



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·预防·护理·检验·口腔·药学·法医等专业用)

临床药理学

主编 王怀良



高等教育出版社

Higher Education Press



中华人民共和国教育部——《全国高等学校教材》

教育部高等学校医学类专业教学指导委员会

教育部高等学校医学类专业教学指导委员会——《全国高等学校医学类专业教学指导委员会》

临床药理学

第二版



人民卫生出版社



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·预防·护理·检验·口腔·药学·法医等专业用)

临床药理学

主 编 王怀良

副主编 杨世杰

编 者 (按姓氏笔画排列)

王永利 (河北医科大学)	王怀良 (中国医科大学)
冯婉玉 (中国医科大学)	刘克辛 (大连医科大学)
刘艳霞 (天津医科大学)	苏定冯 (第二军医大学)
杜智敏 (哈尔滨医科大学)	李 涛 (齐齐哈尔医学院)
李学军 (北京大学)	李晓辉 (第三军医大学)
李海涛 (南京中医药大学)	杨世杰 (吉林大学)
张才丽 (天津医科大学)	张志清 (河北医科大学)
张明升 (山西医科大学)	张岫美 (山东大学医学院)
张德昌 (中国协和医科大学)	陈 立 (吉林大学)
胡长平 (中南大学)	姚明辉 (复旦大学)
姚继红 (大连医科大学)	袁秉祥 (西安交通大学)
聂 红 (暨南大学)	夏培元 (第三军医大学)
菅凌燕 (中国医科大学)	彭 亮 (中国医科大学)



高等教育出版社

Higher Education Press

内容简介

本教材是普通高等教育“十一五”国家级规划教材。全书约 65 万字,分为总论和各论两大部分。总论主要介绍临床药理学基本知识、基本理论。各论按系统介绍主要疾病的药物治疗学,每章包括疾病研究进展简介、相关治疗药物分类、常用的防治药物以及该章所列疾病的临床合理用药等内容。本教材侧重于指导临床合理用药,避免与基础药理学内容重复。

本教材适合临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学、法医等专业本科生、研究生使用,能够满足全国各医药院校对教学时数和教学内容方面的要求。同时也可作为临床医师、药师日常工作的参考书和继续教育教材。

图书在版编目 (CIP) 数据

临床药理学 / 王怀良主编. —北京:高等教育出版社,

2009. 11

供临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学、法医等专业用

ISBN 978 - 7 - 04 - 027900 - 9

I. 临… II. 王… III. 临床医学:药理学 - 高等学校 - 教材 IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 130672 号

策划编辑	席 雁	责任编辑	孙葵葵	封面设计	张 楠	责任绘图	尹 莉
版式设计	张 岚	责任校对	王 超	责任印制	韩 刚		

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010 - 58581118
社 址	北京市西城区德外大街 4 号	咨询电话	400 - 810 - 0598
邮政编码	100120	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010 - 58581000		http://www.hep.com.cn
经 销	蓝色畅想图书发行有限公司	网上订购	http://www.landaco.com
印 刷	高等教育出版社印刷厂		http://www.landaco.com.cn
		畅想教育	http://www.widedu.com
开 本	889 × 1194 1/16	版 次	2009 年 11 月第 1 版
印 张	24.5	印 次	2009 年 11 月第 1 次印刷
字 数	760 000	定 价	47.00 元

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 27900 - 00

前言

PREFACE

为加强教材建设,确保高质量教材进课堂,教育部制订了普通高等教育“十一五”国家级教材规划,对医学教材建设提出了更新的要求。经高等教育出版社在全国医药院校范围内进行遴选,这本《临床药理学》入选为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

社会的发展和现代科学技术的进步为医学和药学提供了广阔的发展空间。医学与药学的迅速发展,也对临床医师和药师实施合理的药物治疗提出了更高的要求。世界卫生组织(WHO)于1985年提出合理用药(rational drug therapy)的概念,即“Rational use of drugs requires that patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community”。该描述可以概括为临床用药须符合安全、有效、经济、规范的基本原则。但目前不合理用药已成为世界范围普遍存在的问题。据报道,在发达国家不合理用药比率可达45%,在发展中国家这个比率可超过60%,甚至更高。因此,合理用药是一亟待解决的问题。

作为医学与药学之间的桥梁,临床药理学正是适应医学、药学需要而发展起来的,是近年来发展迅速的学科。该学科的发展对促进临床合理用药、提高药物治疗水平、促进新药研究与开发、提高药品管理水平具有重要作用。临床药理学的教学目标是为学生构建临床药理学和药物治疗学的基本知识结构,从而为临床合理用药、提高药物治疗水平奠定基础。本教材正是围绕上述教学目标而编写的。

本教材立足于我国临床药理学教学的实际情况,结合国内外相关领域的进展,注重教材的思想性、科学性、先进性、启发性和适用性,体现基本理论、基本知识和基本技能,以适应高等医药院校教学需要。

本教材在内容上,系统而简明地介绍临床药理学的基本理论和应用问题,内容新颖,反映了现代临床药理学的发展。总论部分包括临床合理用药和新药临床研究的基本问题,介绍了临床药理学的研究内容、学科任务、临床药代动力学与治疗药物监测、肝肾功能障碍患者的合理用药、遗传药理学、药物不良反应与药源性疾病、药物滥用与药物依赖性、药物相互作用,以及老年、儿童和妇产科临床用药,药物经济学与药品分类管理,新药临床研究等。各论按疾病系统介绍临床药理学和药物治疗学的主要内容。

