



面向 21 世纪精品课程教材
全国高等医药教育规划教材

临床药理学与治疗学

主 编 周红宇 陈醒言
副主编 胡国新 张丽慧



浙江大学出版社

面向21世纪精品课程教材
全国高等医药教育规划教材

临床药理学与治疗学

主 编 周红宇 陈醒言
副主编 胡国新 张丽慧

浙江大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学与治疗学 / 周红宇, 陈醒言主编. — 杭州:
浙江大学出版社, 2005. 5
全国高等医药教育规划教材
ISBN 7-308-04196-4

I. 临... II. ①周...②陈... III. ①药理学—医学
教育:终生教育—教材②治疗学—医学教育:终生教育
—教材 IV. ①R96②R45

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 036885 号

责任编辑 阮海潮 郑金松

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310027)

(E-mail: zupress@mail. hz. zj. cn)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 浙江大学出版社电脑排版中心

印 刷 浙江大学印刷厂

开 本 787mm×960mm 1/16

印 张 30.75

字 数 602 千

版 印 次 2005 年 5 月第 1 版 2006 年 3 月第 2 次印刷

印 数 2001—3500

书 号 ISBN 7-308-04196-4/R·169

定 价 43.00 元

前 言

临床药理学以人体为研究对象,研究药物与机体的相互作用。药物治疗学则针对疾病的病因和临床发展过程,选择和使用药物,对病人实施个体化治疗。临床药理学与治疗学的有机结合,在药学和医学之间起到桥梁作用,是一门广泛交叉的综合性学科。通过研究药物与人体之间相互作用的规律,运用药理学、基础医学、临床医学等领域的基础知识,指导新药的临床研究和疾病临床治疗实践中的合理用药。因此,在临床医师的继续教育中开展临床药理学与治疗学培训,以及临床医学和药学专业的学生在完成基础药理学的学习后开设临床药理学与治疗学课程,具有十分重要的意义。为适应上述教学的需要,我们编写了这本《临床药理学与治疗学》教材。

《临床药理学与治疗学》共 18 章,总论部分 8 章,主要介绍与临床药理学及药物治疗相关的基本概念、基本理论,包括新药临床研究,临床药代动力学与给药方案,药物不良反应与药源性疾病,药物相互作用,特殊人群的临床用药,疾病对临床用药的影响等。各论部分 10 章,按系统编排,以疾病为纲,着重介绍应如何根据疾病的病理机制和药物的药理学特点正确地选择和使用药物。由于临床药理学理论和治疗药物发展很快,本教材对此虽尽可能做了充分的反映,但是有些方面还可能不够。需要指出的是,本书中的药物治疗方案是基于编委们目前的认识水平写成的,必然具有一定的局限性,不能将其视同法定的规范性方案,在涉及具体药物的用法用量时,还应参考有关专著和工具书。

本教材在编写过程中得到了各位领导和同事的大力支持,并参考引用了国内外一些相关的书籍和文献,在此表示衷心的感谢。

限于编者水平,书中的缺点和错误在所难免,恳请同行专家及读者批评指正。

编著者

2005 年 4 月

《临床药理学与治疗学》

编写人员

主 编 周红宇 陈醒言

副主编 胡国新 张丽慧

编 委(以拼音字母为序)

陈醒言(温州医学院药学院药理教研室)

代宗顺(华中科技大学同济医学院临床药理研究所)

郭晗峰(温州医学院附属第一医院心身医学科)

胡爱萍(温州医学院药学院药理教研室)

胡国新(温州医学院药学院药理教研室)

候小妹(温州医学院附属第一医院神经科)

蒋文高(温州医学院药学院药理教研室)

潘建春(温州医学院药学院药理教研室)

邱相君(河南科技大学医学院药理学教研室)

石玲燕(温州医学院附属第一医院神经科)

吴波拉(温州医学院药学院药理教研室)

王萍(温州医学院药学院药理教研室)

王奇志(温州医学院药学院药理教研室)

