

西北地区继续医学教育
系列教材〔22—07〕

实用临床药理学

A PRACTICAL CLINICAL PHARMACOLOGY

主编 陈瑞珍

CME

甘肃文化出版社

GANSU CULTURE PRESS

西北地区继续医学教育
系列教材〔22—07〕

实用临床药理学

主编 陈瑞珍

江苏工业学院图书馆
藏书章

甘肃文化出版社

【甘】新登字第 09 号

西北地区继续医学教育系列教材〔22—07〕

实用临床药理学

主编 陈瑞珍

责任编辑:张芸邈

封面设计:李国祥

出版发行:甘肃文化出版社
社 址:兰州市东岗西路 196 号
邮政编码:730000
电 话:(0931)8868972

印 刷:甘肃地质印刷厂
厂 址:兰州市西固区福利西路 357 号
邮政编码:730060
经 销:新华书店

开 本:787×1092 毫米 16 开
字 数:218 千
印 张:8.75

版 次:1996 年 9 月第 1 版
印 次:1996 年 9 月第 1 次
印 数:1—3000 册

书 号:ISBN 7—80608—209—3/R·10

定价:15.80 元

(如发现印装错误,请与印刷厂联系调换)

西北地区继续医学教育系列教材编辑委员会

主任委员:任惠民

副主任委员:郝瑞生 庞世同 沙比提·伊斯拉木

速家震 陈瑞珍

委 员:赵福祥 李金锁 王永铭

李金福 吴振裘

出版说明

继续医学教育是现代医学教育连续统一体中的最高阶段。它是继毕业后医学教育之后,以学习新理论、新技术为主的一种终身性的医学教育。目的是使卫生技术人员在整个专业生涯中,保持高尚的医德医风,不断提高专业能力和业务水平,跟上医学科学的发展。我国政府对继续医学教育十分重视,卫生部已于1991年颁发了《继续医学教育暂行规定》,各地积极开展试点,广大医药卫生人员对继续医学教育的认识也日益加深,参与继续医学教育活动的积极性与日俱增。神州大地继续医学教育事业方兴未艾。

西北地区由于历史及地理原因,经济和社会发展相对滞后于沿海和内地。医学教育、卫生人力资源远不能适应社会发展和人民保健事业的需要。广大医务人员普遍缺少接受继续医学教育的条件和机会。美国中华医学基金会隔洋送暖,自1992年6月起,立项资助“中国西北地区继续医学教育项目”,由西安医科大学联合兰州医学院、青海医学院、宁夏医学院、新疆医学院共同开展继续医学教育试点与研究。四年来,美国中华医学基金会主席威廉·索耶博士不远万里,不辞辛苦,多次莅临指导,使项目工作得以顺利发展,取得了阶段性成果,产生了较好的社会效益。

在项目进行过程中,各院校都十分重视继续医学教育的教材建设,编印了数以百计的教材或讲座资料,受到广大基层医务人员的欢迎。为了满足广大医务工作者接受继续医学教育的需要,经项目执委会同意,决定在现有教材的基础上,筛选出22种,编成“西北地区继续医学教育系列教材”,正式出版发行。这些教材在内容上侧重于学科领域的新进展,突出了针对性和实用性,兼顾了先进性,以向广大医务人员传递新理论、新知识、新技术、新方法为宗旨。可供中、高级医务人员选用,亦可作为医学院校师生的参考。

联合编写继续医学教育教材,在西北地区尚属首次。虽然我们在选题和编写规范上做了一些努力,但由于经验不足,水平有限,缺点和错误在所难免,恳请读者和同道批评指正。本系列教材在出版中得到甘肃文化出版社、兰州医学院等单位的大力支持,谨此一并表示衷心的感谢。

西北地区继续医学教育系列教材编辑委员会

1996年1月

西北地区继续医学教育系列教材分册目录

- 〔22—01〕 卫生事业管理
- 〔22—02〕 现代医学概论
- 〔22—03〕 医学伦理学概论
- 〔22—04〕 医学法学
- 〔22—05〕 医学文献检索
- 〔22—06〕 临床病理生理学进展
- 〔22—07〕 实用临床药理学
- 〔22—08〕 放射影像学诊断进展
- 〔22—09〕 现代医学心理咨询与治疗
- 〔22—10〕 呼吸内科疾病的诊断与治疗
- 〔22—11〕 心血管疾病防治进展
- 〔22—12〕 神经内科诊治进展
- 〔22—13〕 结缔组织病诊治进展
- 〔22—14〕 儿科疾病诊治进展
- 〔22—15〕 老年病
- 〔22—16〕 普外科进展
- 〔22—17〕 心胸外科进展
- 〔22—18〕 泌尿外科进展
- 〔22—19〕 骨外科进展
- 〔22—20〕 妇产科疾病防治进展
- 〔22—21〕 急救医学进展
- 〔22—22〕 高级护理

