

全国高等医学院校教材

供医学、药学、护理学类专业用

临床药理学

LINCHUANG
YAOLIXUE

主 编 黄正明 杨解人



军事医学科学出版社

全国高等医药院校教材

供临床、药学、护理专业等应用

临床药理学

主编 王学军
副主编 王学军 王学军

第 1 版 第 1 次印刷 2000 年 1 月

人民卫生出版社

全国高等医学院校教材
供医学、药学、护理学类专业用

临床药理学

主 编 黄正明 杨解人

军事医学科学出版社
· 北 京 ·

内 容 提 要

本书为全国高等医学院校教材,供本、专科生使用。本书概括了临床药理学的主要内容,主要介绍了临床药效学、临床药物代谢动力学、血药浓度与治疗药物检测,药物副作用与药物相互作用以及新药的临床研究和审批等,临床常见疾病的药物治疗,有关药物作用机制及用药实施概况,临床合理用药的有关内容。反映当今药物治疗疾病的新概念、新理论及合理用药方法,亦探讨了现代新型治疗药物的发展方向。

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学/黄正明,杨解人主编.

-北京:军事医学科学出版社,2009

ISBN 978-7-80245-189-6

I. 临… II. ①黄…②杨… III. 临床药理学:药理学
医学院校-教材 IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 006679 号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049

81858195

编辑部:(010)66931039,66931127,

66931038,86703183

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:北京市顺义兴华印刷厂

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:21.5

字 数:531 千字

版 次:2009 年 7 月第 1 版

印 次:2009 年 7 月第 1 次

定 价:42.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

编 委 会

- 主 编** 黄正明 杨解人
副主编 蒋志文 石力夫 杨新波
编 者 (按姓氏笔画排序)
丁伯平(皖南医学院)
石力夫(上海第二军医大学长海医院)
田文辉(解放军北京军医学院)
杨玉梅(包头医学院)
杨解人(皖南医学院)
杨燕琼(北京城市学院)
宋健国(皖南医学院)
张玉林(新乡医学院)
张东升(解放军空军司令部门诊部)
郝希俊(承德医学院)
郝玉静(承德医学院)
胡克章(四川内江市第一人民医院)
秦 葵(石家庄白求恩军医学院)
秦旭平(南华大学药物药理研究所)
黄正明(解放军第 302 医院)
蒋志文(蚌埠医学院)
蒋琛琛(蚌埠医学院)
熊 波(复旦大学附属儿科医院)

前 言

临床药理学是药理学领域中的重要分支学科,虽然在我国起步较慢,但经过众多临床药理学家的艰辛努力,其发展的步伐较快,已成为各大医药学院、医院和相关的研究机构必修的主要课程和研究课题。近年来,从事临床药理学教学和研究的队伍不断壮大,临床药理研究基地日渐增多,与世界相同领域比较,已达到世界先进水平。

随着国家教育体制的改革,教材的编写和使用也逐渐放开,“统编”教材一统天下的局面已被打破,教材的多样化促进了教材使用上的灵活性,编写和出版符合各自特点的教材,必将给医药学教育事业带来勃勃生机。有鉴于此,在军事医学科学出版社组织策划下,全国多家医药院校的专家、教授编写了这部全国高等学校教材,供医、药、护理学本、专科类专业用书。

参加本教材编写的作者是来自全国不同医学院校的专家、教授,均富有教学或临床实践经验,在本书的编写过程中,作者付出了巨大的精力,参考了大量的相关文献资料,精雕细琢,编写出了具有“新颖、精炼、实用”特色的系列教材。“新颖”:不仅编写内容较新,增加了不少新知识、新内容,而且是一部新的全国医学、药学、护理学专用教材;“精炼”:教材编写体系严谨,重点突出,深浅适中,可读性强;“实用”:从教学实际出发,针对教学目的和教学对象,确定编写内容,通俗易懂,易于理解和掌握。

