

临床药理学

Clinical Pharmacology

黄 民 © 主编



中山大學出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS

中山大学2016年度重点教材建设项目基金资助

临床药理学

Clinical Pharmacology

黄 民 © 主编

常州大学图书馆
藏书章



中山大学出版社
SUN YAT-SEN UNIVERSITY PRESS

· 广州 ·

版权所有 翻印必究

图书在版编目 (CIP) 数据

临床药理学/黄民主编. —广州: 中山大学出版社, 2017. 8
ISBN 978 - 7 - 306 - 05992 - 5

I. ①临… II. ①黄… III. ①临床医学—药理学 IV. ①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 021836 号

出 版 人: 徐 劲

策划编辑: 鲁佳慧

责任编辑: 鲁佳慧

封面设计: 曾 斌

责任校对: 谢贞静

责任技编: 黄少伟

出版发行: 中山大学出版社

电 话: 编辑部 020 - 84111996, 84113349, 84111997, 84110779

发行部 020 - 84111998, 84111981, 84111160

地 址: 广州市新港西路 135 号

邮 编: 510275 传 真: 020 - 84036565

网 址: <http://www.zsup.com.cn> E-mail: zdcbs@mail.sysu.edu.cn

印 刷 者: 佛山市浩文彩色印刷有限公司

规 格: 787mm × 1092mm 1/16 18 印张 450 千字

版次印次: 2017 年 8 月第 1 版 2017 年 8 月第 1 次印刷

定 价: 55.00 元

如发现本书因印装质量影响阅读, 请与出版社发行部联系调换

本书编委会

主 编：黄 民

参编人员(按姓氏笔画排列)：

王雪丁 (中山大学药学院)

毕惠嫦 (中山大学药学院)

乔海灵 (郑州大学医学院)

李嘉丽 (中山大学药学院)

金 晶 (中山大学药学院)

钟国平 (中山大学药学院)

徐月红 (中山大学药学院)

黄 民 (中山大学药学院)

本教材基金资助：

中山大学 2016 年度重点教材计划建设项目基金

国家重点研发计划项目 (编号：2016YFC0905000)

广东省新药设计和评价重点实验室基金 (编号：2011A060901014)

“111” 引智项目 (编号：B16047)

国家自然科学基金国际合作项目 (编号：81320108027)

科技部重大科技发展项目 (编号：2012ZX09506001 -004)

广东省重大科技项目 (编号：2011A080300001)

主 编 简 介



黄民，男，二级教授，博士研究生导师。现任中山大学临床药理研究所所长。享受国务院政府特殊津贴专家。中国药理学会临床药理专业委员会主任委员、国家药典委员、国务院学位委员会第七届药理学学科评议组成员、国务院学位委员会药学专业学位教指委委员。国家科技部重点研究计划首席专家。

从事临床药理学、药代动力学的教学与科研工作 30 余年，长期担任“临床药理学”“生物药剂学与药代动力学”课程以及国家级继续教育项目“药物临床试验技术与 GCP 学习班”负责人。在面向全日制医学及药学本科生、研究生、继续教育本科生、研究生进修班等的课程教学中积累了丰富的教学经验。熟悉临床药理学、药代动力学专业教育教学改革与发展动态。主编或参与编写有关药动学专著和教材 11 部，其中临床药理学专著 5 部。已培养博士研究生 41 名，硕士研究生 107 名，博士后 3 名。

研究方向集中于药物代谢及药代动力学、药物基因组学与合理用药等方面。发表 SCI 收录论文 110 余篇。承担“重大新药创制”重大专项（“十一五”项目、“十二五”项目）、国家自然科学基金、教育部“985”重点建设专项、省部重大项目等 20 多项的研究课题，获得资助达 3000 多万元。

前 言

随着我国临床药理学的迅速发展,精准医学成为研究热点,开设临床药理学课程的全国高等医药院校日益增多,这对提高和培养医药学生安全合理用药的能力起到了积极作用。目前,国内出版的临床药理学方面的书籍大多为参考书,教材为数不多,且篇幅较大,适合教学用者寥寥无几。本教材尽量精简,突出了临床药理学的基本知识与基本理论,缩减了各论关于各系统疾病的临床用药,减少了与《治疗药理学》及《基础药理学》的较多交叉内容。