实用临床药理学

A PRACTICAL CLINICAL PHARMACOLOGY

主 编 陈瑞珍

副 主 编 车胜荣 陈仲贤

编 委 王利彦 车胜荣 冯伟力

陈仲贤 陈瑞珍 张宇红

主 审 许存和

前 言

临床药理学是一门新兴科学,仅有几十年的发展历史。我们国家对于这一科学的研究,是从 70 年代后期起步的。临床药理学以人体为研究对象,研究人体与药物间互相作用及作用的规律,研究药效动力学和药物代谢动力学。它紧密联系临床,直接服务于临床,解决临床药物治疗中出现的一些具体问题,指导临床过程中采取正确的治疗方案,以做到合理、安全用药,减少不良反应,充分发挥药效,达到预期的治疗目的,提高治愈率。

作为必修课或选修课,目前国内各高等医学院校均开设了这一课程。为配合国际资助的继续医学教育(CME 项目)的开展,我们从临床实际需要出发,以科学性和实用性为宗旨,选编了十讲,意在使学员们通过学习,能初步掌握临床药理学的基本性质与任务、有关疾病治疗理论及新药的发展概况。为使大家融会贯通各讲的基本内容,在每讲之后,我们都附加了一些思考题。在各专题之后,也列有可供查阅的参考文献。

陈瑞珍、车胜荣(编写第一讲)

王利彦、车胜荣(编写第二、三讲)

张宇红、车胜荣(编写第四讲)

陈仲贤、车胜荣(编写第五讲)

冯伟力、车胜荣(编写第六、七、八、九讲)

车胜荣、陈瑞珍、陈仲贤(编写第十讲)

在编写过程中得到院领导的热情支持和帮助,在此深致谢忱。限于我们的水平和能力,书中的缺点和错误在所难免,诚望学员和读者批评指正。

编 者

1995 年 12 月

目 录

第一讲	临床药理学的发展与任务·····	(1)
第二讲	成年病治疗药物进展·····	(8)
第三讲	抗菌药物新进展 ·····	(19)
第四讲	作用于心血管系统的新药药理与应用 ·····	(30)
第五讲	抗休克药物 ·····	(77)
第六讲	作用于脑血管调节脑功能的药物 ·····	(86)
第七讲	利尿药物新进展 ·····	(95)
第八讲	抗凝血药及血栓溶解药 ·····	(99)
第九讲	消化道溃疡治疗新药·····	(103)
第十讲	镇吐药的新进展·····	(117)
附 录	制剂与用法·····	(120)

CONTENTS

1	Development and Task of Clinical Pharmacology	(1)
2	Drugs for Adult Disease	(8)
3	New Progress of Antibiotic Drugs	(19)
4	Pharmacology and Use of New Cardiovascular Drugs	(30)
5	Anti-shock Drugs	(77)
6	New Cerebraovascular Agents	(86)
7	New Development of Diuretics	(95)
8	Anticoagulant and Thrombolytics	(99)
9	New Drugs for Peptic Ulcer	(103)
10	New Progress of Antiemetics	(117)
	Appendix Dosage and Administration	(120)

第一讲 临床药理学的发展与任务

一、 临床药理学基本概念

临床药理学 (clinical pharmacology) 是从基础药理学分枝出来的一门新兴学科, 目前尚无足以被广大医药工作者确认的定义。英国的 Laurence 定义为: 研究药物单独或合并应用时药物如何影响人体及人体又如何影响药物的吸收、分布、代谢和排泄等过程。所以说, 临床药理学主要是以人体为研究对象, 在人体内进行药效动力学, 药物代谢动力学, 不良反应及药物相互作用的研究。也可以说, 临床药理学是研究药物与机体间相互作用及作用规律的一门学科。是医学科学发展的必然产物。因为大量新药不断出现, 迫切需要对各类新药在成为商品用于临床之前, 应对每种新药的临床疗效, 体内过程, 不良反应等给予确切的评价。这也是为确保人类用药安全、有效, 合理用药的需要。故对新药的临床评价便成为临床药理学最重要内容之一。是采用基础药理学的理论和方法, 用于临床研究。所以临床药理学, 有人称为人体药理学, 它是基础药理学与临床医学间的一门桥梁课程。开展临床药理学研究, 其目的为指导临床合理用药, 充分发挥药效, 借以提高临床医生的处方水平, 达到预期治疗目的, 同时也为药品生产、改进生产工艺, 提供科学的理论依据。

