第 一 章　　总 论

第一节　　口腔临床药物学的研究对象与任务

药物治疗口腔疾病已有漫长历史。早在我国汉代张仲景（公元 2 世纪）的《金匮要略》一书中，就有雄黄（砷剂）治疗小儿龋齿痛的记载。随着口腔医学与药物学知识的不断发展，两者的关系也日趋密切，相互促进。今天，药物在口腔疾病治疗中的作用已日显重要，应用也亦见广泛。口腔临床药物学就是将药物学知识应用于口腔临床治疗，研究药物在口腔疾病治疗中的药理学、药剂学及治疗学特点和规律，同时也研究在临床应如何安全、有效、合理地使用药物，使药物学更好地为口腔临床医学服务。

口腔临床药物学主要有以下几方面的任务：

1. 结合患者病情，制定合理用药方案。在临床治疗中，一定要结合患者的具体情况来用药，同时还应密切观察病情变化，在不同阶段选择适宜药物及剂型，制定合理周密的给药方案，从而提高药物疗效，减少不良反应，使患者以较小代价在较短时间内获得康复。

2. 患者血药浓度监测。绝大多数药物在体液（血液、唾液或尿液）中的浓度与疗效存在着很大的相关关系，特别是安全范围较小的药物，血药浓度的变化在很大程度上影响着药物疗效及不良反应的产生。因此，对此类药物常需进行血药浓度监测，以确保用药既安全，又有效。

3. 开发药物新剂型，探索最佳给药途径。口腔临床治疗中常常需要局部用药，因此，提高局部用药疗效有着重要的临床意义。例如，以前多用甲硝唑、四环素、螺旋霉素等口服治疗牙周炎，这种全身用药的缺点是药物到达病变局部的浓度较低，而不良反应却很常见。近年来，控释给药在口腔治疗中得到了较大发展，多种治疗牙周炎的缓释剂已成功应用于临床。

4. 药物不良反应监察。临床治疗中因可供选择的药物种类繁多，联合给药方案大量应用，使得药物不良反应日趋常见，且性质和严重程度亦明显增加。例如，在口腔治疗中，酚、醛等药物的过敏反应已较常见。甲硝唑也可引起多种严重不良反应，如口腔粘膜剥脱，神经精神症状等。因此，监察药物不良反应，特别是对上市新药可能产生的不良反应进行监察研究，有利于及时采取防治措施，保证病人的用药安全。

5. 总结治疗经验，寻找新的疗效更好的药物。临床治疗中，除了医生的学识和智慧外，治疗经验起着十分重要的作用。特别是对临床某些特殊患者治疗经验进行总结，及时推广，有助于临床治疗水平的提高。随着医学知识的不断发展，对疾病认识的不断深入，人们对药物治疗提出了更高的要求。疗效不佳或不良反应严重

需要全本请访问 www.ertongbook.com

的药物已逐步被淘汰，新的疗效好、不良反应小的药物受到临床广泛欢迎。例如，在牙髓失活治疗中，以前常用亚砷酸，由于其毒性大，无自限性，现临床已少用，被多聚甲醛失活剂所替代。又如，甲醛甲酚是口腔常用的根管消毒剂，现发现此药对根尖周组织有较大刺激性，且易引起过敏反应，而戊二醛不仅有良好的根管消毒效果，又无明显的不良反应，因而被临床认为是可取代甲醛甲酚的较理想的根管消毒药物。实验和临床实践证实，多种中药对口腔疾病有良好的疗效。如朴龋香含漱液对出血性龈炎、口臭、牙本质过敏症等疗效明显；厚朴可用于防龋等。这些都是口腔临床药物学有待进一步研究和探索的新领域。

全面系统地开展口腔临床药物学的研究，不仅有助于提高口腔临床药物治疗水平，而且也有助于我们对口腔疾病本质更深刻的认识。口腔临床药物学是一门综合性学科，涉及的范围很广，因此，在学习过程中，要特别注意药物学知识与临床治疗实践的紧密结合，这样才能更好地为临床治疗服务。

第二节　　口腔疾病的用药特点

在口腔临床用药中，既可表现为与其他各科用药相似的一般性，如口腔颌面部的抗感染，抗肿瘤及局部麻醉用药等；又可表现为与其他各科用药不同的特殊性，如牙体、牙髓病、牙周病的用药。由于口腔的组织学、解剖学特点，因而在口腔疾病的药物治疗中有其自身的特色，主要表现在以下几方面：

1. 局部用药占有重要地位　这一特点主要与口腔的解剖学特点有关。从解剖学来看，口腔和外界直接相通，局部用药十分方便，有利于药物发挥疗效，医生和病人都乐于接受。同时，由于口腔疾病的局部性病变特点，全身用药时，所需剂量大，而药物达到病变部位的浓度低，药物很难发挥疗效，有时还会引起明显的不良反应。故局部用药十分常见。

2.酚、醛类消毒防腐药应用广泛　这主要与口腔的组织学特性有关。牙体是高度钙化的硬组织，一般抗菌药物很难渗透到病变部位，故需选用消毒作用强，穿透性好的酚、醛类消毒剂。但由于此类药物的选择性作用差，刺激性和腐蚀性大，易造成机体组织的损害，故在治疗过程中应避免损害牙周和粘膜等软组织。