本教材的基本内容包括临床药理学概论、药动学基础及其临床应用、治疗药物监测、药物基因组学、老人/孕妇/儿童等特殊人群的安全用药、药物相互作用、疾病对药动学的影响、药物不良反应、药源性疾病、药品注册管理、药物经济学、药物临床研究、临床合理用药基本原则等。教材内容注重基本知识与研究进展的紧密结合。在教材撰写中,除了充分参考国外的先进教材,还充分整合目前我们在科研工作中获得的第一手资料,极大地保证了教材的思想性、科学性、先进性、启发性、适用性,突出反映了教学与科研工作的紧密结合。各章末附有精选的思考题、临床案例及案例分析,以期全面培养学生获得知识和整合知识的能力、分析与解决临床用药遇到的实际问题的能力。本书内容新颖、全面,希望能在教学、科研及药物临床应用中发挥更大的作用。

本教材结合编者30余年的临床药理学教学与科研经验,既着重临床药理学的基础内容的阐述,使读者熟识和掌握临床合理用药的基本规律,同时理论结合实际,加强了实际应用,并反映了临床药理学新进展及发展趋势,内容丰富,包含了教学各个环节所需要的资料,适合临床药理学本科生、研究生和进修生教学使用。教学时数设置可为50~60学时。

由于临床药理学的日益发展,加之编者本身的知识所限,书中不全面或欠妥之处,恳请广大读者批评指正,提出宝贵意见。

编者

2017.6



第一章 概论	1
第一节 临床药理学的定义	1
第二节 临床药理学的内容	1
第三节 临床药理学的任务与职能	6
第二章 临床药代动力学	10
第一节 药物的体内过程	10
第二节 药代动力学参数	25
第三节 临床药代动力学应用	36
第三章 治疗药物监测	52
第一节 治疗药物监测的概述	52
第二节 治疗药物监测在临床上的应用	58
第四章 药物基因组学	68
第一节 遗传学基础知识与基因多态性类型	68
第二节 药物代谢酶的遗传多态性	72
第三节 药物转运体的遗传多态性	77
第四节 药物受体的遗传多态性	79
第五节 遗传变异与临床用药	80
第五章 妊娠期和哺乳期妇女用药	84
第一节 妊娠期妇女临床用药	84
第二节 哺乳期妇女临床用药	92
第六章 小儿临床用药	96
第一节 小儿的药动学特点	96
第二节 小儿的药效学特点	101
第三节 影响小儿用药的因素	104
第四节 小儿合理用药	106



第七章 老年人临床用药	111
第一节 概述	111
第二节 老年人的药动学特点	113
第三节 老年人的药效学特点	119
第四节 老年人的用药原则	122
第八章 药物相互作用及其临床意义	127
第一节 药代动力学方面的相互作用	127
第二节 药效学方面的相互作用	138
第九章 疾病对药动学的影响	142
第一节 概述	142
第二节 肝脏疾病对临床用药的影响	145
第三节 肾脏疾病对临床用药的影响	148
第十章 药品不良反应分析与判断	162
第一节 药品不良反应概念、分类及影响因素	162
第二节 药品不良反应的推断方法	168
第十一章 药源性疾病	174
第一节 概论	174
第二节 药源性肝脏疾病	175
第三节 药源性肾脏疾病	178
第四节 药源性血液系统疾病	181
第五节 药源性精神障碍	185
第六节 药物依赖性	187
第七节 其他药源性疾病	191
第八节 药源性疾病的诊断、治疗及预防	191
第十二章 药品注册管理	197
第一节 药品及新药的概念与分类	197
第二节 新药申报与审批	201
第三节 药品临床试验管理规范 (GCP)	204
第四节 基本药物与基本药物政策	213
第五节 药品的分类管理	215
第十三章 药物经济学	221
第一节 概述	221



第二节 药物经济学的研究方法	221
第三节 药物经济学的作用	228
第十四章 药物临床试验	231
第一节 药物临床试验的基本情况	231
第二节 I 期临床试验	237
第三节 临床随机对照试验	246
第四节 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物 等效性研究	256
第十五章 临床合理用药的基本原则	263
第一节 临床合理用药的必要性	263
第二节 药物的有效性与安全性	265
第三节 治疗方案的合理性	271