二、 临床药理学的发展

早在 1938 年美国食品、药物管理局 (FDA) 颁布一部较全面的药品管理法, 要求对新药的疗效和不良反应必须经临床验证后才能正式批准生产上市。验证工作主要由临床医师和临床药师来完成。到 1947 年临床药理学的始祖 Harry Gold 在科内耳大学举办临床药理学知识讲座时, 是临床药理学发展的开始。英国 1954 年 Gaddum 首先开创了临床药理学。60 年代初西德和英国等西欧一些国家发生一起反应停 (Thalidomide) 事件。反应停 (酞胺哌啶酮) 是一种镇静药, 对呃逆和呕吐有良好的抑制作用。所以许多妊娠妇女应用, 结果造成短肢畸形婴儿达 2 万左右, 引起世界震惊。事后, 美国政府于 1962 年又颁布了新的药品管理法, 对新药的申报审批进一步加强严格管理, 提高药品质量, 确保人们用药安全。同时确定新药的临床试验工作由从事临床工作者完成, 这就极大地促进了临床药理学的发展。到 1971 年, 美国 107 所高等医学院校中, 有 40 所开设临床药理学专科讲座, 同年, 又成立了美国临床药理学学会。1973 年, 英国 28 所医学院校中, 有 17 所开设临床药理课, 并成立了临床药理的教学和科研机构。

除美国、英国外, 目前世界上临床药理学发展比较快的国家还有澳大利亚、加拿大、瑞典、瑞士和日本等国家。

美国 1960 年创刊临床药理学与治疗学, 1961 年创刊临床药理学杂志。1968 年西德创刊了欧洲临床药理学杂志。1974 年英国创刊英国临床药理学杂志, 1976 年又创刊临床药理学与

治疗学等杂志。使临床药理学取得了长足的发展,自 60 年代起即形成一门独立的学科。相比之下一些发展中国家临床药理学的发展还比较落后。进入 80 年代以来,临床药理学作为一门新兴学科,不仅成立了国际性学术组织,还定期召开国际性临床药理学专业学术会议,不断推动临床药理学的发展。

我国临床药理学的发展情况,解放前是一片空白,解放后,自 60 年代初在卫生部的关怀和支持下,1963 年,北京医学院和上海第一医学院。各自设立了抗生素研究室,紧密配合临床,为临床各科合理应用抗生素提供科学依据,这标志着我国临床药理学发展的开端。

十年动乱后,中国药学会受卫生部委托,于 1979 年 7 月 12 日至 18 日在北京组织召开了全国第一届临床药理学专业讨论会。1980 年 4 月经卫生部同意,将北京医学院抗生素研究室改为我国第一个临床药理学研究所。上海第一医学院成立了临床药理联合会。武汉医学院建立了临床药理学教研室。1984 年 6 月卫生部在青海西宁召开会议,决定在全国建立 14 个临床药理研究基地。1983 年 9 月在湖南医学院成立临床药理国家培训中心,为国家培训大批从事临床药理教学和科研人员。与此同时,卫生部与世界卫生组织(WHO)先后在北京、上海举办两次临床药理学讲习班,1982 年上海创刊新药与临床杂志,1984 年在北京召开了第二届临床药理学讨论会,1985 年北京创刊了临床药理学杂志。目前全国各高等医学院校均开设临床药理必修课或选修课,从而构成了全国性的临床药理学网络。1984 年 9 月我国颁布了第一部中华人民共和国药品管理法。可以肯定,在药品管理法的严格要求和推动下,我国临床药理学必将进入一个新的发展时期。

