



普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校医学规划教材

临床药理学

供临床·基础·检验·预防·口腔·护理·药学等专业用

主编 乔海灵



高等教育出版社
Higher Education Press



THE UNIVERSITY OF CHINA PRESS
UNIVERSITY OF CHINA PRESS

中国政法大学图书馆

CHINA UNIVERSITY OF POLITICAL SCIENCE AND LAW LIBRARY

110000

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校医学规划教材

供临床·基础·检验·预防·口腔·护理·药学等专业用

临床药理学

Linchuang Yaolixue

主编 乔海灵

编者 (以姓氏拼音为序)

曹 彩(国家食品药品监督管理局)

刘克辛(大连医科大学)

汪 晖(武汉大学)

徐江平(南方医科大学)

张明升(山西医科大学)

周 红(第三军医大学)

黄 民(中山大学)

乔海灵(郑州大学)

王建刚(河南科技大学)

张宏伟(郑州大学)

张岫美(山东大学)

周黎明(四川大学)

编写秘书 田 鑫



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

内容简介

本教材为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,由郑州大学乔海灵教授主编,国内 11 所医药院校及国家食品药品监督管理局的 12 位专家教授,根据多年的教学科研经验和我国临床药理学教学的实际情况编写而成。

本教材从我国临床药理学的教学实际情况出发,对教材内容编排进行了较大改革。与其他同类教材相比,本教材总论部分内容较为详尽,各论部分作了较多删减。本教材共 23 章,约 45 万字。第 1~16 章为总论部分,主要阐述了临床药理学绪论、临床药效学、临床药动学、药品注册与管理、药物临床研究、治疗药物监测、小儿临床用药、老人临床用药、妊娠及哺乳期妇女的临床用药、遗传药理学与临床用药、肝肾疾病与临床用药、药物流行病学、药物不良反应与药源性疾病、药物相互作用、药物滥用与药物依赖性、药物经济学基础等知识;第 17~23 章为各论部分,主要介绍抗中枢退行性疾病药、抗炎免疫药、抗高血压药、抗心力衰竭药、抗心肌缺血药、抗菌药、抗毒药等的临床药理。为适应双语教学的需要,本教材每章前均列有英文内容提要(key concepts)。每章后还列出了思考题,供学习时参考。

本教材供临床、基础、检验、预防、口腔、护理、药学等专业医学本科生用,也适用于长学制学生和研究生的教学,还可作为临床医师的继续教育教材。

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学/乔海灵主编. —北京:高等教育出版社, 2010.1

供临床、基础、检验、预防、口腔、护理、药学等专业用
ISBN 978-7-04-026872-0

I. 临… II. 乔… III. 临床医学: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 223509 号

策划编辑 秦致中 席雁 责任编辑 张好 封面设计 于文燕
责任绘图 尹文军 版式设计 马敬茹 责任校对 胡晓琪
责任印制 毛斯璐

出版发行 高等教育出版社

社 址 北京市西城区德外大街 4 号

邮政编码 100120

总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司

印 刷 北京中科印刷有限公司

开 本 787×1092 1/16

印 张 23

字 数 550 000

购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>

<http://www.hep.com.cn>

网上订购 <http://www.landaco.com>

<http://www.landaco.com.cn>

畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2010 年 1 月第 1 版

印 次 2010 年 1 月第 1 次印刷

定 价 38.00 元(配光盘)

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 26872-00

前 言

临床药理学(Clinical Pharmacology)是一门研究药物与人体相互作用及其规律的学科,是联系医学与药学、实验药理学与药物治疗学间的一门桥梁学科。其主要任务是:科学评价新药在人体的安全性和有效性,为新药上市提供依据;进行临床药动学研究,制订个体化用药方案;开展药物不良反应监测,保障用药安全;探讨药物相互作用机制,减少药物不良反应;开展临床药理学教学和培训,普及临床药理学知识;为临床医师、药品管理、司法部门等提供咨询服务等。临床药理学的发展对临床合理用药、新药研发、药品管理和医药研究水平的提高起着十分重要的作用。

本教材作为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,由国内 11 所医药院校及国家食品药品监督管理局的 12 位专家教授,根据多年的教学科研经验和我国临床药理学教学的实际情况编写而成。本教材适用于临床医学五年制及相关专业的教学,也适用于长学制和研究生教育的教学,还可作为临床医师的继续教育教材。

鉴于目前国内出版的临床药理学教材大多篇幅较大、与基础药理学内容重复较多的特点,本教材充分参考了国内外临床药理学的教材和参考书,从我国临床药理学的教学实际情况出发,对教材内容编排进行了较大改革。总论部分内容较为详尽,各论部分作了较多删减。本教材共 23 章,约 45 万字,第 1~16 章为总论部分,主要阐述了临床药理学绪论、临床药效学、临床药动学、药品注册与管理、药物临床研究、治疗药物监测、小儿临床用药、老年人临床用药、妊娠与哺乳期妇女的临床用药、遗传药理学与临床用药、药物相互作用、肝肾疾病与临床用药、药物流行病学、药物不良反应与药源性疾病、药物滥用与药物依赖性、药物经济学基础等;第 17~23 章为各论部分,主要介绍抗中枢神经退行性疾病药、抗炎免疫药、抗高血压药、抗心力衰竭药、抗心绞痛药、抗菌药、抗病毒药等的临床药理。为适应双语教学的需要,本教材每章前均列有英文内容提要(key concepts)。每章后还列出了思考题,供学习时参考。