第一章 概 论

第一节 临床药理学的定义

临床药理学 (clinical pharmacology) 是一门研究药物与人体 (主要是患者) 之间相互作用及其规律的新兴学科, 也是一门联系实验药理学 (experimental pharmacology) 和药物治疗学 (pharmacotherapeutics) 的桥梁学科。和实验药理学一样, 临床药理学的研究内容包括药效学 (pharmacodynamics) 和药动学 (pharmacokinetics); 但不同的是, 实验药理学研究对象是动物, 而临床药理学研究对象是人 (健康人及患者)。临床药理学是药理学研究的最后综合阶段, 它运用药理学的理论和方法, 研究人体对药物的处置作用 (药动学), 研究药物对人体的效应作用 (药效学), 阐明药物与人体之间相互作用的机制和规律。

在新药研发阶段, 需要通过新药的临床试验 (clinical trail) 了解候选药物在人体的安全性、有效性以及体内过程, 决定候选化合物最终是否可以用于人体而被批准上市, 并根据体内过程的特点制定合适的给药方案。新药临床试验在新药研发过程中耗时最长 (平均 6 年), 耗费最多 (占研究经费约 70%), 因此, 科学、合理地设计临床试验方案可以节约新药研发的时间和经费, 大大提高新药研发的效率, 是转化医学研究的重要内容之一。在药物被批准上市以后, 需要知道不同的个体对药物反应不同的原因, 阐明药物反应个体差异的机理 (如生理病理因素、环境因素、遗传因素以及药物相互作用等), 以此为临床合理用药提供重要依据, 这也是个性化医疗或精准医学研究的重要内容之一。临床药理学从 20 世纪 70 年代以来得到世界各国的重视, 随着对人体生命过程认识的不断深入以及新的技术手段的不断涌现, 临床药理学也得以迅速发展。

第二节 临床药理学的研究内容

临床药理学的研究内容是在人体中进行药效学与药动学两方面的研究。药效学包括药物疗效和安全性评价研究; 药品不良反应也属药效学研究的组成部分, 目的是对上市药品进行监测, 保证人体用药的安全有效。药动学主要研究药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄过程和用药的关系, 目的是制定合理的给药方案。



一、药物临床研究

药物临床评价主要研究药物对人体的有利作用（疗效）和不利作用（毒副反应），并比较不同药物的治疗效果。它包括新药临床评价和上市药物的临床再评价。

（一）新药的临床评价

新药的研究过程一般要经过三个阶段，即实验研究、临床前研究和临床研究三个阶段，第一、第二阶段的研究主要在体外和动物体内进行。然而，由于动物种属对药物反应的差异，因而动物机体的反应与临床效应并不一定符合，或者即使动物实验结果与临床效果基本一致，但在剂量与效应的关系、不良反应等方面，动物与人之间还会有很大的差距。所以，每一个新药都必须有步骤地进行临床试验，才能做出正确的评价。因此，新药临床试验研究是评价新药的一个重要环节。

药品的临床研究包括临床研究、临床药动学研究、人体生物利用度（bioavailability）和生物等效性研究。新药和改变给药途径的药物的临床研究主要进行临床试验，已上市药品改革剂型和已有国家标准的药品注册的化学药品可进行生物等效性试验，研究者应根据我国药品注册管理办法规定进行临床试验或生物等效性试验。

1. 临床试验

药品临床试验分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ期。各期的目的与要求如下：

Ⅰ期（phaseⅠ）临床试验：是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对新药的耐受程度和药物的体内过程，为制定给药方案提供依据。

Ⅱ期（phaseⅡ）临床试验：治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，也包括为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。

Ⅲ期（phaseⅢ）临床试验：治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。

Ⅳ期（phaseⅣ）临床试验：新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段。其目的是考察在广大人群广泛使用条件下的药物疗效和不良反应，评价在普通或特殊人群中使用的利益与风险关系，改进给药方案等。