三、 临床药理学与基础药理学的区别

药理学(pharmacology)是研究药物与机体包括病原体间相互作用的一门医学基础科学。主要是以动物为研究对象,可进行在体(in vivo)或离体(in vitro)组织研究。它所要阐明的不仅是药物对机体和病原体的作用和作用机理,同时也要研究机体与病原体对药物作用的影响,从理论上探讨药物的治疗范围和出现的不良反应。这些研究工作在寻找新药时均属基础研究,故称基础药理学,又称实验药理学。临床药理学是以人体为研究对象,进行人体效应动力学和药物代谢动力学研究。并对疗效,安全范围和不良反应作出正确评价,以便确保临床用药的安全。所以临床药理学是直接为临床服务的,不论是近期研究,还是远期研究目标,都是从临床需要出发,帮助临床解决药物治疗中所遇到的一些关键性问题。

临床药理学研究的特点,不同于基础药理学,对象是人,所以需要有最大的安全系数。但两者在药物研究中又是不可分割的两个阶段。有时在临床药理学研究中会出现一些新问题,难以在人体内进行深入研究,必须再回到动物实验,找出原因和处理方法,再进行临床验证。所以临床药理学是运用基础药理学及其相关学科的理论和方法,用到临床研究,借以提高医生合理用药,充分发挥药效,减少不良反应,达到预期的治疗目的。

四、 临床药理学的内容

临床药理学,顾名思义,它综合了临床和药理学两方面的内容。临床方面,评价新药的疗效和安全性,有无推广应用价值,均需通过临床试用研究。监察药物在试用中的治疗效应

和不良反应。注意药物间有无相互作用。两种或两种以上药物同时应用或先后应用这在临床上是常见的，可能会产生相互影响，使其疗效增强或降低。作用时间延长或缩短，有时甚至产生有害的不良反应。

注意药源性疾病，又称药物诱发性疾病 (Drug Induced Diseases)。它是指直接由于药物引起的人体功能或组织结构损害，具有相应临床经过的疾病：一般不包括药物过量而导致的急性中毒。目前新品种不断出现，临床应用的药物种类日益增多，加上医生大剂量用药，长程用药，多药治疗的情况愈来愈多，有导致药源性疾病明显增多的趋势。多与用药不当和机体的易感因素有关，前者是主要的。尽管药物都有二重性，各种药物不良反应常不可避免地伴随用药过程而发生，但若尽量做到合理选药，严重的药源性疾病就会减少或避免。用药不当有多种情况，如：

- 1 不熟悉药物的药理作用，尤其是不太了解新药和可能产生的毒副作用，以致选药不当。
- 2 不熟悉药代动力学的有关参数，而采用不合理的给药方案。
- 3 对药物间相互作用不了解，配伍应用不合理而导致严重不良反应。
- 4 对有药物反应史的病人和特异质的病人没有掌握，以致引起药物的异常反应。

所以，通过临床试验 (clinical trial) 研究，应提出最佳用药方案。药物不仅是治疗疾病的一种武器，也是一种致病因素。因此，我们要做到合理应用其有利的一面，减少不利的一面。

药理方面，研究药物是如何影响人体的 (包括小孩、青年、老人、健康人和病人)，是属临床药效动力学 (clinical pharmacodynamics) 的研究。研究药物起效快慢，作用强弱，维持有效时间长短等，为制定合理用药提供科学的理论依据。

研究人体 (包括健康人和病人) 是怎样影响药物的体内过程，即药物的吸收、分布、代谢 (又称生物转化) 和排泄等，是属药物代谢动力学研究。测定有关药动学参数，作为制定临床合理用药的有利依据。也为药品生产，改进工艺提供科学依据。

五、 临床药理学的任务

当今，临床药理学已被公认为是属医学系统一门独立学科。内容属药理学范畴，它的任务是明确的。

(一) 指导临床合理用药

在西方一些临床药理学发展较快的国家，教学医院，均建立了临床药理讨论会制度和开展临床药理会诊工作，内容主要是讨论病人在治疗中所遇到的难题。如药源性疾病，肝、肾功能不全如何用药问题，对药物的毒副作用处理问题以及药物相互作用等。这种讨论和会诊对病人、医生、教学和科研工作都是重要的。如治疗药物的监测 (Therapeutic drug Monitoring, TDM) 是临床药理学的重要内容，通过测定病人体内血药浓度，有助于临床医生确定给药剂量和给药的间隔时间，尤其是对一些治疗指数小的药物。如强心甙类、苯妥英钠、奎尼丁、氨茶碱等，在应用进行 TDM 监测是十分必要的。不同病人用药剂量存在个体差异。所以通过 TDM 工作，使医生可做到临床给药方案应随每个病人确定，即用药个体化 (Individualization)。

