八节	脂肪族 (aliphatic compounds) 抗焦虑药	(294)
第十九节	蒽的衍生物 (anthracene derivative) 抗焦虑药	(295)
第二十节	芳香族哌嗪类 (aryl - piperazines) 抗焦虑药	(295)
第二十一节	芳香族哌啶类 (aryl-piperidines) 抗焦虑药	(297)
第二十二节	巴比妥类 (barbiturates) 镇静药	(301)
第二十三节	焦虑症的全程综合性治疗和药物治疗规范	(301)
第二十四节	强迫症的全程综合性治疗和药物治疗规范	(316)
第二十五节	失眠症的全程综合性治疗和药物治疗规范	(325)
第十四章	抗癫痫药	(359)
第一节	苯妥英 (phenytoin) 抗癫痫药	(359)
第二节	亚胺二苯乙烯类 (iminostilbenes) 抗癫痫药	(361)
第三节	琥珀酸亚胺类 (succinimides) 抗癫痫药	(363)
第四节	丙戊酸类 (valproates) 抗癫痫药	(364)
第五节	苯并二氮草 (benzodiazepines, BZ) 抗癫痫药	(365)
第六节	BZ 受体的配体 (BZ ligand) 抗癫痫药	(366)
第七节	巴比妥类 (barbiturates) 抗癫痫药	(367)
第八节	N - 甲基 - D - 天门冬氨酸受体阻滞剂抗癫痫药	(369)

第九节	GABA 受体激动剂类 (GABA agonists) 抗癫痫药	(370)
第十节	氨基磺胺类 (sulfonamides) 抗癫痫药	(374)
第十一节	其他 (miscellaneous) 抗癫痫药	(374)
第十五章	抗帕金森症药	(378)
第一节	抗胆碱能性 (anticholinergics) 抗帕金森症药	(378)
第二节	单胺氧化酶抑制性 (MAOI) 抗帕金森症药	(383)
第三节	多巴胺受体激动性 (dopamine receptors agonists) 抗帕金森症药	(384)
第四节	其他抗帕金森症 (miscellaneous) 药	(388)
第十六章	益智药与脑代谢改善药	(392)
第一节	概述	(392)
第二节	抗缺氧类 (antihypoxic agents) 益智药	(394)
第三节	促甲状腺释放激素类似物 (TRH analogues) 益智药与脑代谢改善药	(402)
第四节	胆碱酯酶抑制剂 (cholinesterase inhibitors) 益智药与脑代谢改善药	(403)
第五节	钙离子通道阻滞剂 (Ca antagonists) 益智药与脑代谢改善药	(407)
第六节	长春花衍生物 (vinca derivatives) 益智药与脑代谢改善药	(409)
第七节	其他类 (miscellaneous) 益智药与脑代谢改善药	(410)
第八节	阿尔茨海默病的全程综合治疗与药物治疗规范	(415)
第十七章	拟交感神经药	(419)
第一节	苯乙胺类 (phenethylamine derivatives) 拟交感神经药物	(419)
第二节	杂环类 (heterocyclic structures) 拟交感神经药	(425)
第三节	嘌呤类 (purine moiety) 拟交感神经药	(429)
第十八章	致幻药	(432)
第一节	苯乙胺类 (phenethylamine derivatives, PEA) 致幻药	(432)
第二节	吲哚类 (indole derivatives) 致幻药	(436)
第三节	大麻类 (cannabinoids) 致幻药	(440)
第四节	哈曼拉生物碱类 (harmala alkaloids), β -酚类 (β -carbolines), 哌啶类 (piperidines), 麦角酸类 (lysergic acid) 致幻药	(445)
第五节	可卡因 (cocaine)	(447)
第十九章	脱毒药	(449)
第一节	阿片拮抗剂 (opiate antagonists)	(449)
第二节	其他 (miscellaneous) 脱毒药	(451)
第三节	阿片类精神活性物质所致精神障碍的全程综合治疗和药物治疗规范	(453)
第二十章	氨基酸及其衍生物与神经肽类和其他精神药物	(458)
第一节	氨基酸及其衍生物与神经肽类精神药物	(458)