在本教材编写过程中,广泛吸收了国内外其他临床药理学的精华。如乔海灵主编的《临床药理学》,赵香兰、黄民主编的《临床药理学》,Goodman & Gilman 的 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*(11th ed, 2006),Katzung 的 *Basic and Clinical Pharmacology*(9th ed, 2004)等。在此向以上各书的作者表示感谢。

本教材是全体编委辛勤劳动的结晶。本教材能如期编辑出版,是因为得到了各参编单位的大力支持,特别是郑州大学和高等教育出版社的领导给予了大力支持。此外,郑州大学临床药理研究所的老师和研究生做了大量协助工作,在此一并表示由衷的感谢。

由于学术水平和编写时间等因素所限,本教材不完善及错误之处在所难免,恳望各位读者给予指正,在此谨致谢意。

乔海灵

2008 年 7 月

本书所载药物剂量仅供参考,并无法律意义,实际应用时请严格遵照药品说明书。

目 录

第 1 章 绪论 1

Chapter 1 Introduction

- 第一节 临床药理学的发展概况 1
- 第二节 临床药理学的学科任务和
研究内容 2
 - 一、新药的临床研究与评价 2
 - 二、市场药物的再评价 3
 - 三、临床药动学研究 4
 - 四、药物不良反应监测与药物警戒 5
 - 五、药物相互作用研究 6
 - 六、教学与培训 6
 - 七、咨询服务 7

第 2 章 临床药物效应动力学 8

Chapter 2 Clinical Pharmacodynamics

- 第一节 药物的基本作用 8
 - 一、药物作用与药物效应 8
 - 二、治疗作用与不良反应 9
- 第二节 药物的量效关系和时效
关系 10
 - 一、量反应的量效关系 10
 - 二、质反应的量效关系 12
 - 三、时效关系 13
- 第三节 药物与受体 13
 - 一、受体的概念和特性 13
 - 二、受体学说 14
 - 三、作用于受体的药物分类 15
 - 四、受体的调节 15
 - 五、受体与临床用药 16
- 第四节 药物与基因 17
 - 一、基因治疗的类型和途径 17
 - 二、基因治疗的方式 18
 - 三、基因治疗的应用 18

第 3 章 临床药物代谢动力学 20

Chapter 3 Clinical Pharmacokinetics

- 第一节 药物的体内过程 21
 - 一、药物的转运机制与转运体 21
 - 二、药物的吸收 26
 - 三、药物的分布 28
 - 四、药物的代谢 30
 - 五、药物的排泄 32
 - 第二节 药物代谢动力学参数 34
 - 一、速率过程与速率常数 34
 - 二、房室模型 35
 - 三、血药浓度-时间曲线下面积 37
 - 四、表观分布容积 38
 - 五、半衰期 39
 - 六、清除率 39
 - 七、稳态血浆浓度 40
 - 八、积累系数 41
 - 九、负荷剂量 42
 - 十、生物利用度 42
 - 第三节 临床给药方案的拟订与
调整 43
 - 一、给药途径的选择 44
 - 二、不同给药方案的拟订 44
 - 三、个体化给药方案的剂量调整 51
- ## 第 4 章 药品的注册与管理 54
- ### Chapter 4 Drug Registration and Administration
- 第一节 药品及其特殊性 54
 - 一、药品的分类 55
 - 二、药品的特殊性 56
 - 三、药品质量特征 57
 - 第二节 药品注册 57

II 目录

一、药品的注册分类	58	一、血药浓度与药效	89
二、药品注册申请的分类	59	二、血药浓度与药效的相关模式	90
三、药品注册基本要求	60	三、影响血药浓度的因素	91
第三节 新药申报与审批	60	第二节 TDM 的指征	94
一、新药临床试验的申报与审批	60	一、治疗指数低、毒性大、安全范围较窄的药物	94
二、新药生产的申报与审批	61	二、体内消除按非线性药动力学进行的药物	94
第四节 药品管理	62	三、患有肝、肾、心等疾病	95
一、药品质量管理规范	62	四、治疗作用与毒性反应难以区分时	95
二、药品的分类管理	65	五、联合用药	95
第 5 章 药物临床研究	68	六、需要长期用药的患者	95
Chapter 5 Drug Clinical Trial		七、血药浓度个体差异大,具有遗传差异的药物	96
第一节 药物临床研究的基本条件	68	八、其他	96
一、药物临床研究的申报与批准	68	第三节 TDM 的临床意义	96
二、临床试验单位及研究人员应具备的条件	69	一、指导临床合理用药	96
三、药物临床试验研究中必须遵循的原则	69	二、给药个体化	97
四、药物临床试验研究的分类与要求	70	三、药物过量中毒的诊断	97
第二节 I 期临床试验	71	四、确定合理的给药间隔	97
一、I 期临床试验的目的与内容	71	五、药物遗传学监测	97
二、I 期临床试验的设计与方法	72	六、判断患者的用药依从性	98
第三节 临床随机对照试验研究	77	七、鉴定医疗事故与差错、医疗纠纷的法律依据	98
一、临床随机对照试验设计的原则	77	第四节 TDM 的临床应用	98
二、临床随机对照试验设计的常用方法	77	一、利用药动力学原理设计给药方案	98
三、试验方案主要项目及其设计要求	79	二、利用血药浓度调整给药方案	100
第四节 人体生物利用度和生物等效性研究	82	三、疾病状态下调整给药方案	102
一、生物利用度和生物等效性评价在药物临床研究中的意义	82	第五节 TDM 的常用方法	103
二、生物利用度和生物等效性研究的设计	84	第六节 TDM 的发展趋势	104
三、数据处理	86	第 7 章 小儿临床用药	106
第 6 章 治疗药物监测	88	Chapter 7 Clinical Medication in Pediatric Patients	
Chapter 6 Therapeutic Drug Monitoring		第一节 小儿的药动力学特点	106
第一节 TDM 的原理和基础	89	一、吸收	107
		二、分布	107