现已证明，人群中对药物代谢速度有快代谢型和慢代谢型之分，它影响病人体内血药浓

度的变化。如异烟肼在肝脏代谢进行乙酰化,快乙酰化型的病人一般副作用比慢型乙酰化的人少。联合用药是临床医生最普遍采用的一种给药方案,有时包括肝微粒体酶诱导剂(如巴比妥类、利福平、苯妥英钠等)或抑制剂(氯霉素、异烟肼、西咪替丁等)与其他药物同时应用,均可影响血药浓度的变化。浓度低疗效差,高可出现毒副反应。这些问题均可通过血药浓度监测工作来掌握病人体内血药浓度的变化。调节用药剂量,指导临床合理用药,减少不良反应发生率。

(二) 监察药物不良反应

这项工作临床药理学一项长期任务。即监察新药,也包括对市场药物的监察。世界各国对此项工作都极为重视,世界卫生组织已建立了国际监察系统,实行完善的登记制度,收集和公布有关药物不良反应的信息,并进行综合分析,最终提出处理意见。如四环素小儿服用后可沉积骨质中,影响小儿骨骼和牙齿发育,所以提出小儿和孕妇禁用。孕妇在妊娠18周内应用过乙烯雌酚,若出生的女孩,到14~22岁时,阴道及子宫颈腺瘤的发病率明显高于未用过乙烯雌酚孕妇生的女孩。故提出孕妇禁止应用乙烯雌酚等性激素类药物。

替马沙星(Temafloxacin)由美国Abott公司研制生产,1991年在一些国家上市。然而在临床应用不到一年即发现存在严重不良反应,产生肝功能障碍,肾功能受损,溶血性贫血和过敏反应等,所以不得不暂时停产。类似例子很多,心得宁(醋氨心安Practolol),1970年上市,曾一度受到临床医生们的欢迎,认为对心脏的选择性高,优于其他 β 受体阻滞剂。但好景不长,即发现存在严重不良反应。如眼病综合征,过敏反应等,结果停止销售,停止生产。

监察药物不良反应,首先必须注意对不常见的反应要保持高度重视。尤其是在常规剂量应用中所出现的不良反应情况,应建立报告体系,引起各方注意,才能避免广泛毒性损害的发生。

1. 药物不良反应监察范围:随着医药工业的发展,新品种不断涌现,为保障人民的健康和用药安全。建立药物不良反应监察,具有重要的临床意义,也是一项刻不容缓的工作。监察范围应包括:(1)应用新药时出现的任何与治疗目的无关作用;(2)明显影响患者继续治疗,甚至对机体造成损害的一切不良反应(包括药源性疾病);(3)孕妇用药引起畸胎作用;(4)与其他药物并用时出现单用时没有的作用。

2. 监察方法:(1)可采用个人自愿呈报制度,当医生用某药时发现可疑不良反应,即可向有关部门提出报告,提醒其他医务人员对该药不良反应的警惕;(2)也可采用多中心集中的监察制度;(3)广泛建立药物不良反应情报网,一旦发现不良反应,在全国性的刊物上发表,以提高药物临床应用的安全率。

3. 药物不良反应的分类:药物不良反应按WHO所下的定义,是指人类使用常规治疗剂量条件下出现的非预期有害的反应。它包括副作用,毒性反应,过敏和继发反应等。一般将药物不良反应分为以下两大类:

(1) 与用药剂量有关的不良反应,常称为A型不良反应。这种反应是药物正常药理作用的延伸或增强所致,一些选择性差的,作用广泛的药物容易出现。如常用的抗胆碱药阿托品应用后出现口干、皮肤干燥、排尿困难等,这类反应是可预知的,与用药剂量有关。A型反应发生率高,死亡率低。但也有造成器质性损伤的A型反应,如氨基糖甙类抗生素,引起的耳毒性和肾毒性。