在本教材编写过程中,曾多次召开教材编写会议和定稿会议,各位专家教授将自己长期积累的教学经验融入其中,使其达到“学生易学”、“教师易教”和“疑惑易解”的效果。相信本教材的出版将会为我国医、药、护理学教学搭起有益的平台,为推动我国安全、合理用药及新药研发和医疗水平的提高作出积极的贡献。

本书力求反映当今药物治疗疾病的新概念、新理论及合理用药方法,亦探讨了现代新型治疗药物的发展方向。本书可以作为基层医、药、护理学人员和临床医师在实践中必学的教科书和指导用药参考书。

在临床药理学研究和应用越来越受到关注的今天,我诚挚地希望本书对从事临床药理学的人员有所裨益,为医院医护人员做到合理用药提供相关的药物信息,以便更好地解除患者病痛。

黄正明

2009年1月12日

目 录

第一章 药理学总论	(1)
第一节 绪论	(1)
第二节 临床药效学	(4)
第三节 临床药代动力学	(15)
第四节 治疗药物监测与给药方案	(22)
第五节 临床用药的不良反应	(27)
第二章 新药的临床研究和审批	(31)
第一节 药品审批、管理与评价	(31)
第二节 新药的临床试验与设计	(36)
第三节 新药的生物等效性试验与设计	(42)
第四节 药品临床试验管理规范	(45)
第五节 药品的分类管理	(49)
第三章 麻醉药物的不良反应及处理	(52)
第一节 吸入麻醉药	(52)
第二节 静脉麻醉药	(55)
第三节 局部麻醉药	(61)
第四节 特殊人群麻醉药的不良反应及处理	(65)
第四章 主要神经系统疾病的临床用药	(70)
第一节 重症肌无力的临床用药	(70)
第二节 癫痫的临床用药	(73)
第三节 主要作用于中枢神经系统的药物	(81)
第四节 镇静、催眠药	(88)
第五节 抗惊厥药	(92)
第五章 主要精神疾病的临床用药	(94)
第一节 精神病的临床用药	(94)
第二节 抗抑郁药	(99)
第三节 抗躁狂药	(102)
第四节 抗焦虑药	(103)
第六章 抗心力衰竭药	(104)
第一节 强心药	(104)
第二节 血管扩张药	(112)
第三节 β 受体阻滞药	(114)
第七章 抗高血压药	(116)

第一节	抗高血压药物的分类	(116)
第二节	常用抗高血压药	(117)
第三节	应用抗高血压药的注意事项	(123)
第八章	抗心律失常	(125)
第一节	心律失常的电生理学基础	(125)
第二节	抗心律失常药的基本电生理作用及药物分类	(126)
第三节	临床常用抗心律失常药物	(127)
第九章	抗心绞痛药	(135)
第一节	抗心绞痛药的分类	(135)
第二节	常用的抗心绞痛药物	(135)
第十章	抗动脉粥样硬化药	(141)
第一节	调节血脂药	(142)
第二节	抗血小板药	(146)
第十一章	抗休克药	(149)
第一节	心血管活性药物	(149)
第二节	休克的激素治疗	(154)
第三节	休克的代谢治疗	(154)
第四节	其他抗休克辅助药物	(155)
第五节	常见休克类型的药物选择	(156)
第十二章	作用于呼吸系统的药物	(159)
第一节	平喘药	(159)
第二节	祛痰药	(163)
第三节	镇咳药	(165)
第四节	呼吸兴奋药	(167)
第十三章	作用于消化系统的药物	(170)
第一节	胃疾病的临床用药	(170)
第二节	肠道疾病的临床用药	(176)
第三节	胃肠解痉药和止吐药	(178)
第四节	肝脏疾病的临床用药	(181)
第五节	胆道疾病用药	(184)
第十四章	利尿药	(186)
第一节	水肿的治疗	(186)
第二节	常用利尿药	(187)
第三节	脱水药	(194)
第十五章	血液及造血系统药物	(197)
第一节	抗贫血药	(197)
第二节	作用于凝血系统的药物	(200)
第三节	血容量扩充药	(203)
第十六章	作用于子宫的药物	(204)