本教材适合高等学校临床医学、药学专业本科生使用,也可作为参考书供医学、药学、法医等专业人员和研究生使用,本教材内容上涵盖了执业医师和执业药师资格准入标准,因此也可作为继续教育用书。

中国医科大学和高等教育出版社的领导对本教材的编写给予了大力支持。参加本教材编写的各位教授精诚合作、严肃认真、一丝不苟。中国医科大学临床药理教研室的同事和博士生们在全书编写中做了许多具体工作,在此一并致谢。限于我们的学识和水平,难免存在不足之处,恳请各位同道、学生、临床药师和其他读者批评指正。

王怀良 杨世杰

2009年5月

第一章 绪论..... 1

第一节 临床药理学的发展概况 1

第二节 临床药理学的内容与学科任务 2

一、临床药理学的内容 2

二、临床药理学的学科任务 2

第三节 药物治疗学 4

一、药物治疗学的内容 4

二、药物治疗原则 4

三、药物治疗的法律依据 5

第四节 临床药理学与药物治疗学的学习方法 5

第二章 临床药物代谢动力学..... 7

第一节 药物体内过程及其影响因素 7

一、吸收 7

二、分布 9

三、代谢 10

四、排泄 11

第二节 药动学基本原理及其参数的计算 12

一、药动学基本原理 12

二、药动学参数及其基本计算方法 14

第三节 药动学的临床应用 16

一、给药方案设计 16

二、群体药动学 18

第四节 疾病对药动学的影响 19

一、肝疾患对药动学的影响 19

二、肾疾病对药动学的影响 19

三、充血性心力衰竭对药动学的影响 20

第三章 临床药效动力学..... 21

第一节 药理作用与临床疗效 21

第二节 药物作用机制 22

一、受体学说与临床用药 23

二、影响内源性活性物质 24

三、影响转运过程 25

四、影响酶活性 25

五、其他 26

第三节 影响药物作用的因素 26

一、机体方面的因素 26

二、药物方面的因素 28

三、其他因素 30

第四章 治疗药物监测..... 31

第一节 治疗药物监测的原理和基础 31

一、血药浓度对药效发挥的重要性 31

二、血药浓度与药效的相关模式 32

三、影响血药浓度的因素 33

第二节 治疗药物监测的指征 33

一、治疗指数低、毒性大、安全范围较窄的药物 33

二、体内消除按非线性药动学进行的药物 33

三、患有肝、肾、心脏等疾病 33

四、治疗作用与毒性反应难以区分 33

五、合并用药 33

六、需要长期用药的患者 34

七、血药浓度个体差异大,具有遗传差异的药物 34

八、其他 34

第三节 治疗药物监测的临床意义 34

一、指导临床合理用药 34

二、给药个体化 35

三、药物过量中毒的诊断 35

四、确定合理的给药间隔时间 35

五、药物遗传学监测 35

六、判断患者的用药依从性 36

七、医疗差错、医疗纠纷的法律依据 36

第四节 治疗药物监测的临床应用 36

一、利用药代动力学原理设计给药方案 36

二、利用血药浓度调整给药方案 36

三、疾病状态下调整给药方案 38

第五节 治疗药物监测常用方法 39

第五章 遗传药理学与药物基因组学..... 40

第一节 概述 40

目 录

一、遗传药理学和药物基因组学基本概念	40	三、不良药物相互作用的预防	72
二、遗传因素与药物反应	41	第二节 药物相互作用的机制	72
三、遗传药理学的发展与应用	41	一、药代动力学方面的相互作用	73
第二节 基因多态性	41	二、药效学方面的相互作用	76
一、药物代谢酶的基因多态性	42	三、药物体外相互作用	77
二、药物转运体的基因多态性	44	第九章 儿童与老年人临床用药	79
三、药物受体的基因多态性	45	第一节 新生儿与婴幼儿临床用药	79
四、其他因素的遗传变异	46	一、新生儿与婴幼儿药物动力学特点	79
第三节 遗传药理学与临床用药	47	二、新生儿与婴幼儿药效动力学特点	80
一、心血管疾病的遗传药理学	47	三、新生儿与婴幼儿用药原则与注意事项	81
二、抗精神失常药物的遗传药理学	48	第二节 儿童临床用药	82
三、肿瘤化疗的遗传药理学	49	一、儿童药物动力学特点	82
第六章 药物不良反应与药源性疾病	51	二、儿童药效动力学特点	83
第一节 药物的不良反应	51	三、儿童临床用药原则与注意事项	83
一、药物不良反应的类型	51	第三节 老年人临床用药	85
二、药物不良反应的发生机制	53	一、老年人药物动力学特点	85
三、药物不良反应的监测	53	二、老年人药效动力学特点	86
四、药物不良反应信息资源	55	三、老年人临床用药原则与注意事项	87
第二节 药源性疾病	55	第十章 妇产科临床用药	89
一、常见的药源性疾病	55	第一节 口服避孕药	89
二、药物不良反应和药源性疾病的诊断和 处理	57	一、口服避孕药的作用与应用	89
第三节 关于中药的不良反应问题	59	二、口服避孕药不良反应与药物相互 作用问题	91
一、中药引起的不良反应	59	第二节 激素替代治疗	91
二、中药不良反应产生的原因	59	一、激素替代治疗的概述	91
三、常用中药不良反应临床表现	59	二、激素替代治疗的用药原则与治疗方案	92
四、中药不良反应的防治	60	第三节 女性不孕症用药	92
第七章 药物滥用与药物依赖性	61	一、诱导排卵	92
第一节 药物滥用	61	二、黄体期缺陷的治疗	93
一、药物滥用概念	61	三、其他药物治疗	94
二、药物滥用的危害	62	第四节 妊娠期用药	94
第二节 药物依赖性	62	一、妊娠期药物动力学变化	94
一、药物依赖性定义与分类	62	二、药物的致畸作用	95
二、常见的依赖性药物	63	三、药物对胎儿危险度的分类	96
三、药物依赖性的治疗	65	四、常见的妊娠期临床用药问题	97
第三节 药物滥用的管制	66	第五节 终止妊娠药及治疗早产药物	98
一、国际药物滥用的管制	67	一、终止妊娠药物	98
二、我国药物滥用的管制	67	二、治疗早产药物	99
第八章 药物相互作用	69	第六节 哺乳期用药	99
第一节 药物相互作用概述	69	第十一章 药物经济学与药品分类管理	101
一、药物相互作用的类型	69	第一节 药物经济学	101
二、药物相互作用引起的严重不良反应	70	一、药物经济学的起源及定义	101