第二节	神经肽类 (neuropeptides) 精神药物	(460)
第三节	内分泌物质	(462)
第四节	GABA 激动剂 (GABA agonists)	(463)
第五节	GABA 受体阻滞剂 (GABA antagonists)	(466)
第六节	N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体阻滞剂	(468)
第七节	属于杂类的其他 (miscellaneous) 精神药物	(469)
第二十一章	影响精神活动的中药	(503)
第一节	概述	(503)
第二节	影响精神活动的中药各论	(505)
第三节	中药的用药注意事项	(521)
第二十二章	精神药物中毒及其处理	(523)
第一节	概述	(523)
第二节	精神药物中毒	(524)

第一篇 总 论

第一章 绪 论

临床精神药理学 (clinical pharmacology) 是研究精神药物在人体内与人体相互作用规律的临床医学与精神药理学的交叉学科。临床精神药理学以精神药理学与临床医学为基础, 阐述精神药物的精神药物代谢动力学 (简称精神药代学)、精神药物效应动力学 (简称精神药效学)。其具体任务是精神药物的血药浓度和生物利用度监测, 调整用药方案, 并对新药的安全性、耐受性和有效性做出科学评估, 以及监察新药上市后的疗效与不良反应, 以指导临床安全有效地用药, 提高治疗水平。因此, 临床精神药理学是紧密联系现代医学的医疗、预防、教学与科研工作的医学基础—临床学科。

精神药物 (psychotropics) 指主要作用于中枢神经系统影响精神活动的药物, 大致分两类: ①使正常精神活动变为异常称拟精神药物 (psychotoimitics), 也称致幻药 (hallucinogenic agents); ②使异常精神活动变正常称抗精神异常药, 包括抗精神病药物、抗抑郁药、抗躁狂药、抗焦虑药和益智药等。本书分类以临床应用为主, 化学结构为辅, 分为 14 大类对其精神药理作用予以介绍, 因此本书称为临床精神药理学。

第一节 临床精神药理学发展近况

一、国际临床精神药理学发展近况

Cade (1949) 最早提出锂盐可以治疗躁狂症, 但因当时未能解决其毒性反应, 故未引起广泛重视。1950 年法国合成了氯丙嗪, 1952 年此药首次用于精神科临床并取得疗效, 开创了精神疾病治疗的新纪元。与此同时, 从古老的印度植物药 (印度罗芙木) 中提取的生物碱利血平对精神疾病的治疗作用也受到广泛的应用和承认。当时, 这类精神药物称为神经阻滞剂 (neuroleptics, 或称神经松弛剂), 或镇定剂 (tranquilizers) 等。目前国际上临床精神药理学发展较快的国家有美国、瑞典、英国、德国和日本等。1980 年以来, 临床精神药理学期刊和专著大量出版, 内容涉及精神药物治疗、临床精神药理学研究、不良反应监察等各个

领域。

二、我国临床精神药理学发展近况

我国精神药理学工作者早在 20 世纪 60 年代初就注意到发展我国临床精神药理学问题，尤其从 80 年代以来，由于领导重视，药理专业人员、临床工作者及相关学科专业人员的积极努力，我国临床精神药理学在很多方面发展迅速，在我国新药研究、精神药物评估、教学、医疗、国内外学术交流与咨询服务中发挥着重要的学术骨干作用。