第一节	子宫平滑肌兴奋药	(204)
第二节	子宫平滑肌抑制药	(207)
第十七章	降血糖药物	(208)
第十八章	甲状腺功能异常用药	(213)
第一节	甲状腺激素	(213)
第二节	抗甲状腺药	(214)
第十九章	抗微生物药物的合理应用	(218)
第一节	应用的原则	(218)
第二节	药动学及其意义	(220)
第三节	治疗药物监测	(222)
第四节	抗生素的临床应用	(223)
第五节	合成抗菌药的临床应用	(237)
第六节	抗结核药的临床应用	(239)
第七节	抗真菌药的临床应用	(241)
第八节	抗病毒药物的临床应用	(243)
第二十章	抗寄生虫药	(249)
第一节	抗疟药	(249)
第二节	抗阿米巴药	(251)
第三节	驱肠虫药	(252)
第二十一章	解热、消炎、镇痛药的临床应用	(256)
第二十二章	肾上腺皮质激素及免疫调节药的临床应用	(262)
第一节	肾上腺皮质激素药	(262)
第二节	免疫调节药	(266)
第二十三章	抗恶性肿瘤药	(276)
第一节	影响核酸合成的药物	(276)
第二节	直接破坏 DNA 结构及功能的药物	(279)
第三节	嵌入 DNA 阻止 RNA 合成的药物	(282)
第四节	影响蛋白质合成的药物	(283)
第五节	影响激素功能及其他抗癌药	(284)
第二十四章	药物及农药中毒的临床急救用药	(286)
第一节	急救原则	(286)
第二节	有机磷农药中毒的急救用药	(288)
第三节	有机氟类农药中毒的急救药物	(290)
第四节	氰化物中毒的急救药物	(291)
第五节	灭鼠药中毒的急救药物	(293)
第六节	药物中毒常用解毒药物	(294)
第二十五章	临床合理用药	(297)
第一节	妊娠期合理用药	(297)
第二节	新生儿的临床用药	(304)

第三节 老年人临床用药 (313)

第四节 遗传药理学及临床合理用药 (322)

第一章 药理学总论

提要 临床药理学(clinical pharmacology)是以患者为观察对象,通过临床药物代谢动力学方法和有关参数,研究药物与人体间相互作用规律的一门新兴学科。其内容包括药物效应动力学(简称药效学)、药物代谢动力学(简称药动学)、药物相互作用规律等。通过临床药理学研究,对新药的有效性与安全性作出了科学评价,并通过血药浓度监测,调整给药方案,安全有效地使用药物,提高治疗水平。

学习临床药理学的目的在于促进医药结合、基础与临床结合,指导临床合理用药,提高治疗水平,推动医学与药理学共同发展。在现代医学蓬勃发展的今天,临床药理学的发展对我国的新药开发、药品管理、医疗护理质量和医药研究水平的提高起着十分重要的作用。

第一节 绪 论

一、临床药理学发展简史

(一) 国际临床药理学的发展

临床药理学起源于20世纪30年代,50年代后发展加快,尤其近20年来的发展十分迅速,使临床药理学研究推进到新的高度,并逐渐成为一门独立的学科。美国是临床药理学研究最早的国家,Harry Gold教授于1947年首次以临床药理学家身份被授予院士称号。随之,美国John Hopkins大学于1954年在Lasagna领导下建立了第一个临床药理室,并开始讲授临床药理学课程。相继,瑞典、日本和许多欧美国家也纷纷成立临床药理学机构,开设临床药理学课程。自20世纪70年代以来,尤以英国皇家研究生医学院成立的临床药理系规模最大,其设备优良,并接纳各国学者进修,被分别誉为“国际临床药理室”和“国际药理培训中心”。与此同时,临床药理学期刊和专著如雨后春笋般地茁壮成长,出现在世界各国。随之,国际性临床药理学会会议也十分频繁。1980年在英国伦敦召开了第一届国际临床药理学与治疗学会议,1983年和1986年分别在美国华盛顿和瑞典斯德哥尔摩召开了第二届和第三届国际临床药理学与治疗学会议。以后约每3年召开一次国际临床药理学与治疗学会议,会议内容涉及心血管药物治疗、癌症化疗、炎症治疗、基因治疗、艾滋病研究、临床药理学研究设计及合理用药、不良反应监测等十多个研究领域,说明临床药理学领域发展迅速,研究队伍不断壮大。

