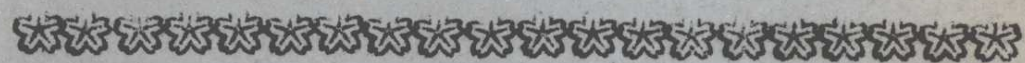




临床药理讲习班

课程提纲



中国医学科学院
临床药理专题委员会
· 北 京 ·

内部材料，不准翻印



目 录

- 1、概 论游 凯 (1)
- 2、新药临床评价及实验设计汪 钟 (9)
- 3、药物代谢与药物毒性
- 临床前安全性试验的预测价值於毓文 (25)
- 4、有关药代动力学的几个基本概念朱秀媛 (50)
- 5、治疗药物监测概论吴莱文 (71)
- 6、药物与肝脏贝 谦 (86)
- 7、老年用药陶 萍 (95)
- 8、药物相互作用游 凯 (107)
- 9、孕妇用药许 杭 (117)
- 10、药物与肾脏毕增祺 (120)
- 11、药物测定方法简介於毓文 (126)

86-11-3-19154-3003

临床药理学概论

北京协和医院

游凯

一、临床药理学概念、发展概况

(一)临床药理学 是一门近20—30年发展起来的，医学交叉（综合）学科，它将药理学和临床学科紧密结合一起，既是药理学的一门分支，本身也属于临床学科（治疗学）。特点为，以人体为主要对象，研究药物和人体之间的作用规律，评价药物的有效性和安全性，以指导临床合理和安全用药；也为药政管理提供科学依据。

(二)药物治疗和药理学的发展轮廓 药物治疗的发展与药理学的发展密切相关，用粗线系可大致分为二个阶段

1、古代药物（本草）学原始时期到文艺复兴。人类在生产实践和生活实践中发现了药物，以后用文字记述下来。最早，是经验主义和神秘主义相结合，当时主要的病理观点——“病魔缠身”，对疾病的治疗是用药物+宗教祷祝，如用催吐药、泻下药等以驱除“附体病魔”，而后医、巫逐渐分离，但这阶段的特点，仍是经验主义，叙述性。

2、近、现代药物学 从欧洲资产阶级革命到近、现代。19世纪后期实验药理学的迅速发展使药理学真正成为一门现代科学。20世纪40年代后期以来，药制工业蓬勃兴起，合成的新药大量涌现（爆增局面）。药理学发展更迅速，出现新分支，如从整体器官细胞水平进入分子水平，（分子药理学），由实验动物到人体，出现临床药理学。

(三)临床药理学的概念早在30年代就有人提出,至50年代后开始认识它对医学的重要性,而近20多年才发展迅速而成为一门独立学科。

几个标志

国外: 1947年 美国H. Gold教授(Cornell大学因临床药理工作被授予院士(第一个代表人物))。

1954年 美国JOHN HOPKINS大学的L. Lasagna成立第一个临床药理室,讲授临床药理课程。

现国外许多国家的医学院成立了临床药理系,系,设立临床药理研究机构,设立临床药理实验室,开设临床药理课程,为临床提供服务。

1970年以后 许多国家成立临床药理学会

分届国际药理学术会议,设有专门临床药理学术活动。

1980年 第一届国际临床药理与治疗学会议(伦敦)以后每三年召开一次,第二届83年(华盛顿);第三届86年(斯德哥尔摩)

专业杂志: 如

《临床药理学和治疗学》(美 1960创刊)

《临床药理学杂志》(美 1961)

《欧洲临床药理学杂志》(西德, 1968)

《国际临床药理学、治疗学和毒理学》(西德, 1967)

《英国临床药理学杂志》(英, 1974)

目前美国、英国、瑞典等国的临床药理学工作处于领先地位。

我国: 60年代初 已有学者呼吁发展此学科

1963年 北京医学院、上海第一学院成立临床抗菌素研究室

1978年 中国药学会在全国学术会议上组织临床药理进展报告。

1979年 第一届全国临床药理、专题讨论会、第二届(84年)

专业杂志: 《新药与临床》(上海, 1982)

《中国临床药理学杂志》(北京, 1985)

1980年以来 北京、上海、武汉、长沙、广州等地陆

续成立有关机构, 研究所、联合委员会、教学组, 临床研究基地, 开展多层次的培训教育, 如医学生、研究生、临床医生开设课程, 陆续派人出国进修或考察临床药理学, 回国后开展工作。卫生部与WHO联合举办两次全国临床药理讲习班, (81年、84年)