(一) 建立临床精神药理研究机构和研究基地

1980 年卫生部在北京医学院成立临床药理研究所，并确定湖南医学院为全国临床药理培训中心。北京、上海、广州、武汉、安徽、浙江、四川、天津、湖南、江苏等地的医学院校、综合医院、医药研究机构筹建了各种类型的临床精神药理研究或教学组织机构，组建了多个国家临床药理基地，承担各类新药的临床药理研究任务，调集了精神药理学、临床医学、药学、化学、数学、生物统计和计算机等多学科专业人员到临床精神药理研究领域，为我国新药临床研究起到重要作用。例如，现代精神药理学研究的趋势是通过多学科合作，利用生化、免疫和影像学检测技术进一步阐明体内各种受体种类、亚型及其功能，不仅有助于阐明各型受体与精神症状之间的联系，更有可能使药物在治疗过程中，对每一个患者发挥更具针对性的治疗作用，并且为今后合成靶受体/亚型功能的特异性精神药物开辟新途径。在我国，亟需通过具有精神活性的中药作用机制的深入研究，使中药在精神疾病治疗中的比重逐步增大。

(二) 积极开展学术活动

1980 年以来，建立了临床精神药理学学术机构，出版了临床精神药理学专著、开展临床精神药理学学术交流。全国各医学院校较在基础医学的“药理学”和临床医学的“精神病学”教学中，普遍开设了相关的基础和临床精神药理学课程。我国学者积极参与 WHO 和 WPA（世界精神病学学会）的精神药物临床应用及其相关研究工作，作出了应有的贡献。近年来，每年有数十位专家参加国际神经与精神会议（CINP）。

三、临床精神药理学在中国精神疾病防治中的重要性及其任务

(一) 精神疾病和精神卫生问题已经成为现代社会的重大卫生问题

根据世界卫生组织的估计，全球约有 4.5 亿人患有神经精神疾病，每年有 100 万人死于自杀，自杀未遂的达 1000 万人以上，造成功能残缺的前 10 位疾病中有 5 个属于精神障碍，精神疾病占全球疾病负担的近 11%。我国目前约有重性精神疾病患者 1600 万人。神经精神疾病在我国疾病总负担中排名首位，约占疾病总负担的 20%。据推算，中国神经精神疾病负担到 2020 年将上升至疾病总负担的 1/4。此外，约 1 亿 3 千万人民受到心理问题的困扰。因此，不论在国际，还是在国内精神疾病和精神卫生问题已经成为重大公共卫生问题和突出的社会问题。

(二) 大力开展精神疾病的全程综合治疗

目前，我国已初步形成了精神疾病防治的专业队伍，并在长期的工作实践中积累了不少全国性和地区的经验，创造了一些适合国情并行之有效的防治方法。例如，近年来我们倡导精神疾病的时间、空间两维度三分法的全程综合治疗。即以中心医院—社区基层医疗单位—家庭为空间维度（或称地点维度）和疾病的急性期、巩固期、维持期（包括康复期、间歇

期、复发前驱期)的时间维度,以及躯体治疗(包括药物、电疗、手术治疗等)、心理治疗和康复治疗的三分法全程综合治疗。在医疗活动中,我们提倡“人本、人性、人道、人权”八字原则是:以人本主义的理念,提供人性化的高质量服务,发扬医学人道主义精神,尊重服务对象的人权(即人人有获得高质量服务的权利、人们反对治疗的权利受保护)。使精神疾病患者在经过急性期治疗后,获得社区服务,能减少疾病复发、恶化和改善社会功能与提高生活质量,并能有效防范与控制突发事件。国外(如英国、法国和澳大利亚等)的相关实践证明,通过建立中心医院-基层医院-家庭的精神卫生网络,可以将精神疾病造成的卫生负担减少50%。

第二节 临床精神药理学研究的内容

临床精神药理学研究的内容大致可包括两方面:精神药理学和精神药代学,以及临床方面的临床试验、临床疗效评估和不良反应监察、精神药物相互作用等。

一、精神药效学(pharmacodynamics)

它是研究精神药物对人体(包括正常人与患者)作用规律的学科。具体而言,要确定精神药物治疗剂量,以便对每一位患者发挥最大疗效和最少的不良作用;同时观察不同剂型、用药途径和疗程与疗效之间的关系,并观察精神药物不良作用(一般包括不良反应、中毒反应、特质反应和继发性反应等),分析原因和提出防治措施,后一部分的相关学科也称精神毒理学(toxicology)。