徐惠琴(温州医学院附属第一医院神经科)

许勇峰(温州医学院附属第一医院神经科)

虞希冲(温州医学院药学院药理教研室)

张丽慧(杭州师范学院医学院)

周红宇(温州医学院药学院药理教研室)

张泉水(温州医学院附属第一医院心身医学科)

郑荣远(温州医学院附属第一医院神经科)

朱桐君(温州医学院药学院药理教研室)

朱新波(温州医学院药学院药理教研室)

目 录

第一章 临床药理学的概论	1
第一节 临床药理学发展概况	1
第二节 临床药理学研究内容	2
第三节 临床药理学的学科任务	4
第四节 临床药理学与药物治疗学	5
第二章 新药研究及新药临床试验设计	8
第一节 新药的基本概念	8
第二节 新药研究的基本过程	10
第三节 药品临床试验管理规范	13
第四节 新药的临床试验与评价	15
第五节 临床试验的基本原则	19
第三章 临床药物动力学与给药方案	30
第一节 临床药物动力学	30
第二节 临床给药方案设计与调整	39
第三节 治疗药物监测与给药个体化	48
第四章 药物不良反应与药源性疾病	58
第一节 药物不良反应及其监测	58
第二节 药源性疾病	67
第五章 药物相互作用	80
第一节 药物相互作用的类型	80
第二节 药物相互作用引起的严重不良反应	87

第六章 特殊人群的临床用药	91
第一节 妊娠期及哺乳期妇女用药	91
第二节 新生儿及儿童用药	102
第三节 老年人用药	112
第七章 疾病对临床用药的影响	121
第一节 肝功能障碍与临床用药	121
第二节 肾功能障碍与临床用药	126
第八章 药物滥用	134
第一节 常见药物滥用的表现	134
第二节 药物滥用的诊断和治疗	142
第九章 精神与神经疾病的药物治疗	151
第一节 精神分裂症的药物治疗	151
第二节 心境障碍的药物治疗	165
第三节 癫痫的药物治疗	183
第四节 帕金森病的药物治疗	210
第五节 常见头痛和神经痛的药物治疗	222
第十章 心血管系统疾病的药物治疗	255
第一节 高血压病的药物治疗	255
第二节 心绞痛的药物治疗	272
第三节 心律失常的药物治疗	283
第四节 心力衰竭的药物治疗	295
第五节 调血脂药	310
第十一章 休克的治疗药物	323
第一节 概 述	323
第二节 临床常用的休克治疗药物	326
第三节 临床常见休克的药物治疗	336

第十二章	呼吸、消化系统疾病的药物治疗	341
第一节	支气管哮喘的药物治疗	341
第二节	镇咳药和祛痰药	355
第三节	消化性溃疡的药物治疗	359
第四节	止吐药	367
第十三章	血液系统疾病的药物治疗	370
第一节	抗贫血药	370
第二节	抗凝血药和溶栓药	372
第三节	促凝血药和止血药	378
第四节	血容量扩充药	381
第十四章	肾上腺皮质激素的临床应用	385
第一节	糖皮质激素	386
第二节	盐皮质激素	396
第三节	促皮质素及皮质激素抑制药	396
第十五章	内分泌系统疾病的药物治疗	399
第一节	糖尿病的药物治	399
第二节	甲状腺功能亢进症的药物治疗	406
第十六章	抗菌药物的合理应用	412
第一节	概 述	412
第二节	常用抗菌药物及药理学特点	416
第三节	抗菌药物应用的基本原则	427
第四节	常见感染性疾病的治疗	430
第十七章	恶性肿瘤的药物治疗	437
第一节	概 述	437
第二节	常用抗恶性肿瘤药物	446
第三节	抗恶性肿瘤药的毒性反应及处理	453
第四节	抗恶性肿瘤药的联合应用	455
第五节	常见肿瘤的治疗	457

第十八章	药物和毒物的急性中毒及其抢救·····	462
第一节	概 述·····	462
第二节	常见药物中毒的抢救·····	465
第三节	杀虫农药及灭鼠药中毒的抢救·····	470