二、药物经济学的研究对象及研究内容	102
三、与药物经济学相关的概念	102
四、药物经济学的研究方法	103
五、药物经济学研究在医疗体系中的应用	104
第二节 药品分类管理	105
一、药品分类管理制度简介	105
二、处方药和非处方药	106
三、实行药品分类管理的意义	107
第十二章 新药研究与药品临床试验	108
第一节 新药发现途径与临床前研究	108
一、新药发现途径	108
二、新药临床前研究	109
第二节 新药临床试验分期	110
第三节 药物临床试验质量管理规范	111
一、临床试验前的准备与必要条件	111
二、受试者的权益保障	111
三、试验方案	112
四、研究者职责	113
五、申办者职责	113
六、监察员职责	114
七、记录与报告	114
八、数据管理与统计分析	115
九、试验用药品管理	115
十、质量保证	115
十一、多中心试验	115
第四节 新药临床试验原则	116
一、临床试验基本原则	116
二、新药临床试验设计原则	116
第五节 新药临床试验有关规定	118
一、I 期临床试验	118
二、II 期临床试验	119
三、III 期临床试验	119
四、IV 期临床试验	119
五、生物利用度和生物等效性试验	119
第六节 新药申报与注册	120
一、新药药理学评价	120
二、新药药效学评价	120
三、新药上市后再评价	121
四、新药申报与注册	121
附录 1 健康志愿者药代动力学研究	121
附录 2 赫尔辛基宣言《人体医学研究的伦理准则》	122

第十三章 神经系统疾病临床用药 125

第一节 帕金森病的临床用药	125
一、概述	125
二、药物治疗原则	126
三、临床常用药物	126
第二节 癫痫的临床用药	129
一、概述	129
二、药物治疗原则	129
三、临床常用药物	130
第三节 阿尔茨海默病的临床用药	134
一、概述	134
二、药物治疗原则	136
三、临床常用药物	136
第四节 常见疼痛的临床用药	139
一、疼痛概述	139
二、药物治疗原则	140
三、临床常用药物	141
第五节 偏头痛的临床用药	145
一、偏头痛概述	145
二、药物治疗原则	146
三、临床常用药物	146

第十四章 精神疾病临床用药 150

第一节 精神分裂症的临床用药	150
一、精神分裂症简介	150
二、药物治疗原则	150
三、临床常用的抗精神分裂症药	152
第二节 睡眠障碍的临床用药	155
一、概述	155
二、药物治疗原则	155
三、常用催眠药物	155
第三节 心境障碍与神经症临床用药	159
一、常用抗抑郁症药	159
二、常用抗焦虑症药	164

第十五章 心脑血管疾病临床用药 168

第一节 急性脑血管疾病的临床用药	168
一、概述	168
二、短暂性脑缺血发作的药物治疗	168
三、脑血栓形成和脑栓塞急性期的药物治疗	169
四、防治缺血性脑水肿药	171
五、出血性脑血管病急性期的治疗药物	171
六、脑保护药	172