二、精神药代学(pharmacokinetics)

它是研究人体对精神药物的处理,即研究精神药物在正常人与患者体内的吸收(包括生物利用度)、分布、代谢和排泄规律的学科。精神药物生物利用度是用精神药代学原理研究和评估精神药物吸收进入血液循环的速度与程度。

三、新药临床试验(clinical trial)

它是评价新药的疗效和不良反应,判断一个新药有无推广应用和投产的重要依据。为保证药品的安全、有效和质量可控,规范药品注册行为,我国自1999年5月1日实施《药品审批办法》以来,先后颁布了一系列相关法律和条例,如《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《药品注册管理办法》和《药物临床试验质量管理规范》等。2005年5月1日起施行新的《药品注册管理办法》将我国新药的临床试验分为四期:Ⅰ期临床试验:初步的临床精神药理学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代学,为制定用药方案提供依据。Ⅱ期临床试验:应用随机盲式对照临床试验,对新药有效性及安全性做出初步评价,推荐临床用药剂量。Ⅲ期临床试验:扩大的多中心随机对照临床试验,进一步评价新药有效性、安全性。Ⅳ期临床试验:在新药上市,广泛使用条件下考察疗效和不良反应(注意罕见不良反应)。

四、精神药物相互作用(drug interaction)

它指两种或两种以上的精神药物合并或先后序贯使用所引起的精神药物作用和效应的变化。精神药物相互作用可以是精神药物作用的增强或减弱,作用时间延长或缩短,多数导致轻重不等的不良反应,少数产生有益的治疗作用。

第三节 临床精神药理学的职能

一、新药的临床研究与评估

在临床评估新药的过程中,研究的主要内容是新药的临床试验。最基本的要求是安全、有效及各项数据的可靠性,并应用正确的统计方法。自20世纪80年代以来,发达国家先后制定药物的《临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)》,美国、欧盟和日本,每隔2年举行一次国际协调会议,形成了一套比较完整的药物开发质量管理规范。WHO于1993年公布了《药物临床试验管理规范》。我国1992年开始经多次修订,于1999年国家食品药品监督管理局颁布了《药品注册管理审评办法》,规定新药临床试验必须获国家食品与药品监督管理局批准,由研制单位在已确定的精神药物临床研究基地中选择临床研究负责单位和承担单位,并要求新药的临床研究必须要遵循赫尔辛基宣言原则,必须符合中国GCP的要求。

二、市场精神药物的再评估

市场精神药物的再评估工作与其他新药上市后的再评估相似,一般分二类:一类是根据上市精神药物出现的问题,如疗效欠佳或毒性较大,进一步做临床对照研究。另一类是进行流行病学调查研究,再评估精神药物的安全性和有效性。通常包括前瞻性对照研究与回顾性对照研究。由此进行审评,最后决定继续应用或淘汰该上市的药物。此外,精神药物再评估的结果也是遴选国家基本精神药物的重要依据。国家食品与药品监督管理局下属的药品评审中心,主管新药的临床试验(Ⅳ期)、药品临床再评估及不良反应的监察等,而药品再评估工作也是临床药理基地的经常性工作。通过对市场上新、老药或同类新药物间的对照研究,发现其作用差别和优缺点,指导临床合理用药。

对临床药理基地而言,精神药物再评价工作是一项经常性工作。对主管部门下达的临床药理任务,基地负责组织实施,对精神药物品种进行安全性和有效性细致的评价性研究,最后将研究结果向药品监督部门报告,以便做出抉择。通过对市场上新、老药或同类新精神药物间的经常性对比研究,发现其作用上的差别和各自优缺点,指导临床合理用药。例如,在阿片类物质成瘾的脱毒治疗和复发预防方面,国内先后验证了阿片替代递减疗法(如美沙酮)、非阿片类物质脱毒治疗(如可乐定、洛非西丁)的治疗方案;抗复吸药物阿片受体阻滞剂盐酸纳曲酮的治疗已推广到全国,并达到国际水平(姜佐宁等,1997年)。