2. 生物等效性试验

生物等效性试验（bioequivalence testing）是以受试药品对于参比药品的相对生物利用度为基础的研究，它反映了受试药品与参比药品吸收进入血循环的程度和速度，经过规范性的统计学方法证明两种制剂生物等效，即受试药品在临床上与参比药品具有相似的疗效和安全性。由于生物利用度研究是以血药浓度曲线下面积（area under the curve，AUC）来计算的，并非直接观察药品的疗效和安全性，因此，该评价方法主要用于血药浓度与疗效、毒性相关的药品，用于局部治疗的药物或疗效与血药浓度无明显相关的药物都不适用。同时，参比药品必须是原研药或者是疗效确切、安全性好的已上市药品。由于生物等效性试验可节省人力、经费和时间，在临床试验评价中越来越被重视，对口服的剂型改革新制剂和仿制药更为常用。



临床试验和生物等效性试验都是在人体进行的，必须遵守《药品临床试验管理规范》(good clinical practice, GCP) 规定。新药临床试验须获得国家食品药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 的药物临床研究批文，仿制药生物等效性试验必须在 CFDA 备案，并经有关部门检验合格的药品方可用于临床研究。药品临床研究实施前，应将已确定的临床研究方案和临床研究负责单位的主要研究者姓名、参加研究单位及其研究者名单、伦理委员会审核同意书、知情同意书样本等报送国家食品药品监督管理局备案，并报送临床研究单位所在地省、自治区、直辖市药品监督管理局，并且受试者必须签署知情同意书后方可进行临床试验研究。

(二) 上市后药品的临床再评价

上市后药品的临床再评价包括两部分，其一是Ⅳ期临床研究试验，目的是考察在广泛使用条件下的药物的疗效和不良反应，评价在普通或者特殊人群中使用的利益和风险关系，改进给药剂量等；其二是药品已上市多年，经广泛临床应用发现尚存在疗效的确切性或安全性的问题。因此，也可以说已上市药品的再评价大多数是有针对性地进行的，评价的结果可供药政管理部门作为撤药、改进生产工艺或修改药品使用说明书的科学依据。CFDA 对于该工作高度重视，2016 年启动了对基本药物目录中的仿制药一致性评价工作，今后将开展中药注射剂、其他仿制药以及一些疗效有争议的药品再评价工作。通过再评价，一些疗效不确切或不良反应多的药物将被淘汰。此外，药品再评价的结果也是遴选国家基本药物、非处方药的重要依据。

二、临床药动学研究

临床药动学主要研究药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等体内过程的动态规律，并运用数学图解或方程式来表达其规律。药物的治疗和毒性作用的强度常取决于药物对特殊受体结合的效应和作用部位的药物浓度，而后者与血药浓度相关，并取决于药物的体内过程和给药方案。因此，药动学的研究对指导新药设计、优选给药方案、改进药物剂型，提供高效、速效或长效、低毒副作用的药物或制定合理的给药方案等方面都有十分重要的意义。

(一) 制定合理用药方案

1. 拟定新药给药方案

I 期临床试验时，在人体耐受性试验中获得药物最大的安全剂量后，进一步研究该药的体内动力学研究，要求通过在治疗量范围内设置 3 个剂量的单次用药获得的药动学参数，如峰浓度 ($C_{\max}$)、达峰时间 ($T_{\max}$)、消除速率常数 (K)、消除半衰期 ($t_{1/2}$) 和清除率 (CL) 等参数，为 II 期临床制定试用的给药方案。

2. 制定上市药物个体化给药方案

由于新药的给药方案是基于少部分人群的药动学数据，是将人群看成是均一的整体情况下制定的。药品在上市以后，不同的个体对药物的反应不同，需要针对每一个个体制定个性化给药方案，因此，必须阐明引起药物反应个体差异的机理（如生理病理因素、环境因素、遗传因素以及药物相互作用等），才能进一步制定更加精准的给药方案。由于人们对生命现象和生命过程认识的局限性，研究药物反应个体差异的原因也是一个