第二节 充血性心力衰竭的临床用药	172	三、第三代纤维蛋白溶解药	230
一、概述	173	第六节 蛇毒酶类与蚓激酶	231
二、药物治疗原则	174	一、蛇毒酶类	231
三、常用治疗药物	175	二、蚓激酶	231
第三节 高血压的临床用药	181	第七节 血容量扩充药	231
一、概述	182	一、扩容高分子化合物	232
二、药物治疗原则	182	二、血红蛋白代用品	232
三、抗高血压药物分类	184	第十七章 内分泌系统疾病临床用药	234
四、常用治疗药物	184	第一节 糖尿病的临床用药	234
第四节 缺血性心脏病的临床用药	191	一、糖尿病概述	234
一、概述	192	二、糖尿病药物治疗原则	235
二、药物治疗原则	193	三、常用治疗药物	237
三、常用药物	194	第二节 甲状腺疾病的临床用药	244
四、其他药物	199	一、概述	244
五、抗心绞痛药物的联合应用	200	二、甲状腺功能亢进症药物治疗原则	244
第五节 心律失常的临床用药	201	三、甲状腺功能亢进症常用药物	245
一、概述	202	四、甲状腺功能减退症药物治疗	246
二、药物治疗原则	202	第十八章 呼吸系统疾病临床用药	248
三、常用治疗药物	203	第一节 支气管哮喘临床用药	248
第六节 动脉粥样硬化的临床用药	209	一、支气管扩张药	248
一、概述	209	二、抗炎性平喘药	250
二、常用治疗药物	210	第二节 慢性阻塞性肺疾病临床用药	252
第七节 休克的临床用药	214	一、镇咳药	252
一、概述	214	二、祛痰药	253
二、药物治疗原则	215	第十九章 消化系统疾病临床用药	255
三、临床常用药物	216	第一节 消化性溃疡临床用药	255
第十六章 血栓性疾病临床用药	221	一、抗酸药	256
第一节 概述	221	二、抑制胃酸分泌药	256
第二节 血栓性疾病药物治疗原则	221	三、增强胃黏膜屏障作用药	259
第三节 抗凝血药	222	四、抗幽门螺杆菌药	260
一、肝素类	222	第二节 非病毒性肝病临床用药	261
二、口服抗凝药	224	一、酒精性肝炎的药物治疗	261
三、抗凝血酶类	224	二、自身免疫性肝炎的药物治疗	261
第四节 抗血小板药	225	三、肝硬化的药物治疗	262
一、影响花生四烯酸代谢的药物	226	第三节 炎症性肠病临床用药	263
二、TXA ₂ 受体阻断药和TXA ₂ 合成酶抑制药	227	一、溃疡性结肠炎的药物治疗	263
三、前列腺素类	227	二、Crohn病的药物治疗	263
四、环核苷酸磷酸二酯酶抑制药	228	第二十章 恶性肿瘤临床用药	265
五、作用于血小板膜受体的药物	229	第一节 肿瘤化学治疗概述	265
第五节 纤维蛋白溶解药	229	一、恶性肿瘤的致病因素	265
一、第一代纤维蛋白溶解药	229	二、恶性肿瘤的发病机制	265
二、第二代纤维蛋白溶解药	230		

三、恶性肿瘤的分类	266	二、治疗病毒性肝炎的抗病毒药物	311
四、抗肿瘤药物的发展和分类	266	三、治疗疱疹病毒和巨细胞病毒感染的抗 病毒药	312
第二节 恶性肿瘤的药物治疗原则	267	四、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)药物	313
第三节 常用抗肿瘤药物	268	第二十三章 免疫性疾病变态反应和器官 移植临床用药	320
一、烷化剂	268	第一节 免疫调节药	320
二、抗代谢药	270	一、免疫抑制药	320
三、抗肿瘤抗生素	272	二、免疫增强药	322
四、抗肿瘤植物药	274	第二节 变态反应临床用药	323
五、激素类	276	一、变态反应概述	323
六、铂类配合物及其他作用于 DNA 的 药物	277	二、药物治疗原则	324
七、生物反应调节剂	278	三、常用治疗药物	324
附录 常用联合化疗方案	280	第三节 风湿性疾病与类风湿关节炎临床 用药	327
第二十一章 抗菌药物临床应用	282	一、风湿性疾病临床用药	327
第一节 概述	282	二、类风湿关节炎临床用药	329
第二节 抗菌药物临床应用基本原则	283	第四节 系统性红斑狼疮临床用药	331
一、抗菌药物治疗性应用的基本原则	283	一、系统性红斑狼疮概述	331
二、抗菌药物预防性应用的基本原则	283	二、药物治疗原则	332
三、肾功能减退患者抗菌药物的应用	284	三、常用治疗药物	332
四、肝功能减退患者抗菌药物的应用	284	第五节 器官移植临床用药	334
五、特殊群体抗菌药物的应用	284	一、器官移植概述	334
第三节 常用抗菌药物临床应用	285	二、药物治疗原则	334
一、 β -内酰胺类抗生素	285	三、临床常用药物	335
二、氨基糖苷类抗生素	291	第二十四章 泌尿系统疾病临床用药	337
三、大环内酯类抗生素	293	第一节 泌尿系统疾病概述	337
四、四环素类抗生素	294	第二节 泌尿道感染治疗用药	337
五、氯霉素类	295	一、治疗常见细菌性尿路感染的抗菌药物	338
六、林可霉素类抗生素	296	二、抗泌尿系统结核药	341
七、糖肽类抗生素	296	三、抗尿路衣(支)原体感染药	341
八、喹诺酮类	297	四、其他抗尿路感染药	341
九、磺胺类	299	第三节 尿道解痉剂、尿道止痛剂和膀胱 保护剂	341
十、噁唑酮类	300	一、尿道解痉剂	341
十一、抗真菌药	300	二、尿道止痛剂	342
附录 临床致病菌对抗菌药物的耐药现状、 监测及其意义	305	三、膀胱保护剂	342
第二十二章 抗病毒药物临床应用	308	第四节 前列腺增生和勃起功能障碍的 临床用药	343
第一节 概述	308	一、治疗前列腺增生临床用药	343
一、病毒感染和抗病毒药物的一般状况	308	二、勃起功能障碍的治疗药物	345
二、抗病毒药物的主要作用靶点及其作用 机制	308	第五节 其他泌尿系统疾病治疗药物	346
第二节 抗病毒药物及其临床应用	310		
一、治疗呼吸系统病毒感染的抗病毒药	310		