(2) 与用药剂量无关的不良反应,这类反应是与正常药物药理作用完全无关的一种异常

反应, 又称 B 型反应。很难预测, 不能依靠进行常规的毒性试验予以发现。B 型不良反应的发生率低, 但死亡率很高。

B 型不良反应又分为药物特异质反应和药物变态反应两类。①药物特异质反应, 这类反应为单基因遗传缺损造成, 如我国约有 25% 左右的人口肝脏缺少乙酰化酶, 对异烟肼在肝脏乙酰化的速度比正常人慢, 血浆中原形异烟肼浓度比正常人高, 故而易出现末梢神经炎不良反应。再如有的人红细胞内葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏, 细胞内缺乏还原型谷胱甘肽, 使细胞内蛋白容易受氧化剂作用而变性, 对细胞造成损害而易引起溶血性贫血。②药物变态反应, 许多药物的化学结构分子小, 本身无抗原性。但药物进入机体后的分解产物可作为半抗原与人体内蛋白质结合形成全抗原, 刺激机体产生相应的抗体。当再次用药时抗原抗体相结合, 便产生一种药物变态反应。药物变态反应与免疫学中变态反应的分类一样, 分为以下四类: I 型变态反应, 即速发型反应。II 型反应为免疫自身变态反应。III 型反应为免疫复合物型的炎症过程。IV 型为迟发型变态反应, 临床症状为各种类型的皮炎。

(三) 承担对新药的评价和市场老药再评价

1. 评价新药的有效性和安全性及对市场药物的再评价是临床药理学的重点内容之一, 因为研究的对象是人, 所以最基本的要求是新药临床试验必须符合医德, 保证安全、有效。严禁违背伦理道德的做法, 如帝国主义分子肆意践踏伦理道德, 公然在人体内进行各种杀人武器, 包括细菌、毒气等化学武器的试验。在上述基本要求中, 疗效是评价和选择药物的重要指标。一个新药必须具有一定疗效。这种药效经临床严格研究证明, 超过市场上现有药物或在一些方面优于已有的老药或能补充老药的不足之处。来源易得, 价格低廉, 尽管还有一定毒副作用, 乃可成为一种好药, 即有推广应用, 扩大生产的价值。如果一种新药经研究证明与老药相比并无明显优点, 还有毒副作用, 便不应进行生产, 更应严禁标新立异的进行广告宣传, 欺骗广大患者。

安全性, 任何一种药物不论疗效多好, 或多或少都有些副作用, 有些毒副作用在动物身上尚无能表现出来的模型, 观察不到, 如靠主诉的一些症状。所以新药临床试用时更应密切注意, 以便医生做到安全用药。

2. 新药的临床试用, 亦称临床试验, 是在临床前动物实验的基础上进行的。一般分四期进行, 我国分三期。第 I 期与第 II 期是初始研究, 第 III 期与第 IV 期是正式治疗试验。

I 期临床试验是在人体进行新药试验的开始, 选择正常健康成年人 10~30 名为对象, 均以自愿为原则 (个别情况也可选适当病人参加)。因从动物过到人, 带有一定危险性, 要求对受试者的健康情况和药物在动物体内实验资料等全面了解, 以防出现严重后果。I 期试验的目的是研究人对药物的耐受性, 测定有关药代动力学参数和生物利用度 (bioavailability) 等。确定安全有效的给药剂量和合理给药方案。同时应观察药物对人体的作用和毒副反应。对有明显毒性的器官, 应相应的化验检查。

II 期临床试验, 在 I 期试验的基础上, 以病人为研究对象。我国常将 II、III 期临床试验合并进行, 需住院患者, 多发病不少于 300 例, 其主要病种不低于 100 例。计划生育药物不低于 1000 例。随机分组, 多采用双盲法, 在有对照的条件下详细考察新药的疗效。并与老药对照组和安慰剂 (placebo) 组相比, 有多大治疗价值。确定适应症和最佳治疗剂量, 给药途径, 用药方法, 掌握不良反应及防治措施。

一般急性病例用药数日至 2 周, 慢性病例用药数周至数月不等。特殊病种用药时间可视

病情而定。对一些可能长期在临床应用的新药，应积累用药半年至一年的病例 50~100 例，试验单位至少在三个以上。

Ⅲ 期临床试验是在前两期试验基础上，新药经卫生行政部门批准试生产上市，即应进行临床试用的社会性研究、评价，也包括儿童和老年人。所以又称新药上市后监察 (post arlsetug Surveillance)，类似于国际上一些国家的第Ⅳ期试验。重点了解扩大应用范围后进一步评价其疗效和安全性。为大量生产，全面推广应用，提供安全有效依据。进一步监察不良反应，也可与市场同类作用的老药对比评价。观察是否有新的适应症。