中国医学科学院 中国协和医科大学也于1984年成立临床药理研究室、教学组、研究协作组, 召开过二届院校范围的临床药理研究工作学术报告

会。1984年为研究生。1984年以后。如医学生开设临床药理课程。

二、药物治疗四个主要过程

药物从制成。授予病人。到发挥治疗效应。一般经历四个主要过程。

(一) 药剂学过程 为药物如何达到病人的过程；如药物制剂给药途径，生物利用度等。

(二) 药物(代谢)动力学过程 药物进入机体后发生一系列运动；

1、转运——体内位置的变化 吸收、分布、蛋白结合(未结合的部分起药物作用)，排泄(肾、胆汁、肺、皮肤……)

2、转化——药物结构的改变，主要在肝脏进行。

药理效应依赖药物在体内(血浆、组织)的浓度，它受转运、转化过程各个环节的影响。

药物(代谢)动力学(Pharmacokinetics)

——应用动力学原理阐述药物在体内的运动；应用数学模型通过一系列参数计算，进行科学分析，以了解药物在体转运规律。

——研究药物在体内位置(房室)，数量(浓度)与时间的关系。

——一些基本概念：如房室模型，表观分布容积，速率过程和速率，常数，血药浓度曲线下面积，生物利用度，半衰期，稳态血浆浓度，清除率……(专题介绍)

(三) 药效学过程 指药物抵达作用部位，是否发挥期待的药理作用的药效动力学(Pharmacodynamics)；指有关药物生理、生化效应和它作用机制的研究。

药物作用机制

- 1、特异性受体传递 如肾上腺素能受体阻滞剂…… H₂受体阻滞剂
- 2、酶的抑制 如单胺氧化酶抑制剂，胆碱酯酶抑制剂……
- 3、影响多种代谢过程 如抗生素……
- 4、理化特性 如渗透性利尿剂，挥发性麻醉剂……
- 5、直接的化学相互作用 如络合剂，抗酸剂……

竞争拮抗作用，一种药物重要的作用形式

- 1、作用于特异受体 如肾上腺素能受体阻滞剂
- 2、作用于酶 如磺胺

特点：这些药物本身相对无活性占领受体，排除活性更强的其他物质与受体结合，从而对抗后者作用。当受体激动剂剂量增加，可抵消竞争拮抗剂作用。但有些拮抗剂作用为不可逆性（如某些长效肾上腺素受体阻滞剂）。

（四）治疗学过程 指药物的药理作用是否转化为治疗效果。

使病人受益。

三、临床药理学主要内容和范围

临床药理学研究的主要内容：

- 1、研究药物（新药、老药）的疗效，作用机制和毒性。
- 2、研究药物动力学和生物利用度
- 3、新药的临床试验
- 4、药物代谢和药物交互和作用机制的研究

其中，药效学研究，临床药动学研究和安全性评价是最主要的工

工作范围

(一) 新药临床试验研究 新药的研究过程一般经过三个阶段

实验药理 在动物进行

临床前药理 在动物进行

临床药理 在人体临床进行。对新药的临床药理研究和评价。以后市场药物的再评价

新药临床药理评价。另节讨论。

(二) 临床药物动力学研究 开展临床药动学研究意义有:

1、促进新药发展 各种药物在体内复杂的转运规律可简化为比较简单的药-时曲线和有关的各种参数。通过比较这些参数,可了解各类型药物在吸收、分布、消除上的主要区别,从中发现新药的某些特点,以选择最佳新药,加以推荐,发展。

2、监测治疗药物,制定合理治疗方案。由于简便、灵敏、快速、特异的测定血和其他体液药物的分析方法的出现和发展,使许多治疗药物的血液度可以测定。这对治疗范围狭窄,易出现不良反应的药物,如洋地黄甙、苯妥英钠,氨基糖甙类抗生素等最有意义。可据以制定合理的治疗方案,实现个体化治疗。如对肾功能不全患者,可根据药动学参数,按肾功能受损害程度,调整药物剂量和给药时间。

(三) 药物不良反应的监督 任何药物都可能发生毒、副反应,只是程度多少和轻重不同而已。临床用药必须同时监视毒、副反应的发生。许多国家建立完善的登记制度,任何不良反应均需登记。

(如英国的黄卡制度)。往往新药初上临床时,人们尚未掌握其规律,等,大规模和长期使用它。不良反应发现增多,有些可能是根本没有

预料到的，例如心得宁 (Prac+olol)，为一种 β 受体阻滞剂，临床应用4年后，才发现它可诱发自身免疫反应（眼—耳—皮肤—粘膜综合症）；再如，非那西丁，临床应用几十年后才发现它可引起肾乳头坏死的严重反应。