目 录

一、尿崩症临床用药	346
二、尿路结石的治疗药物	347

第二十五章 糖皮质激素类药物临床应用.....	349
--------------------------------	------------

第一节 糖皮质激素临床应用原则	349
第二节 常用糖皮质激素类药物	350

附录 国家基本药物目录(基层医疗卫生机构配备使用部分)2009版	355
---	------------

主要参考文献.....	370
--------------------	------------

中文索引.....	371
------------------	------------

英文索引.....	376
------------------	------------

第一章 绪 论

重点内容提要

临床药理学是以人体为对象,研究药物与机体相互作用规律的学科。临床药理学与基础药理学的区别在于其研究对象是人,而不是实验动物。临床药理学的基础是基础药理学和临床医学,其研究范围涉及临床用药科学研究的各个领域,包括临床药效学、临床药动学、新药临床试验、临床疗效评价、不良反应监测、药物相互作用以及病原体对药物的耐药性等方面。

药物治疗是临床治疗的重要组成部分,临床药理学为药物治疗学提供理论基础。从新药研究的角度看,临床药理学是新药研究的最后阶段,对新药的临床疗效、体内过程及安全性等作出评价,为制订给药方案、药物生产、管理以及指导临床合理用药提供科学依据。

临床药理学(Clinical Pharmacology)研究药物与人体相互作用规律,是为临床合理用药奠定基础的学科。它与基础医学、临床医学和药学联系密切,具有与多学科交叉的特点。其范围涉及临床用药的各个领域,包括临床药效学、临床药动学、药物代谢、新药临床药理研究与评价、药物不良反应、药物相互

作用、药物遗传学与基因组学、药物经济学、药理学研究伦理学、药物信息学、治疗药物监测等诸多方面。临床药理学的主要任务包括:指导临床合理用药、提高药物治疗水平;通过临床药理学研究,对新药的有效性 > 与安全性作出科学评价;进行治疗药物监测,为制订和调整药物治疗方案提供依据。

第一节 临床药理学的发展概况

临床药理学的概念最早于 20 世纪 30 年代由美国 Cornell 大学 Harry Gold 提出。他指出医学界需要一个研究群体,该群体成员不仅要接受实验药理学的理论与实践训练,而且还应具备临床医学知识。20 世纪 60 年代以后,现代科学技术进步推动医药工业的发展,提高了新药研制水平,加快了新药开发速度。新药的大量涌现,亟须对其有效性和安全性进行科学的评价。药品管理部门以及医学和药学实践均提出了对药物安全性、有效性进行评价,及合理制订给药方案等多方面的迫切需要。

20 世纪 60 年代,先后发生了欧洲的沙利度胺灾难(thalidomide disaster)和日本的亚急性脊髓病变、视神经及末梢神经病变的综合征(subacute-myelo-optico-neuropathy, SMON)。这两起事件使人

们认识到,新药评价仅靠基础药理学研究不能保障药物临床应用的安全与有效。许多国家药政管理部门和新药研制单位开始重视临床药理学研究,培训临床药理学专业人员,加强对药品安全性的研究和监督,从而加速了临床药理学的发展。1968 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制订了《药物临床评价原则》,1975 年,又进一步提出《人用药物评价的指导原则》。各国药品管理部门也先后将新药临床药理研究列入新药审评的重要内容。美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)规定,新药的上市申请需报送临床药理研究结果,并对药物临床评价制订一系列指导原则。英国、瑞典、日本等国家也都有类似的新药临床药理评价要求。

我国临床药理学研究始于 20 世纪 60 年代,80 年代以后迅速发展。目前,全国各医学院校内已较普遍地建立了临床药理组织机构,并开设临床药理课程。为适应新药审评与市场药物再评价的需要,促进临床药理学科的发展,卫生部自 1983 年以来在全国研究力量较强、人员素质较高、有设备和条件基础的研究机构中先后建立三批卫生部临床药理基地,承担各类新药的临床药理研究。国家食品药品监督管理局成立之后,逐步修订与补充了卫生部药政局制订的法规和技术指导原

则。临床药理基地的建立,汇集了药理学、临床医学、药学、生物统计学等相关学科专业人员,共同参与临床药理学研究,在我国新药研究与开发、药品评价、教学、医疗、技术咨询与服务以及开展学术交流中发挥着重要作用。

科学技术发展为临床药理学研究提供了丰富的理论基础和先进的研究手段。临床药理学适应药政部门加强药品管理和新药研究开发部门的需要,以及临床医生提高药物治疗水平的需要,得到迅速发展。