不断深入的永无止境的过程。

3. 治疗药物监测

一些治疗范围较窄而药物体内过程个体差异较大的药物，如强心苷（cardiac glycoside）、苯妥英（phenytoin）、氨基糖苷类抗生素（aminoglycoside antibiotics）、茶碱（theophylline）等在应用时，要达到使药物充分显效，又不产生不良反应的浓度，有时需要根据每个患者具体情况制定治疗方案。对于肝、肾功能不全的患者，调整用药方案更为必要，而进行治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）就能达到此目的。近年来，我国 TDM 工作已逐步开展，并规定为三级甲等医院必须具备的医疗条件。目前，较常进行监测的药物有地高辛（digoxin）、苯妥英（phenytoin）、卡马西平（carbamazepine，酰胺咪嗪）等抗癫痫药及环孢素 A（cyclosporin A）等。

（二）加深对药物相互作用及其原理的认识

药物相互作用（drug interaction）是指并用或者先后用两种以上药物时发生药效降低或毒性增加的作用。药物间的相互作用可分为三种：一是在体外两药以上配伍时，药物直接相互作用导致理化性质的改变，如沉淀、变色等，使药物疗效降低或毒性增加，常称为配伍禁忌；二是在体内两药合用产生药效学（包括疗效和毒性）的协同和对抗；三是在体内两药在药动学过程的相互干扰，使药物的吸收、分布、生物转化和排泄发生变化，使血药浓度过高或过低，从而引起疗效及毒性的变化。药物在吸收上的相互作用，受 pH 值或离子因素等的影响。例如：抗结核药利福平与对氨基水杨酸（PAS）合用时，可妨碍利福平的吸收；二价或三价金属阳离子可与氟喹诺酮类抗菌药络合，使其吸收减少，吸收减少的药物其血药浓度下降，疗效降低。药物在分布上的相互作用，一些血浆蛋白结合率高的药物，一旦被另一种药物竞争结合使其结合率发生改变，游离血药浓度增加，就会引起中毒。例如，抗凝血药华法林（warfarin）的血浆蛋白结合率为 98%，当它与保泰松（phenylbutazone）、水杨酸（salicylic acid）类或苯妥英钠（phenytoin）联合应用时，如果华法林的血浆蛋白结合率下降 2%，那么其药效就相当于常用量的 1 倍，就可能导致致命的出血。药物体内生物转化过程的相互作用是最常见和最重要的例子，由于对肝药酶细胞色素 C 氧化酶（CYP）的深入研究，已知涉及 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C 及 CYP2D6 的底物有 60 多种（或类，如 β 受体阻断剂，HMG-CoA 还原酶抑制剂等），其中属 CYP3A4 底物的药物尤为常见，因此，当这些药物与这些 CYP 亚酶的诱导剂或抑制剂联合使用时，就会出现疗效降低或毒性增加。例如：环丙沙星（ciprofloxacin）与茶碱（theophylline）合用时可出现中枢兴奋、心悸等茶碱中毒现象；红霉素（erythromycin）或酮康唑（ketoconazole）与特非那丁（terfenadine）或阿斯咪唑（astemizole）合用时，可使特非那丁和阿斯咪唑产生心电图 Q-T 间隔延长，严重者可引起尖端扭转型心动过速致死。药物在排泄方面的相互作用主要是尿中 pH 值的变化，影响肾小管的重吸收或通过竞争肾小管细胞的主动转运系统，减少其中一种药物的排泄。例如，丙磺舒（probenecid）与头孢菌素（cephalosporin）合用，可抑制后者的肾小管排泄而血药浓度上升，增强其全身的抗菌效果。

（三）遗传药理学/药物基因组学研究

遗传药理学（pharmacogenetics）/药物基因组学（pharmacogenomics）是研究个体



药物基因差异对药物反应的影响,由于基因突变,引起其下游的蛋白分子(酶、转运体、受体等)表达变化或者活性改变,导致功能变化从而使药物在体内的疗效发生改变。可表现在药效学和药动力学两方面。近年来,由于基因检测技术的快速发展,越来越多的药物基因组学研究成果运用到临床,指导个体化用药。早期的研究成果主要反映在与药物体内过程相关的药物代谢酶和转运体的基因多态性(polymorphism)以及跟疗效和毒性相关的受体或靶标的基因多态性。通常,对于这些引起药物疗效改变的分子,成为生物标志物(biomarker),临床上可以检测这些生物标志物来指导临床个体化用药。近年来,表观遗传学(如基因修饰、核受体调控、小分子RNA)、转录组学、代谢组学等的研究发现了很多其他因素也可以影响药物的疗效。