3. 临床试验遵循的原则 新药的临床试验是一门技术，一般的说它包括在生物统计学范畴之内，但也有它一定的特殊性。值得注意的是，统计学不仅是对试验结果进行数学分析，还与试验的设计和研究方法密切相关。所以，为了获得正确的试验结果，试验中必须按以下原则进行，防止一些因素的影响。

(1) 随机化分组 在临床试验中常将受试者分成几组进行观察，这样便涉及到如何分配病人问题。因为病人性别、年龄、病情、病程长短及体质不同，均可出现由于分组会造成误差，如一组病人较重，而另一组病人病情较轻，结果会出现治疗效果上的差异，这不一定是药物治疗的原因，可能与分组有关。所以分组应随机化，根据机遇，而不是根据医生和病人的选择。随机分组是排除分配误差的一种有效办法。随机方法可采用按着接收病人的先后交替分配，或按病人入院的单日或双日分配，完全随机可利用随机数字表，也可用简单掷硬币看正反的办法来分配，消除主观愿望的分配办法。如果要对男女、瘦肥、年龄等因素进行区分的话，则应先就每一种因素随机化，称平衡随机化。

(2) 对照试验 为了客观的评价新药或老药新用，须有严格的对照设计。因有些疾病有自愈性，有的疾病与季节、精神状态、营养条件等诸因素有关。如无对照，很难证明是药物治愈或是自愈，是药物的疗效，还是其他因素影响的结果。设立对照组就可排除非药物因素对结果的影响。对照组可设安慰剂对照组和已知有效药物对照组。安慰剂是指一种经加工制成与受试药物在外观上完全一样，但没有药理活性的制剂。重危病人一般不采用。安慰剂对临床各种症状的有效率可达 30~40%，即为安慰剂效应。

已知有效的药物对照，又称阳性对照，即给对照组病人应用已有的有效药物，对比较受药物的作用及其强弱。

(3) 双盲法 为排除病人和观察者对药物的主观偏见，常采用双盲法进行临床观察。即病人和试验者双方都不知道用的是试验药还是对照药，目的是排除病人和试验者主观因素对试验结果的干扰，从而可客观地对病人进行观察和记录，到试验结束时，才揭晓哪些病人用的是对照药，哪些病人用的是试验药。

(4) 交叉试验 为了减少试验中个体差异对试验的影响，也可采用自身对照的试验方法，即在试验进行一段时间后，将试验组改为对照组，将对照组改为试验组，使每位病人都接受两种不同的治疗，如此可更好地判断试验药物的疗效。

(5) 试验数据的统计处理 试验结束时，对所得数据要进行统计学处理，分析试验组和对照组间有无显著差异性。但应说明的是，统计学处理虽是客观评价的主要依据，但它的可靠性与周密严谨的试验设计，方法的准确性，数据的可靠性密切相关。否则，统计方法再好，也不可能得到正确结论。

(四) 承担教学和培训临床药理学人才

教学任务，在临床医学系开设临床药理课，培训医学生掌握临床药理学基本知识。毕业后能从事临床药理学专业医师工作，承担起对新药的临床试验和评审任务，并对医药卫生行政部门起咨询作用。有责任根据国情在国家制定和修改药品法时提出咨询意见和建议。目前我国各高等医学院校均开设了此门课程。

对在职的医药卫生人员，举办临床药理学培训班。普及知识，提高用药质量，减少不良反应等方面发挥重要作用。我国近十几年在卫生部的关怀和支持下，先后在北京、上海、长沙等地举办多起这样的培训班，为我国临床药理的快速发展起到了极大的推动作用。

主要参考文献

1. 赵德化、赵更生主编. 高等临床药理学教程第二版. 陕西教育出版社, 1995: 4
2. Lasagna L. Clinical pharmacology: Past present and future. Jpn J clinical pharmacol 1983; 5
3. Bertram G Katzung MD PhD. Basic and clinical pharmacology, 1989. 4

复习思考题

1. 何谓临床药理学，它与基础药理学的根本区别是什么？
2. 简要说明临床药理学的任务有哪些？如何开展新药临床试验工作？
3. 药物不良反应是怎样分类，监察不良反应的范围和方法有哪些？