第一章

概 论

临床药理学(clinical pharmacology),是一门主要以人体为研究对象,研究药物与机体(包括人体和病原体)相互作用关系和规律的学科。药物对机体的作用称为药效学,包括药物作用机制、量效关系、治疗作用和不良反应;机体对药物的作用称为药动学,表现为机体对药物的处置,包括药物的体内过程、体内药物浓度动态变化规律、病原体对药物的耐药性等方面。临床药理学既是药理学的一个分支,也是药理学研究中的综合阶段,同时也是临床医学的一个分支。临床药理学涉及到基础医学、临床医学和药学的研究领域,是一门具有广泛学科交叉特点的桥梁学科。在学习和应用临床药理学知识时,应当注意基础与临床、医学与药学知识的融会贯通,这样才能真正掌握这门学科的知识和技能。

第一节 临床药理学发展概况

临床药理学历史并不长。临床药理学这一概念的提出,大约起始于20世纪30年代。美国 Harry Gold 教授于1937年发表“黄嘌呤类化合物对心绞痛的治疗价值”一文,在药品临床试验中引入试验设计的概念,及“双盲法”、“安慰剂”等重要方法,使药品临床观察从经验式走向科学的道路。1947年 Harry Gold 因其在临床药理学学科建设中的贡献,而被授予美国科学院院士称号。1954年美国 John Hopkins 大学正式设置临床药理研究室,并开设临床药理学专业课程。继后工业发达国家如北欧多国医药院校相继成立临床药理研究机构,开设专业课程,临床药理学专业进入了创建阶段。

20世纪70年代,国际药理学学术会议上,已开始增设临床药理学专业学术会议。1975年在第六届国际药理学学术会议(赫尔辛基)期间,国际药理学联合会

(IUPHAR)内正式成立临床药理学会。此后由这一国际学术组织负责定期举行国际临床药理学与治疗学(CPT)学术会议。美国、欧洲、日本等国相继出版临床药理学期刊和专著,临床药理学专业进入其成熟发展阶段。

我国的临床药理学从20世纪70年代末开始走上蓬勃发展的轨道。1979年召开的全国临床药理学专题讨论会,标志着我国开始在全国范围内开展临床药理学研究。1980年卫生部在北京医学院建立了第一个临床药理研究所。1982年成立了全国性临床药理学术组织。现在,临床药理学各领域的分支都逐步建立和完善,有了专业学会和学术刊物;研究队伍也日趋强大,以新药临床试验为推动力,促进了各专业领域的临床药理研究;医学院校都开设了临床药理学课程。

国家对药物及临床药理学研究的管理也逐步纳入法制化轨道。1983年10月,卫生部在全国范围内确定了第一批临床药理基地,到目前,各专业临床药理基地已增设到49个。最近正进行新基地的申报与老基地的验收检查。1985年7月,国家颁布了《中华人民共和国药品管理法》;1985年6月,卫生部成立了第一届药品审评委员会并规定了其任务;1989年1月,国务院颁布了《中华人民共和国药品管理法实施办法》;1993年7月卫生部药政局颁发了中药和西药的《新药临床研究指导原则》;1998年3月,国家药品监督管理局(原卫生部药政局)颁发了《药品临床试验管理规范》;1998年6月,国家颁布了《中华人民共和国执业医师法》;1999年4月,国家食品药品监督管理局颁发了新的《新药审批办法》。这些法律和法规对临床药理学有关问题作出了规定,使临床药理学研究有法可依,有章可循。