(二) 我国临床药理学的发展

我国的临床药理学起步于20世纪70年代末,在北京举行了“第一届全国临床药理专题讨论会”,由于药理专业人员、临床工作者及相关学科专业人员的介入,我国临床药理学在很多方面发展迅速,已初步形成了一支相当规模的临床药理学专业队伍,在新药研究、药物评价、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。相继建立了临床药理研

究机构,1980年卫生部在北京大学医学部成立了临床药理研究所,并确定湖南医学院为全国临床药理培训中心。1984年卫生部又分别在北京、上海、广州等医学院校建立了临床药理培训中心,承担临床药理医生的专业培训任务,并建立临床药理学术机构、出版临床药理学专著、开展临床药理学学术交流活动。相继成立的中国药理学学会临床药理专业委员会已成为中国药理学学会二级分会。先后出版了《临床药理学》(上、下册,徐叔云等主编)、《临床药理学》(李家泰主编)、卫生部高等医药院校选修教材《临床药理学》(徐叔云主编)、临床护理选修教材《临床药理学》(黄正明主编),全国各医学院校较普遍地开设了临床药理学课程。1985年,经国家科委批准创刊的《中国临床药理学杂志》通过20多年对临床药理学相关的研究报道,极大地推动了临床药理学事业的发展。

为了适应我国新药审评与上市药再评价的需要,促进我国临床药理学科的发展,卫生部自1983年以来先后3批在全国研究力量较强、人员素质较高、技术设备较好的临床研究机构中,组建了41个卫生部临床药理基地(西药31个,中药10个)。临床药理研究基地的建立,汇集了药理学、临床医学、药学、化学、数学、生物统计等邻近学科的专业人员到临床药理的研究中来,形成了一支相当活跃的临床药理专业队伍,对临床药理学的发展起到重要的作用。

二、临床药理学研究的内容

临床药理学是研究药物在人体内作用规律和人体与药物间相互作用过程中的一门新兴的交叉学科。主要研究药理学方面的药效学、药动学和临床方面的临床试验、临床疗效评价、不良反应监测、药物相互作用等。

(一) 药效学 (pharmacodynamics)

主要研究药物对人体作用及其作用机制。通过药效学研究,确定人体的治疗剂量,以便在每个患者身上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。

(二) 药动学 (pharmacokinetics)

主要研究机体对药物进行处理的动态变化过程。通过药动学研究,探索药物在正常人与患者体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律性,通常用房室模型进行模拟。衡量药物在人体内的吸收程度,常以生物利用度(bioavailability)来表示。生物利用度是用药动学原理来研究和评价药物吸收,进入血液循环的速度与程度,是评价一种制剂的有效性的常用指标。其中又分绝对生物利用度(被试口服制剂与其静脉注射剂的曲线下面积之比)和相对生物利用度(放射药制剂与其参比制剂口服后的曲线下面积之比)之分。药物生物利用度常受药物的剂型与患者对药物的吸收和肝脏首过效应的影响。

(三) 临床试验 (clinical trial)

临床试验是判断一种新药有无推广应用价值的重要依据。评价新药的疗效和毒性,均必须通过临床试验作出最后判断。我国1999年5月1日实施的《药品审批办法》将我国新药的临床试验分为4期,按照新药注册的新规定分述如下。

1. I期临床试验(20~30例) 此期为早期新药人体试验,以健康志愿者为对象,在临床药理实验室中进行,其目的是探索耐受性和药代分布规律。

(1) 人体耐受性试验:主要观察新药首次服用时可能出现的反应,探索人体对于新药的耐受程度。人体耐受性试验,首先要确定一个给药剂量,通常为口服。一般根据灵敏动物的

ED₅₀的1/60,或LD₅₀的1/600。亦可参考同系物,化学结构相近的药物的1/10。志愿者首次服用应为此剂量,然后设计出剂量递增方案,直至最大剂量,即相当于已知同类药的有效剂量,或出现可观察的药理效应的剂量。志愿者应进行血液常规化验以及肝、肾功能检查。测试新药的安全性应备有急救医疗设备。