(四) 促进新药的发展

新药的开发可来自药效学的筛选结果,也可以通过药动力学和生物制剂研究发展新药。

1. 发展新药

通过药动力学的研究可以了解药物在吸收、分布和消除过程,发现药物存在疗效低或产生不良反应的因素,从而选择出优良的新药。例如:氨苄西林(ampicillin)口服生物利用度低(30%~50%),但在苯环上加上羟基的阿莫西林(amoxicillin)生物利用度可达90%;二代、三代头孢菌素如头孢呋辛(cefuroxime)、头孢他美(cefetamet)和头孢泊肟(cefepodoxime)注射剂,临床上是有有效、安全的抗菌药,然而,口服时不易吸收,故治疗效果差,但它们与酯结合成前体药,在胃肠道黏膜水解后释出原药就可发挥其抗菌作用。因此,提高药品的生物利用度是发展新药的重要途径。另一方面,改变药物体内代谢环节,提高疗效或降低不良反应是发展新药的另一途径,例如:第二代抗组胺药的特非那丁在肝代谢后的活性代谢物非索非那丁(fexofenadine)药效比原药强,但心脏毒性明显降低,因而成为新的抗组胺药;碳青霉烯类抗生素亚胺培南(imipenem)体外试验时,具有抗菌谱广、杀菌力强,对多数 β -内酰胺酶稳定等优点,但体内试验时,却疗效不佳,经动物体内药动力学研究发现,亚胺培南在动物和人体近端肾小管细胞中被脱氢肽酶代谢失活,其代谢物对某些动物肾脏有一定毒性,如果加入脱氢肽酶抑制剂西司他丁(cilastatin)(1:1)联合应用,就可以提高疗效、减低毒性。通过药动力学研究寻找疗效高,不良反应轻的新药的例子极多,受到国际上制药企业的重视。

2. 研制新剂型

研制新的药品剂型的目的,不仅外观上具有色、香、味等诱人乐于服食的特点,更重要的是根据临床用药的需要而设计释药特点。例如,分散片、咀嚼片、混悬剂等速释制剂,可迅速地使药物释出,通过胃肠道吸收而发挥疗效,这些制剂通常可在服药后20~30 min内达峰浓度,起效快,退热止痛药的速释制剂就是例子。但对于治疗慢性病的药物,相反地,缓(控)释制剂更为合适,因为缓(控)释制剂可以减少用药次数,增加患者依从性,保证疗效,同时还可能降低因药物峰浓度过高而产生的不良反应。例如,硝苯地平(nifedipine)、氨茶碱(aminophylline)、沙丁胺醇(salbutamol)等缓(控)释制剂都是深受医生和患者信赖的药品。不同释药特点制剂的研制都是以药动力学参数稳态血药浓度(steady state plasma concentration, C_{ss})和生物利用度为依据



的。此外，生物利用度研究还可以作为衡量药品和制剂的质量标准，也是药品临床研究的一种途径。

三、药品不良反应监测

药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。由于药物质量问题、超量、用药途径与方法不当引起的与用药目的无关或意外的有害反应，在广义上说亦属药品不良反应，但不属于药品不良反应监测的范畴。

虽然上市药品已通过较详细而又系统的临床前药效学、药动学和安全性试验 (包括急性毒性、长期毒性、致突变、致畸及致癌试验) 及临床试验，然而，临床前的安全性试验是在动物身上进行的，药效反应与药物代谢与人存在明显差异。据文献报道，人体用药的不良反应与药品动物毒性研究结果相关率仅 5%~25%，而且，上市前药品的临床试验也有很大的局限性，对于一个创新的一类药，从 I 期到 IV 期临床受试人数不超过 3 000 例，临床上要监测一项不良反应的可能性 (95% 概率) 所需病例要增加 3 倍。因此，一些较罕见但又严重的不良反应往往在上市后才被证实。例如：非那西丁 (phenacetin) 引起的急性肾乳头坏死的严重毒性更是在临床应用十几年后才发现；1985 年调查上海某儿科医院发现庆大霉素引起耳聋并非少见，这也在应用庆大霉素 (gentamicin) 多年后才了解到的。此外，不合理的多药合用，药物的不良反应更多见。国外报道，合用 6 种或更多种药时，不良反应率可达 81.4%。然而，要搞好这项工作必须建立不良反应监督系统，经常收集详细登记的报告材料，并对资料加以科学处理，这样才可以及时掌握药物在人群中的不良反应情况，及早作出判断和采取必要措施，淘汰毒副作用大的药物。我国卫生和计划生育委员会及食品药品监督管理总局为了加强药品不良反应监管工作，联合制定了《药品不良反应报告和监测管理办法》，明确指出：药品不良反应报告和监测的目的是为了加强上市药品的安全监管，规范药品不良反应报告和监测的管理，保障公众用药安全；并建立了各级药品不良反应监测专业机构明确其职责；规定了药品生产企业、药品经营企业、医疗卫生机构是实施药品不良反应制度报告主体，拟定了奖励和处罚方法。这些措施对我国药品不良反应监测工作发挥了巨大的积极作用。