药物不良反应的监督，应包括评价中的新药和常用的老药，这是临床药理学的一项经常性工作，也是药品管理中的一个重要措施。

药物反应的个体差异许多由于先天因素决定，原因不明的药物异常反应，还可由于遗传缺陷。把药（毒）理学个性建立在个体遗传变异（基因组成变异）上，即成现今的一门新学科分支——药理遗传学。

（四）提供临床药理服务，指导临床合理用药，通过治疗药物监测、会诊，临床药理讨论等形式，为临床提供咨询和指导。此外还包括新药的介绍，为卫生管理部门的提供信息发挥咨询作用等。

（五）人员的培训 临床药理学的特点是“综合”交叉，因而进行临床药理工作的队伍组成和人员培训，也要求体现这一特点。本学科因属于边缘学科，研究范围较广，需要既有药理，又要有临床专业基础，研究人员还必需具备一定政策水平和医德修养（研究涉及人和社会），从人员组成背景上看，可说有二种模式，一是自临床学科（主要是内科）如 ；二是自药理脱胎而出（如瑞典、德国等国）。

（以英国为例，许多临床药理工作者自临床科室脱胎而出，比较强调为临床服务），除积极培养未来专业队伍外，目前的工作应以联合为主，联合各专业工作者，如药理学家，临床医学家，临床生化家，药剂工作者，数理统计学家密切合作，对从事这方面工作的人员，也可根据自己的背景，补充有关的基础知识，开展工作。经过多年来的认

真探索和讨论。临床药理学的发展应以发展治疗学为中心的认识。日渐趋向一致，可预期未来必将有越来越多的临床医师参加这方面工作。经过培训有些会成长为临床药理医师，有些则仍以原来专业临床工作为主，兼做临床药理工作。

六、近年国际临床药理学研究动态

近年国际上在如下几方面的研究取得较大进展：药效学、药动学、药物代谢、特殊毒理学、临床试验、药物交互作用、毒副反应监测、药物依赖性研究和药物滥用控制，遗传药理学、老年药理学……。

1、临床药理学方法学研究 方法学的研究和科学研究方法的建立，对发展临床药理学十分重要，因此，受到高度重视。应用药理学和其他学科发展了的先进的科学方法，建立人体药效测定方法，并把数理统计、生物统计与医学实践相结合，以研究药物在人体内作用规律。

2、药物动力学研究 对新药评价，指导合理用药，改进剂型加深药物交互作用机制的认识都有促进作用。

除了正常人药动学外，也开展老年人、疾病时药动学的研究。

TMD是一个很活跃的领域。电子计算机辅助给药是应用药物动力学研究的一个方面。

3、治疗学研究和发展 应用药理学方法，生理、生化等基础学科的新技术、新方法，进行药物治疗学研究，近年有很大发展。临床治疗学正在发生变革，向治疗方案个体化的方向发展。

4、遗传药理学研究

5、毒理学与毒副反应监测研究 需建立客观、准确观察指标。

毒副反应监测是上市后药物安全性评价的重要内容。

新药临床评价及实验设计

近十余年来。由于新药大量上市及研究方法不断更新。使得临床药理研究工作取得了很大的进展。本讲主要介绍新药评价的一般原则和内容以及药物临床研究的实验设计。

一、新药的定义：

根据卫生部 1985 年制定的新药审批办法，新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品，凡增加新的适应症、改变给药途径和改变剂型的亦属新药范围。

新药按药品管理要求分以下几类：

第一类：我国创制的原料药品及其制剂（包括天然药物中提取的及合成的新的有效单体及其制剂）；国外未批准生产，仅有文献报道的原料药品及其制剂。

第二类：国外已批准生产，但未列入一国药典的原料药品及其制剂。

第三类：西药复方制剂，中西药复方制剂。

第四类：天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者。改变剂型或改变给药途径的药品。

第五类：增加适应症的药品。

二、寻找新药的三条主要途径：

(一) 改变已知药物的结构。

(二) 随机筛选

(三) 根据已阐明的生物过程的详尽知识合成化合物，以期干扰这些过程。

三、新药评价的基本要求

安全、有效、价廉、质量良好、使用方便及各项数据的可靠性

四、新药评价的原则和内容

包括临床前评价和临床评价。

(一) 新药临床前评价：

1、药效学研究：

首先进行动物初筛实验。一般分为综合筛选和特定筛选，前者观测新药的全面药理作用，后者观测新药的特定药理作用，对于肯定有治疗作用的新药，应进行系统的药效学研究，如中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统、药物相互作用及其它药理作用。