第二节 临床药理学研究内容

一、药效学研究

药理学旨在研究药物对人体(包括老、幼、正常人与病人)生理与生化功能的影响和临床效应,以及药物的作用原理。药物的有效性是评价药物的最重要指标,临床研究的主要内容之一是考核药物的疗效。与动物实验不同,临床评价药物有效性是在人体进行,因此,应当采用对人体安全的方法。评价药效的指标大致有:①客观指标,如血压、心率、尿量、呼吸动力学参数、各种血液生化指标、影像学指标等,这类指标较为可靠,应尽可能采用;②临床观察,包括医生诊察和病人主诉,有些症状和体征还难以客观定量,离不开这类指标。但是,临床观察指标往往受医生或病人主观因素的影响,因此,需要采用双盲法或按标准分等级等方法,保证疗效判定

的客观准确。应当指出,许多因素影响药物临床疗效(见第三章),因此临床药物试验必须控制试验条件,尽可能使受试者年龄、病情严重程度、病程长短、有无合并症,以及试验药物的剂量、疗程、给药间隔、合用其他药物等条件一致,以免造成疗效参差不齐,难以得出结论。此外,对受试者的依从性也应有足够的重视,以保证临床试验顺利进行。

二、安全性研究

药物另一方面的影响是造成人体损害,因此,在研究药物疗效时应同时观察药物可能发生的不良反应,寻找避免或减少不良反应的途径和方法。对于药物临床试验中出现的不良事件,要仔细分析,区分与用药的关系,避免非药物因素对结果判断的影响。新药 I 期临床试验的主要目的,就是在健康受试者中观察药物不良反应(耐受性);其他各期临床试验均将安全性研究作为一项主要内容。

对于用药时出现的常见不良反应,相对比较容易研究,但是,有两种情况则相当困难:一是罕见不良反应,如发生率在 1/10 000 或更低时,在一般的临床试验很难观察到,需要在 IV 期临床试验或上市后药物不良反应监测中,才可能发现;二是潜伏期很长的不良反应,如药物引起子代生长发育的异常,这种情况往往难以从极为复杂的影响因素中确定药物所致的不良反应。为了做好药物安全性研究,需要临床医生在日常医疗活动中随时注意药物不良反应,并按规定及时上报;还要收集文献资料,了解各种药物不良反应的报道,便于发现或避免一些较易忽略的或罕见的不良反应。

三、药动学研究

药动学利用体内药物浓度分析技术以及数学知识,定量观察药物体内过程的特点,并可根据药物浓度变化规律,预测用药后体内浓度及疗效,指导用药方案的制订和调整。

药动学研究在临床上的应用主要有以下几方面:①研究第一、二、三、五类化学药品新药的体内过程特点, I 期临床试验中在健康受试者中测定药动学参数(见第二章);②研究第四类新药的生物等效性,对改变剂型、仿制药品等,可用相对生物利用度试验代替临床试验;③进行治疗药物监测(TDM),对于毒性大、血浆药物浓度个体差异大、疗效与血浆药物浓度依赖程度高等情况,通过监测药物血浆浓度并结合临床药效观察,指导临床制订或调整用药方案;④研究疾病对药物体内过程的影响;⑤研究药物相互作用、药物效应的个体差异等。

第三节 临床药理学的学科任务

一、新药研究与评价

新药研究与评价(new drug research and valuation)是临床药理学研究的首要任务。在临床评价新药的过程中,基本的要求是安全、有效及各项数据的可靠性,并应正确地应用合适的统计方法。

新药的临床药理学研究的主要内容是新药的临床试验。新药的临床试验应当在临床前动物实验中证实药物的有效性和安全性后,经国家食品药品监督管理局批准,由研制单位在已确定的临床药理研究基地中选择临床试验负责单位和承担单位,进行临床试验或人体生物利用度研究,并要求新药的临床试验必须遵循赫尔辛基宣言原则,依据国家颁发的《新药临床研究指导原则》、《药品临床试验管理规范》、《中华人民共和国执业医师法》及《新药审批办法》等规定,进行 I ~ IV 期不同内容的临床研究,观察药品对人体的疗效和产生的不良反应,作出适当的评价。