第三节 临床药理学的任务与职能

临床药理学是一门新兴学科，它不仅与临床用药有密切关系，更重要的是它对国家药品的生产和管理都起着支持和促进作用。临床药理学的任务与职能如下。

一、药品临床评价

药品临床评价包括新药临床试验和已上市药再评价，这是国家药政管理部门对加强药品管理的重要措施，是保证人体有效安全用药的科学依据。而药品临床评价是临床药



理学研究的重点。在临床评价过程中，要求遵照药品临床试验管理规范（GCP）的规定，获得药品有效性与安全性的各项可靠性数据，并正确地应用合适的统计方法，取得结论，为药品监督管理部门提供新药的审批。图 1-1 是美国新药研发的过程。

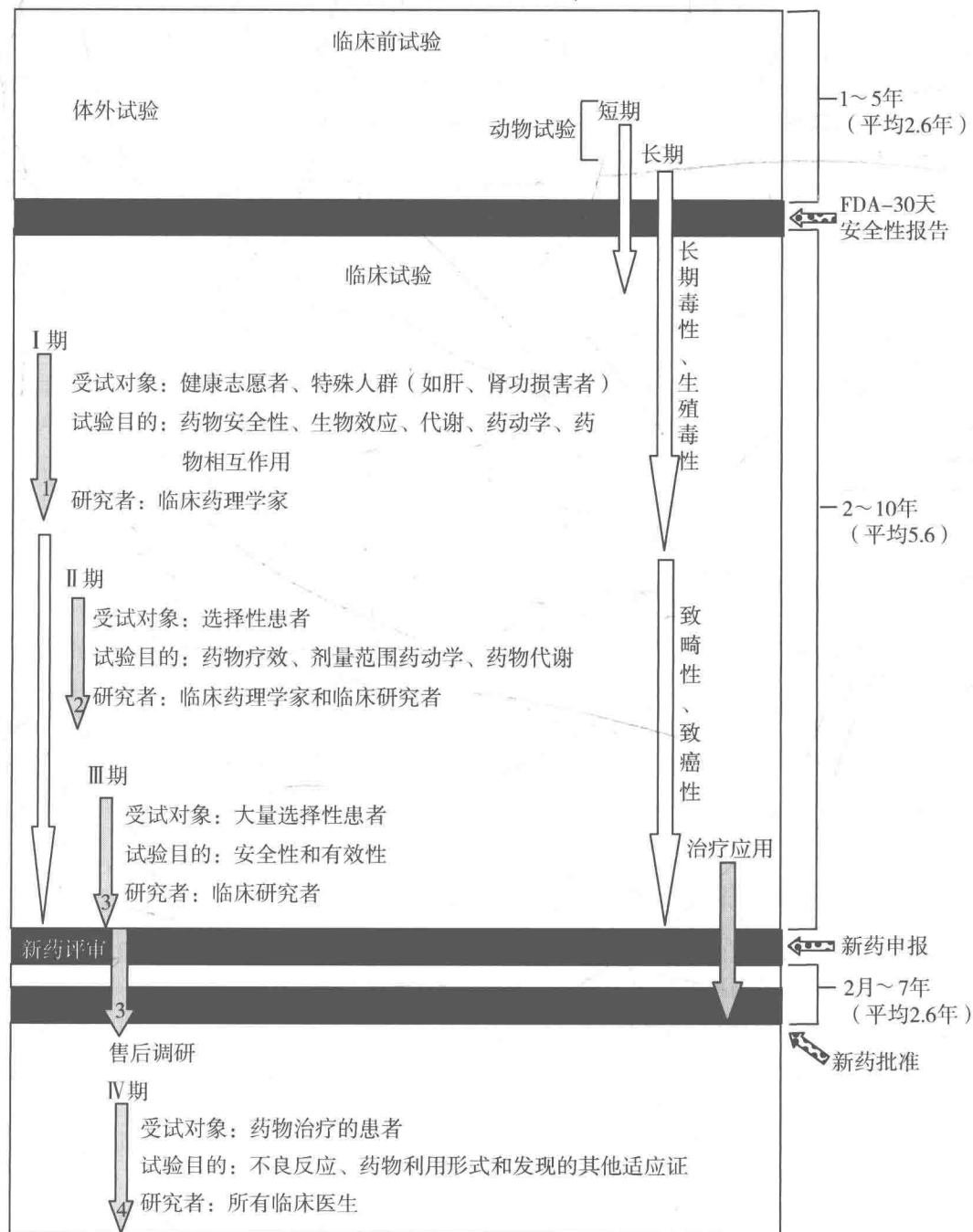


图 1-1 美国药物研发的分期

资料来源：Young P t. The role of the FDA in the effort against AIDS [J]. Public Health Rep. 1988, 102 (3): 242-245.



二、药品不良反应监测

药品上市后,除了要继续观察其疗效外,由于新药上市前研究仍存在不足,对一些罕见的严重不良反应常未能发现,因此,要防止可能发生或潜在的药品不良反应,加强药品不良反应监测是非常必要的。我国于1989年已成立卫生部药品不良反应监测中心,2002年药品监督管理局与卫生部共同发出通知,加强药品不良反应监测组织机构的健全,制定了有关药品不良反应监测的制度与方法等。2004年国家卫生部、国家食品药品监督管理局发布施行《药品不良反应报告和监测管理办法》,使我国药品不良反应监测工作得到进一步加强和规范。药品不良反应监测是临床药理学的重要内容之一,是各临床单位的一项经常性研究任务,也是临床药理研究单位协助药品监督部门加强药品管理和监督的一项重要工作。