2、药动学研究：

- ① 了解药物的吸收程度和速度。
- ② 了解药物在体内重要器官和组织中的分布以及持续时间。
- ③ 了解药物在体内的代谢过程。
- ④ 了解药物及其主要代谢物的排泄速度和途径。

3、毒理学研究：

- ① 急性毒性试验： LD_{50} 、 ED_{50} 、 LD_{50}/ED_{50} 。
- ② 慢性毒性试验：给动物长期应用一定量新药后，所产生的毒付反应。
- ③ 特殊毒性试验：包括致畸、致癌、致突变试验。

(二) 新药临床评价

根据卫生部制定的新药审批办法，第1、2、3类新药的临床评价要求进行三期临床试验。第4、5类新药则要求进行临床验证。

新药的临床试验：

I期临床试验，是在人身上进行新药研究的起始期。

Ⅱ期临床试验，即对照治疗试验期及扩大的对照治疗试验期。

Ⅲ期临床试验，即新药试产后的安全性考察期。

1、Ⅰ期临床试验：

此期应根据需要与条件的可能逐步予以要求。

① 目的意义：研究人对新药的耐受程度并通过研究提出新药安全有效的给药方案。

② Ⅰ期临床试验的设计：必须由有经验的临床药理研究人员和有经验的医生根据临床前药理研究结果进行周密的试验设计和观察，并在有必要的设备条件下进行这一期试验。

③ 受试者：选择正常成年人（进行过体格检查，无严重的心、肝、肾、血功能障碍者），及少数适宜的病人，均以自愿为原则，男女数量最好相等，例数可在十至三十例。怀孕妇女、儿童（除非儿科方面的特殊需要）不作为受试者。

必须自始至终对受试者的安全与健康负责，必须准备好应付意外的急救措施，对用药后出现的不良反应要给予有效的治疗。应给受试者必要的报酬。

④ 初试剂量的确定：确定新药的初试剂量必须十分慎重，以保证安全为原则。应由有经验的临床药理研究人员和临床医生参考动物实验的剂量（如半数有效量、半数致死量和慢性毒性剂量以及药代动力学参数等），共同讨论估计出一个预测剂量，然后以该预测剂量的分数量（一般不超过预测剂量的十分之一）作为人用的起始剂量，并应事先规定耐受性试验的最大剂量，一般以临床应用该类药物单次最大剂量为限。从起始量至最大量之间用几个剂量级别，需视药物的安全范围大小，根据需要而定。在达到最大剂量仍无毒

付反应一般即可终止试验。如在剂量递增过程中出现了某种不良反应，虽未达到规定的最大剂量，亦应终止试验。耐受性试验时，每名受试者只能接受一个剂量的试验，不得对同一受试者进行剂量递增与累积耐受性试验，以确保受试者安全。对有明显药理活性的新药，起始剂量还应更小。切不可机械地按动物的剂量折算为人用剂量，因动物与人存在着明显的种属差异。

⑤ 给药途径：根据新药的药理及用药目的选择给药途径（常用口服法，根据需要也可采用注射法或其他给药途径）。为安全起见，无论采用何种给药途径，均须准备好相应的抢救措施。

⑥ 药代动力学研究：应创造条件尽量采用灵敏的检测技术测定药物的浓度，以研究单剂给药的药代动力学。药代动力学研究对于指导临床安全有效用药具有特殊重要的意义。

⑦ 安全性研究：为了确定新药的安全性，必须仔细观察药物引起的不良反应。假如临床前研究提示药物具有特异性器官毒性，则应进行专门的实验室和体格检查，此外亦应注意意外的不良反应。识别不良反应的标准为：A、可疑药物与不良反应间有时间关系；B、停药后反应有所缓解；C、重复用药时反应复发；D、不存在伴发疾病引起同样反应的可能性。一期临床时，有关人体的药物不良反应资料尚缺乏，故需特别警惕，应进行定期的临床和实验室检查，包括受试者的各种感觉、神经科检查、血压监测、心电图检查、测定血象和肝肾功能等。实验室检查显示功能障碍的时间常较临床观察为早，因而应增加检查次数，并尽量采用高敏度的检查方法。药物对于健康志愿者的不良作用应仔细记录，在以后对患者试用新药时，这些资料有助于将药物所致的变化与疾病所致的变化鉴别开