三、精神药物不良反应监察

精神药物治疗不仅要治好疾病,而且要防止潜在的不良反应。要做到合理、安全、有效地用药。但是在新药上市前,由于各种因素的制约,对其不良反应的认识非常有限。因此,必须通过精神药物的上市后监察,完成对该药的全面评估。在20世纪后叶,欧、美和大洋洲的10个国家商定把各自国家的药物不良反应监察中心收集的报告,汇总到WHO的国际药物监察合作中心,以后参加的国家越来越多,目前已有数十个国家参与,在全球形成精神药物不良反应监察的国际网络。我国自1989年成立卫生部药品不良反应监察中心,试点进行药物不良反应监察,并于1997年10月正式加入上述国际组织。例如,于2000年在北京市举行的第四届妇女精神卫生学术会议研讨了女性精神病患者的婚育问题和孕产期精神药物的应

用。在物质滥用中,根据我国的相关调查,指出催眠镇静剂的使用量增多,其中苯二氮革类(BZD)滥用问题日趋严重。北京市的一项流行病学调查结果显示,在3000户的65671人中,年内BZ的使用率为61.82%,成瘾率占17.07%,并且明确指出成瘾属医源性,但特征为焦虑或失眠症状的反跳,与毒品成瘾有本质上的差别(姜佐宁等,1993年)。

四、承担临床药理教学与培训工作

临床精神药理学科的发展对新药开发、药品管理、提高医疗质量和医药研究水平起着极为重要的作用。因此,必须采取积极措施,建立完善临床精神药理学专业人才的培养体系,尤其在医学生临床教学阶段,应接受正规的临床药理学系统教育。此外,还必须加强现有医师的临床精神药理学的继续教育。我国相关研究单位已培养出一批获得临床精神药理学硕士和博士学位的研究骨干。北京、上海、湖南、四川等临床药理基地和中华精神病学学会分别举办多次临床药理培训班进行临床精神药理学继续教育,促进了我国临床精神药理学水平的提高。

五、开展临床药理服务

(一) 积极承担新药的临床药理研究任务

在新药评审中提供技术咨询,开展精神药物不良反应监察和上市后精神药物再评估等工作,并在药品研制、生产、使用管理中向各级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。

(二) 开展治疗精神药物监测

主要通过测试仪器研究患者体液,特别是血液中的精神药物浓度和疗效及毒性关系,尤其对治疗范围较窄的精神药物更应该注意血药浓度测定,从而获得最佳治疗剂量,制订个体化用药方案。

(三) 提倡多学科、多部门间的合作研究

临床药理学基地或类似研究单位,制订精神药物治疗的研究计划和进行临床药理学研究,包括I、II、III期临床试验和上市后IV期临床试验。指导和帮助参加试验的医师和研究人员严格遵守和施行临床研究计划;还应积极利用高新技术进行多学科、多方面合作研究,如分子生物学、神经内分泌学、免疫学、基因遗传学、医学影像学、精神药理学及电生理学等领域的多学科合作研究,以便集中力量,共同攻关,解决一些亟待解决的问题。使我们的学术研究能够有所发现、有所发明、有所创造。

(四) 进行临床药理会诊

通过积极探索精神药物血浓度与疗效关系,以及不良反应的监察等,协助临床医师解决本专业疾病的诊断和治疗问题,包括药物不良反应的诊断与处理。例如,上海最先在国内开展临床精神药理学研究,建立常用血液中精神药物测定方法,开展氯氮平等药效学和药代学研究,并制订出药物不良反应监测制度,为提高我国精神药物治疗水平,为最佳精神药物治疗提供咨询,指导和规范临床合理用药,也为医药行政管理部门制订和实施相应政策提供依据。