三、代谢	108
四、排泄	110
第二节 小儿的药效学特点	111
一、中枢神经系统	111
二、水盐代谢	111
三、遗传性疾病	111
四、内分泌及营养	112
五、免疫反应	112
六、其他	112
第三节 影响小儿用药的因素	113
一、母亲用药	113
二、用药依从性	113
三、新生儿黄疸与用药	113
第四节 小儿合理用药	114
一、小儿给药剂量的计算	114
二、给药途径及方法	116
第8章 老年人临床用药	117
Chapter 8 Clinical Medication in Geriatric Patients	
第一节 概述	117
一、老年人生理、生化功能的特点	117
二、老年人的用药特点	118
第二节 老年人的药动学特点	119
一、吸收	120
二、分布	120
三、代谢	121
四、排泄	122
第三节 老年人的药效学特点	123
一、中枢神经系统的变化对药效学的影响	123
二、心血管系统的变化对药效学的影响	124
三、内分泌系统的变化对药效学的影响	124
四、免疫系统的变化对药效学的影响	125
五、其他方面的变化对药效学的影响	125

影响	125
第四节 老年人的用药原则	125
一、严格掌握适应证	126
二、恰当选择药物及剂型	126
三、给药方案应个体化	126
四、恰当的联合用药	127
五、控制疗程并注意随访	127
六、减少和控制使用补养药	128
第9章 妊娠与哺乳期妇女的临床用药	129
Chapter 9 Clinical Medication in Pregnant and Breast-feeding Women	
第一节 妊娠期母体药动学特点	129
一、吸收	130
二、分布	130
三、代谢	130
四、排泄	130
第二节 胎盘的药动学	131
一、胎盘的转运功能	131
二、胎盘的代谢功能	132
第三节 胎儿的药动学	132
一、吸收	133
二、分布	133
三、代谢	133
四、排泄	133
第四节 不同妊娠期用药特点及合理用药原则	134
一、妊娠早期用药	134
二、妊娠中期和晚期用药	134
三、药物对胎儿危害的分类标准	135
四、妊娠期合理用药的原则	136
第五节 妊娠期常用药物	137
一、抗感染药物	137
二、心血管系统药物	138
三、镇静药和抗惊厥药	138
四、平喘药	138
五、激素药物	139
六、降糖药	139

七、镇吐药	139	一、体外筛选法	171
第六节 分娩期临床用药	139	二、体外代谢数据预测临床代谢性 相互作用	171
一、镇痛和镇静药的应用	139	第五节 不良药物相互作用的预防 原则	172
二、麻醉药的应用	140	第 12 章 肝肾疾病与临床用药	173
三、子宫收缩和子宫收缩抑制药的 应用	140	Chapter 12 Hepatic and Renal Disease and Clinical Medication	
四、防治子痫患者抽搐的药物	141	第一节 肝疾病与临床用药	173
五、分娩期用药原则	141	一、肝对药物的处置作用	173
第七节 哺乳期用药	142	二、肝疾病对药动力学的影响	174
第 10 章 遗传药理学与临床用药	144	三、肝疾病对药效学的影响	176
Chapter 10 Pharmacogenetics and Clinical Medication		四、肝疾病时的用药问题	176
第一节 遗传药理学的基本概念	145	第二节 肾疾病与临床用药	177
第二节 遗传因素对药动力学的影响	146	一、肾疾病对药动力学的影响	177
一、药物氧化代谢酶的基因 多态性	146	二、肾疾病时的用药问题	180
二、药物代谢转移酶的基因 多态性	149	第 13 章 药物流行病学	183
三、药物转运体基因多态性	153	Chapter 13 Pharmacoepidemiology	
第三节 遗传因素对药效学的影响	155	第一节 药物流行病学研究方法	184
一、药物效应酶的基因多态性	155	一、描述性研究	184
二、药物受体基因多态性	157	二、分析性研究	185
第 11 章 药物相互作用	159	三、Meta 分析在药物流行病学中的 应用	187
Chapter 11 Drug Interaction		第二节 药物流行病学研究内容	188
第一节 药动力学的相互作用	159	一、药物不良反应监测	189
一、影响吸收的药物相互作用	160	二、药物疗效研究	193
二、影响分布的药物相互作用	162	三、药物利用研究	194
三、影响代谢的药物相互作用	164	第三节 药物流行病学特殊问题与 发展前景	196
四、影响排泄的药物相互作用	166	一、药物流行病学研究的特殊性	196
第二节 药效学的相互作用	168	二、药物流行病学的发展前景	197
一、相加作用	168	第 14 章 药物不良反应与药源性疾病	199
二、协同作用	168	Chapter 14 Adverse Drug Reaction and Drug-induced Disorder	
三、拮抗作用	169	第一节 药物不良反应	199
第三节 药物在体外的相互作用	170	一、药物不良反应分类	199
一、配伍禁忌	170	二、药物不良反应发生机制	200
二、药物与容器的相互作用	170		
三、药物与赋形剂的相互作用	170		
第四节 药物相互作用的预测	170		