(2)人体药动学试验,主要探索药物在人体的药代过程,为过渡到Ⅱ期临床试验制定科学的给药方案。药代试验分2个阶段进行,先是在健康志愿者进行药动学参数测定和生物利用度测定(生物利用度试验为19~25例);再选择少数患者进行同样试验。药动学研究应达到新药审评要求。

2. Ⅱ期临床试验(100例) 此期主要考察新药疗效、适应证和安全性,同时设对照组(50例),观察从动物身上的效应能否应用到人,为Ⅲ期临床试验推荐给药剂量。

3. Ⅲ期临床试验 此期主要确证药物有效性、安全性,同时设对照组,采用随机、双盲法进行试验,此期为最重要的临床试验阶段。其特点:①多中心临床试验,要求病例多(试验病例组300例,阳性药对照组100例);②特殊对象,如小儿、孕妇、哺乳期妇女、老人,以及肝肾功能不全的患者,要有独立设计试验方案等。临床试验的时间取决于所治疗疾病的性质,如急性病例数日或1~2周,慢性病数周或数月。用药期间应详尽观察并记录各项指标,以正确反映药物的疗效及主要不良反应,或未能意料到的不良反应等。

此期实验还要注意以下问题:

(1)按照临床试验的四性(也称4R)原则进行,即①选择病例有代表性(representativeness);②试验结果有可重复性(replication);③病例分组要随机性(randomization);④试验设计要合理性(rationality)。

(2)药效的评估要量化,一般临床疗效判断标准为痊愈(cure);显效(excellence);好转(improvement);无效(failure)4个等级。以痊愈+显效+好转合计计算有效率(%)。

(3)多中心临床试验要有质量控制措施。负责单位及参与单位均应是国家卫生部确认的临床试验基地,指导与参加新药临床试验的主要医师应经过临床药理专业培训。对所进行的临床实验采用质量控制措施,定期召开临床试验协助会议,签订合同,明确任务,指定本项临床研究的监理员。确保观察指标一致,如每个病例试验结果列入同级或删除不计的标准应保持一致。

(4)不良反应的评估,主要分为2型:A型,由药效引起,或与其他药物的相互作用引起;B型,不可预测的特异反应。评定反应与药物关系的密切程度分5级:①有关;②很可能有关;③可能有关;④可能无关;⑤无关。前3种统计为有关。不良反应的百分比,亦以前3种相加后统计。

4. IV期临床试验(2000例) 此期为新药上市后监测阶段,在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)药物相互作用(drug interaction)

药物相互作用是指2种或2种以上的药物同时或先后序贯使用时,所引起的药物作用效应的变化。药物相互作用可以是药物作用的增强或减弱,作用时间延长或缩短,从而导致有益的治疗作用,或者是产生的不良反应。

第二节 临床药效学

一、临床药效学的基本内容

临床药效学是指临床所用药物产生的效果、机制以及药物作用“量”的规律的科学。

(一) 常用的基本概念

1. 临床药物效果 一般指药物作用的强度。通过临床用药产生的作用,以消除致病原因(如消灭病原体),帮助机体调整因患病而致异常的功能,促进病损组织修复,使机体恢复健康或接近正常。

2. 临床药物机制 指药物作用的机制。药物对机体产生作用是复杂的、多方面的,一部分药物可以通过改变体表或体内细胞内外环境的理化性质而发挥作用,如腐蚀、抗酸、脱水等;大多数药物则是通过不同机制参与或干扰靶器官(细胞)的特定生物化学过程而发挥作用,有的已发展到细胞、亚细胞和分子水平,如药物作用的受体。