二、药物不良反应监测

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)所造成的药源性疾病是一个严重的社会问题。据世界卫生组织统计,世界每年死亡病例中约有 5% 系药物不良反应所致。据测算,我国因药物不良反应每年死亡人数约达 20 万左右。因此,世界各国卫生领导部门都非常重视药物不良反应监测(adverse drug reaction surveillance),以便及早发现高反应率的药物,及时采取措施,加以控制或淘汰,保护人民用药安全,减少国家经济损失。由于新药临床前各种因素的制约,对其 ADR 谱的认识非常局限,必须通过药物的上市后监测,完成对一个新药的全面评价。但是,某一医疗单位中个别病人出现的不良反应,往往不能说明其危害程度和严重性,需要有大范围乃至全国范围的不良反应流行病学资料。为了解决这个问题,许多国家建立了本国或国际间的不良反应上报制度。例如,英国就有黄卡制度,医生一旦发现药物不良反应,就应填写黄卡向英国医药安全委员会(The Committee on Safety of Medicines, CSM)报告,根据黄卡系统所获资料,经过计算机系统分析处理,可及时发现某一药物的不良反应。Inman 曾于 1972 年报道,从 CSM 收集到的不良反应报告中,黄卡提供的报告占收集到的报告总数的 78.7%,而医生来信报告与药厂提

供的报告仅分别占总报告数的 9.6% 与 5.4%。

我国自 1989 年成立卫生部药品不良反应监察中心,进行药物不良反应监测。按照《药品不良反应监测管理办法》的规定,凡是有死亡的不良反应病例必须当天立即上报到省级药品不良反应监察中心,再由省级药品不良反应监察中心上报到国家药品不良反应中心,有严重、罕见、新型不良反应的须在 15 日内上报,一般的不良反应则要求在一个季度内上报,从各地汇总到国家药品不良反应中心。国家药品不良反应中心将有关报告上报 WHO 药物监测中心。

三、市场药物再评价

对已经上市的药物进行安全性或有效性的评价性研究,最后向药政部门提出评价报告,统称为市场药物再评价(revaluation of marketing drugs)。市场药物的再评价工作一般分为两类:一类是根据上市药物存在的问题,如疗效欠佳或毒性较大,设计临床对比研究,也可以经过实验对比研究之后再进行临床对比验证;另一类是进行药物流行病学调查研究,对再评价品种的安全有效性进行评价,通常包括前瞻性对比与回顾性对比。根据调研结果进行评审,决定是否淘汰或限制使用。此外,药物再评价的结果也是遴选国家基本药物、非处方药物等的重要依据。

四、教学与培训

临床药理学研究单位还负有教学责任,对各类医学生和临床医生开设临床药理学课程,普及临床药理学知识。为了规范开展临床药理学研究,还应当对从事临床药理学研究的人员,进行技术培训,使其掌握规范化试验程序,提高临床药理学研究质量。

第四节 临床药理学与药物治疗学

一、药物治疗学的基本概念

药物治疗学(pharmacotherapeutics)是研究药物治疗疾病的理论和方法的一门学科。药物从开始进入人体到发挥其治疗作用,这一过程分为四个阶段:首先药物以不同制剂的方式,通过不同给药途径,被机体吸收后进入病人体内,这是生物

药剂学阶段;进入体内的药物随血液分布到各脏器组织,到达病变部位,使该部位的药物浓度达到能起治疗作用的有效浓度并维持一定时间后消除,这个阶段即为药动学阶段;药物到达靶组织后,一般通过与组织细胞上的受体结合,发挥药理作用,这个阶段为药效学阶段;药物通过其药理作用对病变部位或疾病的病理生理过程产生影响,从而转变为治疗作用,这一阶段就是治疗学阶段。