三、药物不良反应危害	201	工作中的应用	230
第二节 药源性疾病	204	三、我国药物经济学应用发展	
一、药源性疾病的诊断与处理	204	趋势	232
二、重要的药源性疾病	204	第 17 章 抗中枢神经退行性疾病药	234
第 15 章 药物滥用与药物依赖性	212	Chapter 17 Drugs used for Neurodegenerative	
Chapter 15 Drug Abuse and Drug Dependence		Diseases of CNS	
第一节 概述	212	第一节 抗帕金森病药	235
一、药物滥用	213	一、拟多巴胺类药	235
二、药物依赖性	213	二、中枢 M 受体阻断药	239
第二节 致依赖性药物的分类和		第二节 治疗老年性痴呆症药	240
特征	214	一、AChE 抑制药	240
一、致依赖性药物的分类	214	二、NMDA 受体的非竞争性	
二、致依赖性药物的依赖性特征	215	拮抗药	242
第三节 药物滥用的危害	217	三、M 受体激动药	242
一、对个人的危害	217	第 18 章 抗炎免疫药	243
二、对社会的危害	218	Chapter 18 Anti-inflammatory Immunity Drugs	
第四节 药物滥用的管制与防治	218	第一节 非甾体类抗炎免疫药	243
一、国际药物滥用管制	218	一、非选择性 COX 抑制剂	244
二、我国药物滥用的管制	219	二、选择性 COX-2 抑制剂	248
三、药物依赖性的治疗	220	第二节 甾体类抗炎免疫药	250
第 16 章 药物经济学基础	222	第三节 疾病调修药	255
Chapter 16 Basis of Pharmacoeconomics		一、免疫抑制药	255
第一节 药物经济学的基本知识	222	二、免疫增强剂	259
一、药物经济学的基本概念	222	第 19 章 抗高血压药	263
二、药物经济学的发展史	222	Chapter 19 Antihypertensive Drugs	
三、药物经济学的研究任务	223	第一节 概述	263
第二节 药物经济学的研究分析		第二节 常用抗高血压药物	264
方法及步骤	224	一、利尿药	264
一、药物经济学的研究方法	224	二、 β 受体阻断药	266
二、药物经济学的研究步骤	226	三、钙通道阻滞药	268
第三节 药物经济学与新药研发	227	四、血管紧张素转化酶抑制药	269
一、药物经济学与药物临床前研发		五、Ang II 受体阻断药	271
决策	227	第 20 章 抗心力衰竭药	273
二、药物经济学与药物临床试验		Chapter 20 Drugs Used in Congestive Heart	
研究	228	Failure	
第四节 药物经济学的应用	229	第一节 抗 CHF 药物分类及 CHF	
一、在临床合理用药中的应用	229	治疗策略的选择	274
二、药物经济学在医院药事管理			