六、加强精神药品的管理

临床精神药理工作者和医务人员应加强学习精神药品的研究、使用、管理等知识,遵守相关法律、法规。例如,必须强调《精神药品管理办法》规定:精神药品原料和制剂的生产

单位必须建立严格的管理制度，设立原料和制剂的专用仓库，并指定专人管理。获得批准的医疗单位只准在本单位使用，不得转售。第一类精神药品仅供应由县级以上主管部门指定的医疗单位使用。医疗单位持《精神药品购用卡》向指定的经营单位购买第一类精神药品。精神药品的经营单位和医疗单位应当建立精神药品收支帐目，并按月盘点，帐物相符。医师根据医疗需要合理使用，严禁滥用，精神药品处方应当留存两年备查。精神药品的处方必须载明患者的姓名、年龄、性别、药品名称、剂量、用法，每次处方不得超过3日常用量。第二类精神药品可由指定经营单位凭盖有医疗单位公章的医生处方零售，每次处方不得超过7日常用量。对利用职务上的便利，为他人开具不符合规定的处方，骗取、滥用精神药品的直接责任人员，将由司法机关依法追究其法律责任。

(陈彦方)

第二章 以精神药物为主的药代学

药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 简称药代学, 主要是研究药物的体内过程及体内药物浓度随时间动态变化的规律。前者主要是定性地介绍药物吸收、分布、代谢和排泄的基本过程及其影响因素; 后者主要是应用动力学原理和数学模型定量地描述体内药量随时间变化的规律。药物的体内过程及其变化规律决定药物的起效快慢、效应强弱和持续时间久暂。药物体内过程各个环节的联系和变化复杂 (图 2-1), 但在分布达到平衡后, 机体各部位的药物浓度均与血药浓度维持动态平衡, 各靶器官药理效应的强弱也与血药浓度密切相关。

临床药代学主要研究临床用药过程中人体对于药物处置的动力学过程以及各种临床条件对体内过程的影响, 计算及预测血药水平; 制定最佳给药方案、剂量和给药频度, 指导合理用药; 涉及生物等效性与生物利用度、药物的系统药代学、影响药物体内过程的疾病、药物相互作用、药物浓度监测、健康人中影响药物体内过程的因素 (如年龄、性别、遗传等)、药代学的种族差异。对新药设计、改进药物剂型、设计合理的给药方案、提高治疗的有效性与安全性, 以及评估药物相互作用均具有重要意义。

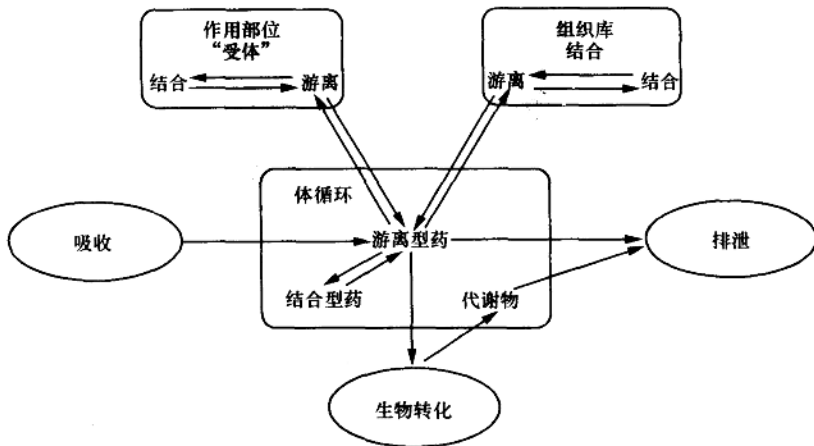


图 2-1 药物体内过程

第一节 药物的跨膜转运

一、药物的跨膜转运

药物的跨膜转运 (transportation) 是指药物在体内通过各种生物膜的过程。药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄均与跨膜转运密切相关, 常见的转运方式有被动转运 (包括简单