3. 临床药物用量 指所用药物产生作用的“量”。与药物作用的时间有关,其中包括起效时间和维持时间。要使药物作用的“量”恰好符合治病的需要,就必须熟悉药物作用的“量”的规律。特别重要的是,许多药物的作用并非固定不变,而是可能受到药物制作工艺、患者机体状态以及环境条件等方面的多种因素的影响而发生一定量的,甚至质的变化。

4. 临床合理用药 做到临床合理用药,要充分熟悉药物的药效学、药代动力学知识和患者的实际情况,采用适当的用药方案来调控药物作用的强度,使之尽量符合患者的特定需要,以增强其治疗作用,防止或减轻其不良反应和毒性。

(二) 量-效关系和量-效曲线

1. 量-效关系(dose-effect relationship) 指多数药物在一定剂量范围内,当药物剂量增大时其作用强度也增强,超过剂量范围,就可能发生从量变到质变,甚至中毒。所以,绝大多数药物的量-效之间并非简单的直线关系。研究表明,药效的强弱与血药浓度高低相关,血药浓度的高低又与剂量大小成正比。

2. 量-效曲线 以药物的剂量(或对数剂量)为横坐标,以药物效应(实际数值或百分率)为纵坐标制图,可得量-效曲线图。不同药物的量-效曲线的图形可有很大差别,但任何曲线都能提供以下4种信息(图1-1)。

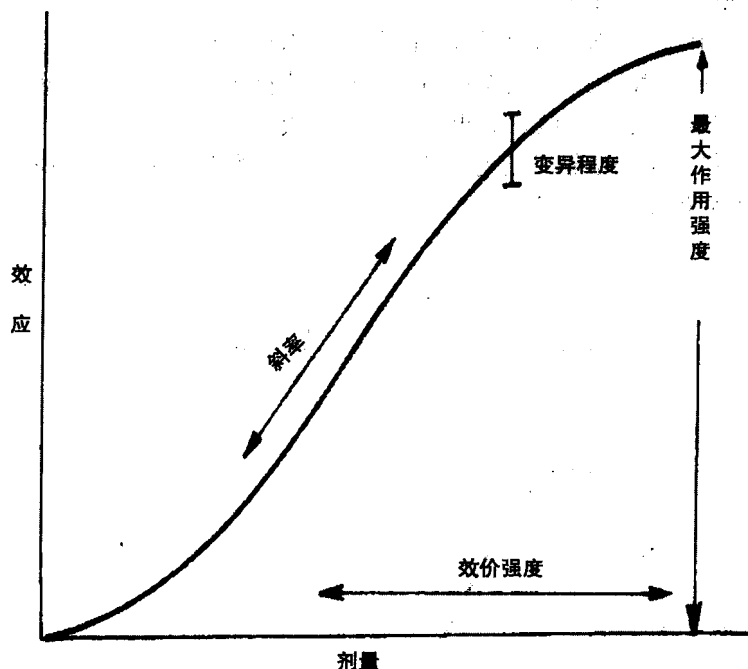


图 1-1 量-效曲线关系

(引自:徐叔云. 临床药理学. 北京:人民卫生出版社,2001)

(1)最大作用强度(maximum efficacy, $E_{\max}$):又称效能,指图上药物效应达到的最大高度。此后继续增大剂量时效应不再增强。

(2)效价强度(potency):指药物产生某一定强度的效应(一般指达到治疗有效的效应)时所需要的剂量。在图上表现为曲线达到此效应之点在横轴上离原点的距离,距离愈近(剂量愈小),效价强度愈大。

(3)曲线的斜率:斜率大,表示当剂量增加时效应增强的幅度大;斜率小,则表示当剂量变化时效应变化的幅度小。绝大多数药物量-效曲线的不同节段的斜率不等。通常总曲线的中央段的斜率最大。因此,这一节段所表示的剂量数值(如半数有效量、半数致死量等)有更重要的意义。

(4)曲线数值变异程度:如果曲线上各点的数值是多次实验所得结果的平均值,则可在图上各点用短杠表示其变异程度(标准差)。

3. 剂量选择 治疗疾病时,要的是药物发挥治疗所需强度的作用。作用太强,有时反会产生不利影响。例如,利尿作用超过需要时,可能导致脱水。通常多以半数有效量(ED_{50})为参考来选择试用,最后决定治疗用量(治疗量)。