一、抗 CHF 药物分类·····	274	第五节 抗菌药物的合理应用·····	311
二、CHF 治疗策略的选择·····	274	一、抗菌药物临床用药的基本	
第二节 常用抗心力衰竭药·····	275	原则·····	311
一、肾素-血管紧张素系统		二、常用抗菌药物的合理应用·····	312
抑制药·····	275	三、抗菌药物的治疗性应用·····	312
二、 β 肾上腺素受体阻断药·····	280	四、抗菌药物的预防应用·····	314
三、利尿药·····	281	五、抗菌药物的联合疗法·····	314
四、强心苷·····	283	第六节 抗菌药物 PK/PD 与给药	
五、血管扩张药·····	285	方案优化·····	321
六、非苷类正性肌力药·····	287	一、不同抗菌药物的 PK/PD 特征	
第 21 章 抗心绞痛药·····	291	分类·····	321
Chapter 21 Antianginal Drugs		二、PK/PD 与不同类抗菌药物的	
第一节 硝酸酯类·····	292	给药方案优化·····	322
第二节 β 肾上腺素受体阻断药·····	294	三、抗菌药物在孕妇中的应用·····	323
第三节 钙通道阻滞药·····	296	四、抗菌药物在哺乳期妇女中的	
第 22 章 抗菌药物·····	298	应用·····	325
Chapter 22 Antibacterial Drugs		第 23 章 抗病毒药·····	327
第一节 抗菌药物的发现、发展简史		Chapter 23 Antiviral Drugs	
与研究进展·····	298	第一节 抗病毒药概述·····	328
第二节 抗菌药物的药物代谢		一、病毒简介·····	328
动力学·····	300	二、抗病毒药的作用机制·····	328
第三节 抗菌药物的作用机制和		三、抗病毒药的分类·····	328
耐药性·····	304	四、抗病毒药耐药性·····	328
一、抗菌药物的作用机制·····	304	第二节 抗流感病毒药·····	329
二、细菌耐药性·····	305	第三节 抗疱疹病毒药·····	331
第四节 抗菌药物的不良反应·····	307	第四节 抗艾滋病病毒药·····	333
一、毒性反应·····	307	第五节 抗肝炎病毒药·····	337
二、变态反应·····	309	中文索引·····	339
三、二重感染·····	310	英文索引·····	348

Key concepts

- Clinical pharmacology comprises all aspects of the scientific study of drugs in man. Its objective is to optimize drug therapy and it is justified in so far as it is of practical use.
- Clinical pharmacology provides the scientific basis for: the general aspects of rational, safe and effective drug therapy, drug therapy of individual diseases, introduction of new medicines.
- Therapeutic success with drugs is becoming more and more dependent on the user having at least an outline technical knowledge of both pharmacodynamics and pharmacokinetics.
- New drugs are gradually introduced via clinical pharmacological studies in rising numbers of healthy and/or patient volunteers until enough information has been gained to justify a formal therapeutic use.

临床药理学(Clinical Pharmacology)是一门研究药物与人体相互作用及其规律的新兴学科,是药理学科的分支。临床药理学以基础药理学和临床医学为基础,是联系实验药理学与药物治疗学的一门桥梁学科,涉及医学和药学的研究领域。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,研究药物在人体内的代谢过程(药物代谢动力学,或药代动力学,简称药动学)以及药物对人体的效应(药物效应动力学,简称药效学),并阐明药物不良反应及药物相互作用的性质和机制。临床药理学为临床合理用药提供依据,是药物治疗学的基础;它还是新药研究的最后阶段,评价新药对人体的有效性和安全性,为药物的生产管理提供科学依据。临床药理学的发展对我国的新药研发、药品管理、医疗质量和医药研究水平的提高起着十分重要的作用。

第一节 临床药理学的发展概况

“神农尝百草”是世界上最早、最原始的临床药理研究工作。直到 20 世纪 30 年代,才由美国 Harry Gold 提出了临床药理学的概念,在最近 40 多年来发展较为迅速,逐渐形成一门独立的学科。

1954 年,美国约翰·霍普金斯(John Hopkins)大学建立了第一个临床药理室,并开始讲授临床药理学课程。随后,瑞典、日本和许多欧美国家也纷纷成立了临床药理学研究机构,开设了

临床药理学课程。1971年,美国正式成立了临床药理学会。其中1972年,在瑞典卡罗林斯卡(Karolinska)医学院附属霍定(Huddings)医院建立的临床药理室和英国皇家研究生医学院临床药理系规模较大,设备先进,在科研、教学和新药研究等方面均具有较高水平,接受并培训了许多国家的学者。20世纪60年代初期,震惊世界的沙利度胺(thalidomide)事件,使人们认识到新药评价时仅靠基础药理学研究难以保障药物的安全性和有效性,促使人们重视新药的临床药理研究,培训临床药理专业人员。世界卫生组织于1968年制定了《药物临床评价原则》,1975年又进一步提出了《人用药物评价的指导原则》,各国药品管理部门也相继将临床药理研究列入新药评价内容,从而加速了临床药理的发展。1980年在伦敦召开了第一届国际临床药理学与治疗学学术会议,标志着临床药理学的发展进入了一个新的阶段。20世纪60年代以后,临床药理学术刊物纷纷问世,至今全世界临床药理学的学术刊物已有70余种。

我国的临床药理学研究始于20世纪60年代初期,但由于种种原因,临床药理事业未得到快速发展,直到1979年才在北京举行了第一届“全国临床药理专题讨论会”。80年代以来,临床药理学得到迅速发展。目前,国内医学院校已普遍建立了临床药理组织机构,开设了临床药理学课程。1983年以来,为适应新药审评与市场药物再评价的需要,卫生部先后在全国研究力量较强、人员素质较高、设备条件较好的研究机构中建立了部属临床药理基地(现名为国家药物临床研究基地),承担各类新药的临床药理研究;另外,还在全国建立了多个临床药理培训中心。我国《药品注册管理办法》中也明确规定,药物的临床药理研究为药品注册的重要内容之一。临床药理基地的建立,汇集了药理学、临床医学、药学、化学、数学、生物统计等相关学科的专业人员加入到临床药理的研究中。经临床药理培训中心的多年培训,专业人员迅速成长,极大地促进了临床药理学的发展,目前已形成了一支具有相当规模的临床药理专业队伍,在我国的新药研究、药物评价、教学、医疗、学术交流与咨询服务中发挥着重要作用。