三、指导临床合理用药

通过已上市药用药规程的研究、药物相互作用研究、遗传药理学等研究,我们对提高临床用药的合理性有了进一步的认识和了解。这些研究结果紧密联系临床,在指导用药方面有重大的现实意义。治疗药物监测(TDM)是直接指导临床用药剂量个体化的措施,已被各大医院所广泛接受。临床药理学的发展,对提高医疗用药水平有重要的促进作用。

四、医学教育与临床医师的培训工作

临床药理学科对新药开发、药品管理和提高临床用药质量等方面均有着重要的促进作用。由于该专业的发展迅速,因此,临床药理学人才的培养也是重要的任务。经过多年的建设,我国已逐步完善了临床药理学硕士研究生、博士研究生的培养体系,但各地区发展水平极不平衡。临床药理学的发展非常迅速,新知识和新的技术手段不断涌现,但是这些新的研究成果如何应用到临床,特别是如何普及到基层医院和欠发达地区还需要做大量的工作。

五、药政管理的咨询和临床服务

临床药理学的内容与药政管理和临床用药有着密切关系,因此,应积极发挥其专业特点,为国家医药事业做出贡献。

(1) 通过药品临床试验研究,向政府药品监督管理部门及生产、研制和使用单位提供各项咨询意见,包括新药审评、上市药再评价、基本药物的遴选和非处方药的选择等提供意见,发挥积极的作用。

(2) 通过药品不良反应监测、治疗药物监测和临床药学会诊,协助临床医生解决有关专业的治疗用药问题,指导临床合理用药等。

(3) 精准医学计划全球关注,药物基因组学作为精准医学计划的核心内容之一的发展非常迅速,新的生物标志物不断发现,这些成果的临床应用还需要做大量的普及工作。我们需要不断的知识更新以及不断的推广普及,使临床用药更加合理。