来。

⑧ 结果的观察和记录：给药后必须仔细观察各项效应并作好详细记录，尽量采用灵敏的及性能良好稳定的实验仪器，由技术熟练的实验人员操作，以便得到可靠结果。此期有条件的单位可在本单位进行。

各项实验结果均应进行统计学处理。必须有完整详细的实验记录和写出正式书面报告。

2、Ⅱ期临床试验：

此期是新药临床评价最重要的一期，应严格要求。可分两个阶段进行：

第一阶段：

① 目的意义：在有对照组的条件下详细考察新药的疗效、适应症和不良反应。

② 试验设计：必须由有经验的临床药理研究人员和有经验的临床医生共同拟定周密细致的治疗试验计划。计划中应包括：病例选择标准、对照组的设置、各项检查指标、剂量与疗程以及给药方法、疗效标准和统计处理方法等。

③ 病例选择：确定病例选择的标准及试验过程中排除病例的标准，受试病例必须有明确的临床诊断和必要的化验检查及其检查结果。一般应采用住院病人，在某些情况下也可采用门诊病人，但必须能满足试验设计中规定的各项要求。选择一个条件较好的医院进行。受试人数根据试验情况而定。

④ 对照组：在本阶段临床试验中必须十分强调设对照组的重要性，取得病人的密切合作。对照组病人在数量上以及病情轻重程

度上都应与受试的新药组近似。要做到随机分组。由于病人和医生的主观精神因素都可能对药效的判断产生不小影响，因此，为了能有效排除病人和医生对药物的主观偏见，尽量采用双盲法进行临床观察，这就要求对照药的外形与受试新药完全一样，使病人或具体观察药效的医生无法区分，只是在结束试验时才揭晓进行统计学分析。对照组有两种：已知药对照组和安慰剂对照组。已知药采用常用的有效治疗药，安慰剂一般采用乳糖或淀粉。使用安慰剂对照和双盲法试验是为了排除非药物本身的治疗效应。但采用安慰剂对照必须十分慎重，以对病人不造成损害为前提，通常只用于慢性轻症患者。急重病人不允许采用，应选用已知有效药物为对照。

⑤ 剂量与疗程：药物的剂量可根据Ⅰ期临床试验结果而定，一般都是采用一种固定剂量。如须多次给药可根据其血浆半衰期来确定给药间隔时间，用药疗程长短视病情而定，急性疾病用药数日至一到二周，慢性疾病用药数周至数月不等。

⑥ 药代动力学研究：有可能时，由有经验的临床药理医师，或临床前药理研究人员与临床医师密切合作进行药代动力学研究，观察体液中药物浓度与疗效及毒性关系。

⑦ 结果的观察和记录：在用药期间应详细观察和记录各项指标，定期作化验检查及其他检查，采用灵敏的仪器并由技术熟练的实验人员进行操纵。此外，还应密切注意是否出现一些未意料到的不良反应，对此应做好记录并不断追踪观察。

⑧ 疗效判断：一般分四级，痊愈、显效、有效、无效。各级的判断标准应根据不同病种具体制订。

第二阶段：

这是第一阶段试验的延续，目的是在较大范围内对新药进行评价。要求在第一阶段基础上除增加临床试验的病例数之外，还应扩大临床试验单位使之不少于三个。对此阶段的各项要求与第一阶段基本相似，但一般不要求双盲法。

Ⅱ期临床试验所需病例数：为证明新药对常见病、多发病的疗效所需的Ⅱ期临床试验的病例数，一般应不少于三百例，也有规定为500~3000例，应严格按照统计学要求，不得随意剔除受试病例。必须另设对照组，其病例数根据专业和统计学要求而定。避孕药要求不少于一千例，每例观察时间不得少于十二个月经周期。特殊病种及其他特殊情况所需病例数可视情况而定。

为了获得新药安全性的初步概念，对那些可能在临床长期使用的新药，在Ⅱ期临床试验中，在积累用药半年至一年的病例五十至一百例。

I~Ⅱ期临床试验的总结：临床医院将Ⅱ期临床试验的所有结果进行统计学处理和评价，并做出相应的结论，与I期的结果一起，写出正式的新药临床试验总结。

3. Ⅲ期临床试验：

新药得到卫生部门批准试产之后，即应进行第Ⅲ期临床试验，目的是对该新药进行社会性考察与评价，取得药物在大规模使用时的数据。重点了解长期使用后出现的不良反应，特别是某些少见的严重不良反应，以及继续考察新药的疗效。

新药的临床验证：

1、目的意义：

主要考察新药的疗效和毒副反应，与原药品对照组进行对比验