虽然我国的临床药理学工作取得了很大成绩,但由于起步晚,经验不足,特别是在临床药理学教育和普及方面与国外相比尚有较大差距,临床药理学的重要性尚未被广大医务工作者所认识,这需要临床药理学工作者加倍努力,才能赶超世界先进水平。

第二节 临床药理学的学科任务和研究内容

临床药理学是在人体中进行药效学和药动学研究,药效学研究主要是评价药物对人体的有效性和安全性,药动学研究主要是阐明药物的体内过程(即吸收、分布、代谢和排泄过程)与临床用药的关系。临床药理学的主要研究内容包括药物的临床评价、临床药动学、药物不良反应监测及药物相互作用等。临床药理学的学科任务除完成上述研究内容外,还包括对医学生及医护人员的教学和培训工作,并向药政管理部门、药品生产企业、临床医师等提供技术咨询服务。

一、新药的临床研究与评价

我国的新药系指未曾在中国上市销售的药物。新药的临床研究与评价亦即新药的临床药理研究,包括临床试验和生物等效性评价。我国《药品注册管理办法》规定,新药和改变给药途径的药物应进行临床试验,已上市药物改变剂型和已有国家标准的药品注册需进行生物等效性试验。新药临床药理研究是新药研究的最后阶段,是新药申请生产时必须呈报的项目之一。

1. 临床试验 药物的临床试验(clinical trial)分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期,申请新药注册应进行Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验,有些情况下可仅进行Ⅱ期和Ⅲ期或者仅进行Ⅲ期临床试验。

Ⅰ期(phase Ⅰ)临床试验: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动学,为制定给药方案提供依据。受试者通常为健康志愿者。

Ⅱ期(phase Ⅱ)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方案的确定提供依据。受试者为临床患者。

Ⅲ期(phase Ⅲ)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的审查提供充分的依据。受试者为临床患者。

Ⅳ期(phase Ⅳ)临床试验:新药上市后由申请人进行的应用研究阶段。其目的是考察在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受益与风险关系,以及改进给药剂量等。

2. 生物等效性试验 生物等效性试验(bioequivalence testing)是用生物利用度研究的方法,以药动学参数为指标,比较同一种药物的相同或不同剂型的制剂,其活性成分的吸收程度和速度有无统计学差异的人体试验。参比药品必须选择疗效确切、安全性好的已上市药品,亦即市场上的主导产品,所评价的被试药品才能获得可靠的结果。由于该方法并非直接观察药物的疗效和安全性,因此主要用于血药浓度与疗效、毒性具有相关性的药物。由于生物等效性试验可节省人力、经费和时间,在药物临床评价中的应用也越来越多。

必须指出,药物临床试验和生物等效性试验都是在人体进行的,必须遵守我国《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)规定,必须获得国家食品药品监督管理局(SFDA)的药物临床研究批文,试验药物须经有关部门检验合格后方可用于临床研究,临床研究方案必须经伦理委员会批准后方可执行。

二、市场药物的再评价

市场药物再评价是从临床药理学、药物流行病学、药物经济学等方面对已批准上市的药物在人群中的不良反应、疗效、用药方案、稳定性及费用等方面是否符合安全、有效、经济的合理用药原则做出科学评价,为药品管理、研制及使用部门做出决策提供科学依据,指导临床合理用药。

市场药物的再评价主要包括以下两种情况。一是根据上市药物临床已发现的问题进行评价,如药物疗效欠佳或毒性较大等,设计临床研究方案进行临床对比研究;二是进行流行病学调查研究,对再评价药物的安全性或有效性进行评价,通常包括前瞻性对比与回顾性对比研究。如对布桂嗪评价后,证实其确有药物依赖性,应加强管理;四环素再评价证实其临床耐药菌株达90%以上,已不适合作为抗细菌感染的一线药物。从1986年开始,卫生部组织对已上市的8500多种药物、近3万种中成药进行了全面的整顿和再评价工作,淘汰了约1000个不合理的组方,主要是疗效不确切或不良反应多的药物。市场药物的再评价为国家药品管理部门对药物进行分类管理提供了依据,如遴选国家基本药物、处方药及非处方药物等。

药物再评价工作是临床药理基地的一项经常性工作。临床药理基地负责组织实施主管部门下达的再评价任务,对药物的安全性和有效性进行细致的评价性研究,并通过对市场上新、老药

物或同类新药间的经常性对比研究,发现不同药物的差别和各自优缺点,指导临床合理用药。

三、临床药动学研究

临床药物代谢动力学(Clinical Pharmacokinetics,简称临床药动学)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,并用数学语言加以表达。临床药动学是将药动学原理用于治疗疾病的一门新兴学科,根据药物的体内过程随时间而改变的量变规律以及影响药物体内过程的诸多因素,制定合理用药方案,达到安全、有效的治疗效果。研究临床药动学对指导新药设计、优化给药方案、改进药物剂型等方面均有重要意义。