由此可见,要使药物发挥最后的治疗作用,必须使药物在以上四个阶段都达到要求。首先了解药物制剂的生物利用度,选择恰当的给药途径和方法,是医生在开处方时必须考虑的。其次应掌握药物的药动学特性和与临床关系密切的一些药动学参数,如清除率 CL 、肾清除率 CL_R 、消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 、稳态血药浓度 C_{ss} 、表观分布容积 V_d 等。然后,结合病人的具体情况,选择能在病变部位达到有效浓度而又不至于产生毒性作用的对疾病有针对性药理作用的药物进行治疗。因此,要提高治疗效果,必须对疾病、机体与药物三者之间的相互关系作出恰当的分析与判断,不能仅凭临床经验对症下药,把药名与病名对号入座,而是根据病人的具体情况进行具体分析,根据病情需要,选择药物,制订治疗方案,即把公式化治疗改为个体化治疗。

二、临床药理学与药物治疗学的相互关系

临床药理学是把基础药理学与其他基础学科的理论与研究方法用于临床,指导临床用药的一门边缘学科。它把基础医学与临床医学紧密结合起来,并发展了在人体内研究药效学与药动学的研究方法;建立和发展了临床试验设计的科学方法以排除临床试验中的各种偏因,使药物在人体内的安全有效性得到确切评价,也为新药和常用治疗药物的临床研究提供科学方法。药物治疗学以疾病为纲,在阐述疾病的病因和发病机制、药物的作用和作用机制的基础上,根据病人特定的病理、生理、心理状况和遗传特征,结合药物的经济学特点,阐明如何给病人选用合适的药物、合适的剂量、合适的用药时间和疗程,以期取得良好的治疗效果,避免不良药物反应和不良药物相互作用。可以这样认为,临床药理学为药物治疗学提供了理论基础与科学研究方法。后者利用这些方面的知识,研究影响药物产生疗效和不良反应的因素,并利用这些研究证据来指导合理地选择并正确地使用药物。临床医生一旦掌握了临床药理学知识,就会在药物治疗中获得更好的治疗效果。这些成功的实例,将不断补充和丰富临床药理学的内容。临床治疗中所遇到的新问题,则向临床药理学科提出了进一步研究的课题,探索出更好的治疗方案。两者之间这种互相依存、互相促进的辩证关系,其结果必然不断推动临床药理学与药物治疗学一起向前发展。

(陈醒言)

参考文献

1. 李家泰. 1998. 临床药理学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社
2. 马统勋, 乔海灵. 1998. 临床药理学. 郑州: 河南医科大学出版社
3. 王永铭, 李端. 1999. 临床药理学. 第2版. 上海: 上海医科大学出版社
4. 徐叔云. 1997. 现代实用临床药理学. 北京: 华夏出版社
5. 姜远英. 2003. 临床药物治疗学. 北京: 人民卫生出版社
6. Hardman J G, Limbird L E. 1996. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill
7. Laurence D R, Bennett P N, Brown M J. 1997. Clinical Pharmacology. 8th ed. Singapore: Harcourt Asia

思考题

1. 临床药理学研究包括哪些基本内容?
2. 临床药理学研究有哪些方面的任务?

第二章

新药研究及新药临床试验设计

第一节 新药的基本概念

1984 年国家颁布、2001 年修订的《中华人民共和国药品管理法》规定,药品的含义为:用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能,并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。根据该法制订的《新药审批办法》(1985 年 7 月发布实行,1998 年修订)还规定新药的含义为:我国未生产过的药品;已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂,亦按新药管理。

根据我国药物应用实际和新药管理要求,将新药分为中药、化学药品和生物制品三大类,每一类又各分为五类(表 2-1)。

表 2-1 新药的分类

类别	研究内容
中药 第一类	1. 中药材的人工制成品。2. 新发现的中药材及其制剂。3. 中药材中提取的有效成分及其制剂。4. 复方中提取的有效成分。
第二类	1. 中药注射剂。2. 中药材新的药用部位及其制剂。3. 中药材、天然药物中提取的有效部位及其制剂。4. 中药材以人工方法在动物体内的制取物及其制剂。5. 复方中提取的有效部位群。
第三类	1. 新的中药复方制剂。2. 以中药疗效为主的中药和化学药品的复方制剂。3. 从国外引种或引进养殖的习用进口药材及其制剂。