第二节 临床药理学的研究内容与学科任务

►► 一、临床药理学研究内容

临床药理学以人体为研究对象,其内容包括安全性、临床药动学和临床药效学研究。

(一) 安全性研究

安全性研究是临床药理学研究的重要任务之一。通过安全性研究充分认识药物不良反应,寻找避免或减少不良反应的途径和方法,保障临床药物治疗的有效性与安全性。在新药研究中,Ⅰ期临床试验主要目的是在健康受试者中观察药物不良反应及机体对药物的耐受性;其他各期临床试验也均将安全性研究作为重要内容之一。对于药物临床试验中出现的不良事件,应仔细分析与用药的关系,排除非药物因素对结果判断的影响。药物所引起的常见不良反应,比较容易发现。而罕见不良反应,在一般的临床试验中很难观察到,在上市后药物不良反应监测中,才可能被发现。另外,潜伏期很长的不良反应,如药物引起子代生长发育异常,往往难以从复杂的影响因素中确定药物所致的不良反应。要做好药物安全性研究,临床医生应在日常医疗活动中注意药物不良反应的发生,并按规定及时上报,还应经常浏览相关文献,了解各种药物不良反应的信息,树立安全用药意识,提高识别药物不良反应的能力。

(二) 临床药动学研究

现代仪器分析技术和计算机技术为临床药动学研究奠定了基础。临床药动学根据血药浓度测定结果,分析药物体内过程的规律,预测用药后体内浓度及疗效,从而指导制订或调整药物治疗方案。药动学研究的临床应用主要有以下方面:①Ⅰ期临床试验中,测定健康受试者药动学参数;②新药的生物利

用度及生物等效性(bio-equivalence)研究,生物等效性系指两种不同制剂具有相同的生物利用度;③治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),对于毒性大、血浆药物浓度个体差异大、疗效与血浆药物浓度依赖程度高等情况,通过监测血浆药物浓度并结合临床药效观察,指导临床制订或调整用药方案;④研究疾病状态以及药物相互作用对药物体内过程的影响等。

(三) 临床药效学研究

药效学研究分为临床前药效学和临床药效学研究。二者关系十分密切,但存在明显差异。这些差异主要包括:①药物的作用存在着明显的种属差异,以动物为实验对象的研究结果与药物在人体的作用往往有很大区别;②影响情感、行为等方面的药物对实验动物的效应与人的效应存在明显区别;③药物对人体的作用相当复杂,许多因素诸如疾病、生理状态、性别、年龄、药物相互作用、心理行为、社会、环境等均会对药物的作用发生影响;④药物的人体试验存在着试验技术、法律法规以及伦理道德等方面的限制(见第十二章)。

►► 二、临床药理学的学科任务

临床药理学的主要学科任务包括:为临床合理用药提供依据,并为新药的临床研究与评价奠定基础。

(一) 为临床合理用药提供依据

过度用药,滥用抗菌类药物等不合理用药现象在世界范围普遍存在。有报道在主要发达国家不合理用药发生率可达 40%,在发展中国家甚至超过 60%。因此,临床合理用药已经成为国内外瞩目的

问题。WHO 早在 1985 年提出合理用药(rational drug therapy)的如下概念:

“The term rational drug use to medical therapeutic view accepted at the WHO conference of 1985 in Nairobi; rational use of drugs requires that patients receive medications appropriate to their clinical needs, in doses that meet their own requirements, for an adequate period of time, and at the lowest cost to them and their community.”

世界卫生组织关于合理用药的描述,可以概括为临床用药须符合安全、有效、经济、规范的基本原则。

临床药理学对医学与药学的发展均有重要意义,各国教育部门与医药院校都很重视临床药理的教学与培训(teaching and training programs)工作。学生通过接受系统教育,掌握临床药理学理论与研究方法。临床药理学课程内容包括总论与各论两部分。临床药理学总论包括临床药效学、临床药动学、治疗药物监测、新药临床药理研究与评价、药理学伦理学、药物相互作用、药物遗传学与基因组学、药物经济学、药物信息学等内容。各论包括各系统主要疾病的临床药理学和药物治疗学的基本内容。而基础药理学主要研究药物的基本作用和作用机制。与基础药理学不同,临床药理学紧密联系临床实际用药问题,为实现安全、有效、经济、规范的临床合理用药提供坚实的专业知识结构和理论基础。因此,临床药理学就是指导医学生和临床医师掌握合理用药的原则、实现合理用药的学科。我国临床药理学课程已成为医学生的必修课,并已逐渐建立和完善硕士和博士的培养体系。

临床医生在临床医疗、科研与教学中都迫切需要临床药理学知识,需要临床药理培训,进行知识更新。通过培训临床医生、药理教师以及从事相关领域的医学或药学研究人员,使他们掌握临床药理学的基本理论和研究方法,提高临床医生的药物治疗水平和新药临床试验研究水平。

(二) 新药的临床研究与评价

新药临床药理研究与评价(new drug research and evaluation)包括新药各期临床试验,以及根据临床试验结果对新药的安全性和有效性进行评价。新药临床药理评价是新药评价的最后阶段,是新药研制单位向国家食品药品监督管理局药品审评中心进行注册申请和技术审评必须呈报的内容之一。各

国对新药临床药理评价与新药审批均有具体要求与规定。我国新药审批办法规定新药的临床试验必须经过国家食品药品监督管理局批准,并在已确定的临床药理研究基地中进行,新药的临床研究必须遵循赫尔辛基宣言原则,必须符合我国临床试验管理规范的要求等。

(三) 市场药物再评价

市场药物再评价(revaluation of marketing drugs)是对已批准的上市药物在社会人群中的不良反应、疗效、用药方案、稳定性及费用等方面是否符合安全、有效、经济合理的用药原则作出科学评价,为药品管理部门(国家食品药品监督管理局药品评价中心)的相关决策提供科学依据,并为药品研制与使用部门提供合理信息,指导和规范临床合理用药。