1. 制定合理用药方案

(1) 制定新药给药方案 临床药动学研究是新药 I 期临床试验的主要内容,根据所获得的药动学参数,如血药峰浓度(C_{max})、达峰时间(t_{max})、消除半衰期($t_{1/2}$)、清除率(CL)等,为 II 期临床试验制定给药方案提供依据。

(2) 优化市场药物用药方案 国内外上市药物已达数千种,但 20 世纪 60 年代以前上市的药物,由于受历史条件的限制其用药方案主要来自医生的经验。一些药理作用较缓和的药物,其临床用药方案大都以医院作息时间为依据,如每日 3 次(tid)即早、午、晚给药。临床药动学研究为药物合理应用提供了依据。例如,在 20 世纪 70 年代之前,磺胺嘧啶(SD)和其他短效磺胺药的给药方案均为每日用药 3~4 次,每次 0.5 g;后经研究证明,SD 的消除半衰期为 11~12 h,其用药方案遂改为每日 2 次(每 12 h 1 次)。

2. 治疗药物监测 治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是采用灵敏的分析方法研究生物体液中药物浓度与疗效、毒性的关系,从而调整临床用药方案,使给药剂量个体化,做到合理用药。TDM 主要用于治疗指数小、药物反应个体差异大者,如强心苷类、抗心律失常药、抗癌药等;长期应用的一些药物,如氯丙嗪、氨基糖苷类抗生素;有肝、肾功能异常者;人群中一些药物代谢异常者,如异烟肼;联合用药发生药动学相互作用时,如合用酶诱导剂或酶抑制剂等;有竞争血浆蛋白结合部位或竞争肾清除率而影响血药浓度者,均宜进行治疗药物监测,以便及时调整给药方案,指导临床合理用药。TDM 是三级甲等医院必须具备的医疗条件。

3. 遗传药理学 遗传药理学(pharmacogenetics)是研究 DNA 序列个体变异引起的药物反应异常,包括临床药动学和药效学两个方面。药物反应有明显的个体差异,许多生理因素和病理因素均可影响机体对药物的反应,而遗传因素是药物反应的决定性因素,遗传变异是药物个体差异的根本原因。药物基因组学(pharmacogenomics)是在人类基因组计划获得进展的基础上提出来的,它是在细胞、组织、个体和群体水平研究与疾病易感性和药物反应相关的基因的表达差异。遗传药理学研究可能影响药物反应或代谢的候选基因的序列变异,而药物基因组学则强调所有基因,亦即整个基因组在药物反应和代谢中的作用。

药物代谢酶基因多态性是遗传药理学研究的主体,研究引起变异的特异性核苷酸突变和由该突变产生的异常药物代谢酶等,如氧化多态性、S-甲基化多态性和乙酰化多态性等。根据细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)活性的高低将人群分为快代谢者(extensive metabolizers, EMs)和慢代谢者(poor metabolizers, PMs)等。药物代谢酶基因多态性研究推进临床用药的个体化。近年来发现,奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑等质子泵抑制剂在 CYP2C19 不同基因型个体的药动学参数上存在较大的个体差异,如消除半衰期($t_{1/2}$)、药物浓度-时间曲线下面积

(AUC)可相差数倍之多,提示应根据人体的遗传特征制定个体化的用药方案,才能做到合理用药。

4. 时间药动学 时间药动学(chronopharmacokinetics)是研究药动学的节律变化与机体生物节律的关系。已证明药物的体内过程可随着人体生理生化功能的节律性改变而发生变化,如人的吸收功能、血容量、组织供血量、肝及肾功能均呈昼夜节律性改变,使药物在体内的吸收、分布、转化和排泄过程出现昼夜节律性改变,因而使药动学过程及其参数出现相应变化。如肾上腺皮质激素如皮质醇的血清水平有昼夜节律性的变化,早上6:00—8:00在内源性皮质醇分泌高峰时给予糖皮质激素治疗,可减轻其对垂体-肾上腺皮质轴的负反馈,从而减少糖皮质激素的不良反应。研究发现,氨茶碱、阿米替林、去甲替林、氟哌啶醇等药物的吸收过程,地西洋等的血浆蛋白结合率,环己巴比妥等的肝代谢,庆大霉素、甲氨蝶呤等的肾排泄,都存在昼夜节律性变化。药动学随时间的变化会使药物疗效、毒性等亦产生相应的节律性变化,药物作用的时效性(chronergy)是综合反映药物治疗作用与毒性反应的节律性变化,是时间治疗学(chronotherapeutics)的基础。时间药动学的研究为临床合理用药提供了一个新标准、新途径。

5. 新药开发

(1) 提高生物利用度 提高药物的生物利用度是新药开发的重要途径。通过药动学研究,了解药物吸收、分布、代谢、排泄过程,发现药物疗效差、毒性多的原因,进而针对原因对原药进行改进,促进新药开发。如氨苄西林口服生物利用度低(30%~50%),但在苯环上加上羟基的阿莫西林生物利用度可达90%;头孢呋辛、头孢他美和头孢泊肟等头孢菌素类药物口服不易吸收,临床仅能注射给药,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。