4. 安全评价 药物的安全性,通常以治疗指数(therapeutic index, TI)的大小来衡量。TI为药物 LD_{50}/ED_{50} 之比。考虑到表达治疗作用的量-效曲线和表达致死作用的量-效曲线两者的位置关系, TI 数值较大,并不能反映其安全性较大,还必须参考 LD_1 (或 DL_5) 和 ED_{99} (或 LD_{95}) 之间的距离来综合考虑,作出评价。

(三) 时-效关系与时-效曲线

1. 时-效关系 用药之后随着时间的推移, 药物作用有一动态变化的过程, 称时-效关系。

2. 时-效曲线 一次用药之后, 相隔不同时间测定药物效应, 以时间为横坐标, 药物效应强度为纵坐标制图, 即得到时-效曲线。如果再在治疗有效的效应强度处以及在出现毒性反应的效应强度处分别各作一条与横轴平行的横线(可称为有效效应线和中毒效应线), 则在时-效曲线图上可以得到下列信息(图 1-2):

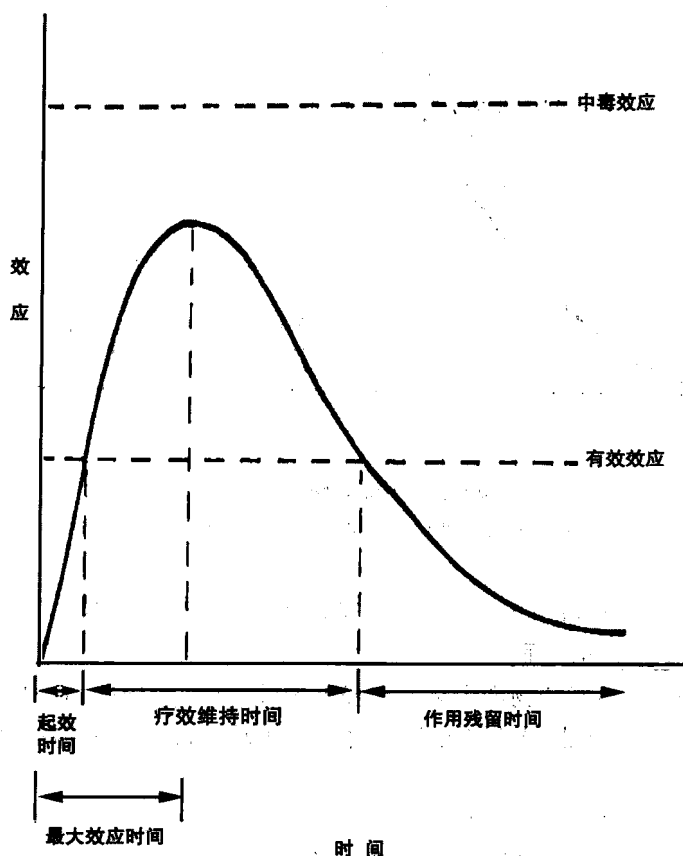


图 1-2 一次用药后的时-效曲线

(引自: 徐叔云. 临床药理学. 北京: 人民卫生出版社, 2001)

(1) 起效时间: 指时-效曲线与有效效应线首次相交点的时间, 代表药物发生疗效以前的潜伏期。这一信息在处理急症患者时是非常重要的, 对非急症患者也有意义。

(2) 最大效应时间: 即药物作用达到最大值的时间。在应用诸如降血糖药、抗凝血药等须密切观察和控制最大作用的药物时更应注意这一参数。

(3) 疗效维持时间: 指从起效时间开始到时效曲线下降, 第二次与有效效应线相交点之间的时间。这一参数对选择连续用药的相隔时间有参考意义。

(4) 作用残留时间: 指曲线从降到有效效应线以下到作用完全消失之间的时间。如在此段时间内第二次给药, 则须考虑前次药的残留作用。