市场药物再评价工作主要有两种情况:其一是根据上市药物已存在的问题,如疗效欠佳或毒性较大,设计临床研究方案进行临床对比研究;其二是进行流行病学调查研究,对再评价品种的安全性或有效性进行评价,通常包括前瞻性对比研究与回顾性对比研究。根据调研结果进行评价,然后确定药物是否继续应用或淘汰。市场药物的再评价也为国家药品管理部门对药物进行分类管理,例如为遴选国家基本药物、处方药及非处方药物等提供依据。

在我国,由国家药品监督管理局药品评价中心负责全国新药试产期的临床试验(Ⅳ期)、市场药物再评价等工作。

(四) 治疗药物监测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring)是在药物代谢动力学、药效动力学原理的指导下,应用现代化检测、分析技术,测定病人血液中或其他体液中的药物浓度,根据血药浓度与药效的相关模式,阐明血药浓度与药效的关系,从而指导临床合理用药、拟定合理的给药方案、诊断药物过量中毒、判断病人的用药依从性等以达到提高疗效、避免或减少不良反应的目的。

对某些治疗范围较窄的药物应该进行血药浓度测定,从而获得最佳治疗剂量范围,以制订“个体化”给药方案。常见的需要进行血药浓度监测的药物日益增多,例如,抗癫痫药(如苯二氮䓬)类、巴比妥类(苯妥英钠和丙戊酸钠等)、强心苷类(如地高辛、洋地黄毒苷)等。

(五) 药物不良反应监察

药物不良反应所造成的药源性疾病是一个严重

问题。药物不良反应监察(adverse drug reaction surveillance)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察,以便早期发现问题,及时采取措施,保护人民用药安全,减少国家经济损失。由于药物品种繁多、应用广泛,因而对药物进行不良反应监察是一项难度较大的系统工程,需要强有力的组织领导、严密计划、科学设计以及群体协作精神。从事这项研究工作的主要研究人员应有较好的药理学、临床药理学、临床医学、统计学及流行病学的理论基础和工作经验。对参加人员应进行技术培训,统一标准,预先明确监察目标,制订不良反应的判断标准和科学的观察记录方法。我国药品监督管理局设立的药品不良反应监测中心负责此项工作,该中心隶属于世界卫生组织的国际药物不良反应国际监察系统,后者对各国不良反应监察系统进行技

术指导。在联合国教科文组织与世界卫生组织领导下的国际医学科学委员会(Council for International Organizations of Medical Science, CIOMS)也一直非常重视药品不良反应监察。

应当指出,通过国家药品监督管理部门审批上市的药物虽经过临床试验,但毕竟试验数量有限。罕见的不良反应,例如发生率在千分之一以下的不良反应,通常在审批前不易被发现,即使在新药上市后的几年内,少见的不良反应事件亦很难发现。因此,包括我国在内的许多国家明确规定,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卫生工作者的责任。近年来的研究表明,遗传基因和环境因素也与某些药物不良反应甚至严重的不良事件有关。预计将来可能实现通过对遗传基因和环境因素的全面监测,进一步改善药物治疗的安全性。

第三节 药物治疗学

药物治疗学(pharmacotherapeutics)和临床药理学都是研究药物与人体相互作用的科学,但各有侧重。临床药理学是药物治疗学的理论基础,侧重于药物作用的理论研究。药物治疗学侧重于研究药物的应用问题,着重研究在疾病防治中选择药物和用药方法以及制订药物治疗方案等实际问题。药物治疗学是研究在临床治疗实践中,科学地选择药物并制订和实施合理的药物治疗方案的学科。药物治疗要根据医学与药学的基本理论和知识,结合患者疾病的临床资料,针对患者的具体情况,制订并实施“个体化”的治疗方案,以获得最佳疗效和最低治疗风险。

►► 一、药物治疗学的内容

药物治疗学主要任务是指导临床医师根据疾病的病因、病情、发病机制、患者个体差异、药物特点和药物经济学原理,实施合理用药。药物治疗学内容包括:①根据药物的药效学和药动学特点,选择能针对疾病病因和病理生理改变发挥药效学作用,能够转运到病灶部位,并能维持有效浓度的药物;②根据疾病和药物特点设计给药方案、给药途径和方法;③根据遗传多态性与药物反应多态性,优化药物的选择和治疗方案;④对药物产生的不良反应有明确的诊断指标和应对措施;⑤明确药物、机体、疾病等

因素对药物作用的影响;⑥在选药和制订给药方案时,遵循药物经济学的原则。药物、机体、疾病等多方面因素均能影响药物治疗作用的效果。在药物方面,药物本身的理化性质、生产质量、药理作用特性、给药剂量、途径、时间、疗程、药物相互作用等都能影响药物疗效。在机体方面,机体的遗传因素、心理、年龄、性别、生理病理状态等都影响药物疗效;在疾病方面,病因、病理变化、疾病类型、病程以及同时患有的其他疾病也影响机体对药物的反应。因此,对疾病的药物治疗不能简单地将疾病和药物对号入座,而是在对有关药物、具体患者生理特征和疾病情况进行综合分析的基础上,实施个体化的药物治疗。