(2) 提高疗效或降低不良反应 改变药物体内代谢环节,提高药物疗效或降低不良反应是开发新药的另一途径。如第二代抗组胺药特非那丁经肝代谢后的活性代谢物非索非那定(fexofenadine)药效比原药强,且心脏毒性明显降低,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,但体内试验却疗效不佳。经动物体内药动学研究发现,亚胺培南在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有一定毒性。如联合应用脱氢肽酶抑制剂西司他丁(1:1),就可以提高疗效、减低毒性。

(3) 研制新剂型 根据药动学原理和临床治疗需要,设计制剂中药物的释出速度,研制开发新剂型。速释制剂(如分散片、咀嚼片、混悬剂等)可迅速释出药物,通过胃肠道吸收而发挥作用,这些制剂通常可在服药后20~30 min内达峰浓度,起效快,如解热镇痛药的速释制剂等。缓(控)释制剂主要用于治疗慢性疾病,因可减少用药次数,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,因此深受医生和患者欢迎,如硝苯地平、氨茶碱、沙丁胺醇等的缓(控)释制剂。不同释药特点制剂的研制都是以药动学参数和生物利用度为依据的。

四、药物不良反应监测与药物警戒

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指合格药品在正常用法用量下出现的不符合用药目的并给患者带来不适或痛苦的有害反应。药物不良反应所造成的药源性疾病是一个严重的社会问题。药物不良反应监测是药品再评价工作的一部分,是保障临床安全用药的重要措施。各国医药管理部门都非常重视药物不良反应监测,如在英国实施黄卡系统,全国医务人员或其他

有关人员发现药物不良反应时立即填写黄卡向英国医药安全委员会报告。委员会根据黄卡系统所获资料,进行分析处理,及时发现药物的不良反应,并以此作为淘汰药物的依据。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的国际药物监察合作中心建立了药物不良反应监测的国际网络,定期通报药物安全信息。我国于1989年成立卫生部药物不良反应监测中心,并于1997年正式加入国际药物监察合作中心,承担起药物安全性监察的国际义务。

药物不良反应监测的目的是为了加强上市药品的安全性监管,确保人体用药安全有效。我国食品药品监督管理局为了加强药物不良反应监管工作,制定了《药品不良反应监测管理办法》(试行);建立了各级药物不良反应监测专业机构并明确了其职责;规定了药品生产和经营企业、医疗机构是实施药物不良反应监测报告的主体;拟定了奖励和处罚办法。这些措施对我国药物不良反应监测工作发挥了积极的推动作用。

药物不良反应监测具有长期性和复杂性,正确评价一个药物的不良反应往往需要长期的调查研究。药物对动物的安全性试验结果往往与人体存在明显差异,相关率低(5%~25%),临床试验由于所用病例数量的局限性,也难以发现罕见的不良反应。因此,一些较罕见但又严重的药物不良反应往往在上市后才能证实,如多年前临床上用于治疗牛皮癣的乙双吗啉,其疗效较好,但通过药物不良反应监测发现它可诱发白血病,几年内就先后报道了100多例,因此,2003年药品监督管理部门宣布停止使用乙双吗啉;普拉洛尔在临床应用4年后才发现引起眼、耳、皮肤、黏膜综合征;非那西丁引起的严重毒性反应——急性肾乳头坏死是在其临床应用十几年后才被发现。因此,监测药物疗效并及时向药品监督管理部门报告药物不良反应是所有医疗工作者的职责。

药物警戒(pharmacovigilance)是与发现、评价、理解和预防药物不良反应或其他任何可能与药物有关问题的科学研究与活动。可以将药物警戒理解为监视、守卫,随时准备应对可能来自药物的危害。药物警戒不仅涉及药物的不良反应,还涉及与药物有关的其他问题,亦即所有与药物安全性相关的环节和因素都被纳入药物警戒的范畴,如不合格药物、药物治疗错误、药物无效、药物中毒、药物滥用和误用、用于未经批准的适应证、药物相互作用、药物生产和经营的合理性等。显然,药物警戒的范围较药物不良反应监测更为广泛,通过监测药物的安全性,综合评价药物的收益与风险,提高临床合理用药水平。

五、药物相互作用研究

药物相互作用(drug interaction)是指同时或前后序贯使用两种或两种以上的药物时,所引起的药物作用和效应的变化。药物相互作用可以是药物作用效果的增强或减弱,作用时间的延长或缩短,从而产生有益的治疗作用,或导致有害的不良反应。但一般所说的药物相互作用乃是指药物合用后所产生的不良反应。药物相互作用包括药动学和药效学两个方面。药动学的相互作用是一种药物改变了另一种药物的吸收、分布、代谢和排泄;药效学的相互作用是一种药物增强或减弱另一种药物的药理效应,而不影响其药动学。

六、教学与培训

临床药理学教学和培训是临床药理研究单位的重要任务和职能。我国的临床药理学起步较晚,发展不平衡,队伍还不够壮大,临床药理学专业人才的培养体系、人才的数量与目前我国社会