►► 二、药物治疗原则

药物治疗学作为一门科学,不仅应用于新药临床试验、观察和评价,而且应用于临床病人的个体化治疗。药物治疗应符合安全、有效、经济、规范的基本原则。

药物治疗的“个体化”(individualization of drug therapy)是保障用药安全和有效的需要。任何上市的药物必须经过严谨的药学、药理学、临床药理学等多方面的实验研究,通过严格的审评、批准程序,并得到新药证书,才能获准生产上市,以保证用药人群的安全性和有效性。但是,由于药动学与药效学的

多样性 (pharmacokinetic and pharmacodynamic variability) 等因素引起的个体差异,不能保证每位患者的用药都安全与有效,因而需要优化给药方案 (optimize treatment of patient), 实现药物治疗的“个体化”。一项治疗方案实质上就是一项进行临床试验或验证的科学设计,这种设计的基础是药物研制时的有对照的临床试验以及药品上市后应用的经验。在开始药物治疗之前,必须明确临床用药目的和判断疗效的指标。药物治疗的个体化需要掌握药物在具体患者的药动学和药效学情况,了解年龄、肝肾功能、食物、药物相互作用、耐药性、影响药动学和药物毒性的多种遗传因素等对药效的影响。开展血浆药物浓度监测有助于了解药物的药动学特点和出现药效多样性的可能性。药效学多样性的监测,需要预先确定药效与毒性作用的标准并密切观察病人的反应性。有些不良事件是药效学作用的延伸,而药物相互作用的多样性 (variability in drug interaction) 也能引起严重的不良事件 (serious adverse event)。药物治疗的“个体化”也有利于避免因相互作用引起不良事件的发生。

实现合理用药还应运用药物经济学的观点和方法,进行成本-效果分析,提高卫生资源的使用效率,提高药品和临床药学服务价值,使药品在临床治疗中安全、有效、经济、规范地合理应用。

一项合理的药物治疗方案应当符合安全、有效、经济、规范的原则。判定药物治疗方案的质量如何应当考虑以下四方面因素:①临床效果,即药物的疗效和毒性问题;②患者状态改善情况;③患者满意程度;④患者直接和间接发生的费用情况。20 世纪初, Wilcox Osborne 就指出,临床医生注重掌握医学知识和诊断技术,但药物治疗水平往往不适应临床需要。然而,近一个世纪过去了,就医学领域总体情况来看,药物治疗水平与医学理论和诊断技术的

发展仍然不相适应。药学也是现代迅速发展的领域之一,可供临床选用的新药不断涌现。临床医师从同行、医药销售代表、广告或其他途径获得新药信息的方式缺乏科学性和合理性。因此,临床药理学为实现合理用药提供理论基础,而实现合理的药物治疗是一项需要医药卫生行政管理部门、医药卫生人员,甚至药品生产、经营领域共同努力的系统工程。

►► 三、药物治疗的法律依据

20 世纪以来,各国政府为了加强药品监督管理,均在药品法中规定了药品的定义。我国《中华人民共和国药品管理法》中关于药品的定义是,药品:指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人体生理功能并规定有适应证、用法和用量的物质。常用的药物包括中药、化学药品及生物制品,例如中成药、抗生素、生化药品、避孕药、保健药品、放射性药品、血清疫苗、血液制剂和诊断药品等。近年来随着生物技术的发展,又出现了应用基因工程技术生产的基因工程药,例如人胰岛素、人生长素、干扰素类、组织型纤溶酶原激活物、重组链激酶、白介素类、促红细胞生成素、乙肝疫苗、嗜血性流感嵌合疫苗等。

药品定义本身具有明确的法律意义。临床药物治疗要严格执行有关规定。临床药品信息来源可能涉及诸多渠道,临床用药时要有法律和法规意识。在我国临床用药具有法律法规意义的依据是:①国家药典委员会编撰的《中华人民共和国药典临床用药须知》;②国家食品药品监督管理局审批的药品说明书;③国家卫生部颁发的《处方管理办法》、《抗菌药物临床应用指导原则》、《麻醉药品临床应用指导原则》、《精神药品临床应用指导原则》等有关法律、法规和规范。

第四节 临床药理学与药物治疗学的学习方法

临床药理学和药物治疗学都是以人体为对象的学科。以人体为对象的任何实践,乃至试验研究必须遵循有关法律法规、伦理道德规范和科学性原则。因此,学习临床药理学和药物治疗学应当既要注重掌握专业的科学内容,培养科学的思维方法,又要熟悉国家颁布的法律法规,了解国际有关公约、规定和有关的伦理道德规范。

临床药理学和药物治疗学是近年来在现代医学与药学的基础上,发展迅速的学科。其学科内容丰富、关联知识广泛。临床医学、药学及相关专业的学生通过本学科学习掌握临床用药的基本知识和重要原则,为临床合理用药和开展临床药学服务奠定基础。在学习中应准确掌握专业内容、建立扎实的知识结构、注意理论联系实际。

第一章 绪 论

随着科学的进步,医学与药学得到迅速发展。一方面,新药大量涌现,使临床可供选择的药物范围不断发生变化。同时,人类对新老药物与机体之间的相互作用的规律乃至作用机制的认识也在不断更新。另一方面,随着社会发展和环境变化,以及人类

对疾病认识和诊治水平不断提高,疾病谱正在发生变化。因此,学习临床药理学和药物治疗学不仅要注意培养科学思维方法,掌握专业知识,了解有关法律法规,注重理论联系临床实际,还应当树立终身学习的观念,不断提高临床合理用药水平。

(王怀良)