3. 给药途径与疾病特性相关　①牙釉质给药，主要用于防龋，如氟化钠溶液或酸性氟磷酸钠凝胶涂布于牙釉质表面；②牙本质给药，主要用于牙本质消毒或抗牙本质过敏症治疗；③牙髓给药，主要用于护髓，失活或干髓治疗；④根管内给药，主要用于去除牙髓后的根管或感染根管的消毒及根尖周炎的治疗；⑤牙周组织给药，主要用于牙龈炎、牙周脓肿及牙周炎等，通过牙龈或牙周袋内给药；　⑥拔牙创给药，主要用于创口的消炎、止血和止痛；　⑦牙龈内或骨膜下给药，如局部麻醉用药；⑧口腔粘膜给药，主要用于口腔粘膜病治疗。

4.药物剂型丰富，制剂种类多。在口腔局部治疗中，药物剂型非常丰富，如溶液剂用于口腔含漱，冲洗或牙齿表面的涂布等；糊剂、软膏剂用于牙体牙髓病、牙周病治疗，牙周缓释剂用于牙周炎治疗；口腔药膜用于治疗口腔溃疡等。此外，

口腔药物制剂种类繁多，如牙髓失活剂，盖髓剂的配方可有数种之多， 故在临床治疗时，一定要根据患者的具体情况来选用。

第三节　　药物临床试验设计

药物临床试验由于其特殊性和复杂性，需要进行科学合理的设计。因为临床试验的对象是人体而不是动物，因此，除考虑动物试验所需的方法和条件外，还必须充分考虑到人的因素，即试验者和受试者的社会行为与心理活动对试验结果产生的诸多影响。同时，在整个临床试验过程中，试验者还应严格遵守伦理原则和人道精神，确保受试者的心身安全。这一切无疑又会增加临床试验的困难，因此，正确了解和掌握临床试验设计的基本原则和常用方法，尽量减少试验过程中各种误差因素的影响，以保证试验结果的客观，公正和准确，是今日临床医学工作者所必备的基本条件。

一、临床试验中的常见误差

（一）抽样误差

试验者常常通过较小样本的研究来阐明总体规律，这就必须从总体中抽取样本。由于总体中的各样本存在着差异，故在抽样研究时，就会产生由样本个体差异所致的误差，即抽样误差。生物的个体差异较大，如人在病理生理、种族、籍贯、生活及卫生习惯等方面就存在着明显的不同。因而在临床医学试验中的抽样误差也很大。所以，我们在进行抽样调查时，就应注意到样本大小和样本均衡性这两个问题。样本愈大，均衡性愈好，就愈接近总体，抽样误差就愈小。

（二）分配误差

分配误差发生在将样本个体按某种目的分配在一定空间及不同性质的组分内，多数是由于试验者的主观愿望及不科学的分配方法造成的。例如，若验证 A、B两种药物对某一恶性肿瘤的疗效，在治疗分组时，就存在着如何将患者合理分组的问题，如果医生（试验者）将大多数处于恶性肿瘤早期，机体反应性好，预后较佳的患者有意或无意都分配在 A组，而将多数处于恶性肿瘤晚期，机体反应性差，预后不佳的患者都分配在 B 组。显然，治疗效果会证明 A药优于 B 药，两者差别显著。但这个显著性检验是不能成立的，因为在患者的分组过程中就发生了明显的偏差。为了减少分配误差，在病例分组时常常采用随机化原则，将样本个体随机分配到各组中去。

（三）条件误差

由于试验条件所限，或仪器设备不够精确，可引起试验结果产生偏差。条件的涵义很广，可以为时间、空间、气候、季节、室温、仪器设备、操作方法、试验者及受试者等诸因素，这些因素对试验结果影响极大。如验证某药对慢性支气管炎的疗效，应在冬春季节进行，而不宜在夏季。对血药浓度的监测，应根据给药途径的不同，在不同的时间内进行抽血检测，为了克服条件因素给试验带来偏差，常采用

对照的办法，即设立处理组和对照组，两组的试验条件完全一致，要验证的只是药物或治疗方案的差别，从而使条件误差均匀地分布于两组之中，使试验结果更具客观性。

（四）顺序误差

当试验按某一次序进行时易产生因有规律次序而造成的系统误差。顺序误差总与时间相关联，试验时间短，误差较小，试验时间长，误差较大。很多因素皆可引起顺序误差，如气温、季节、机体状况改变，试验者和受试者的心理状态等。例如，试验开始时，试验者或因技术不熟练，或观察不细致，所记录的试验数据精确性较差。但随着试验的进展，试验者技术日精，观察更细，试验数据精确性明显提高。前后对比，试验数据就出现了较大的顺序误差。为了克服顺序误差对试验结果的影响，常采用随机化原则，即使每一处理组或样本个体均有相等机会的先后次序。对某些无法采用随机化原则的试验，可采用先后交叉对照的办法，以便估计试验顺序的影响。

（五）估计误差

试验者都非常希望在试验中证实自己所提出的理论或假设，因而在试验过程中总想寻找有利数据，舍弃不利数据，以满足预定的试验结果。一旦试验结果与预期相悖时，便会寻找各种解释的理由。诸如条件不理想，例数不够，技术操作不熟练，时间匆促等。反之，若试验结果正合其意，试验者又会片面强调或夸大试验结果。试验者主观愿望的影响，实际上自资料收集、观察和记录数据时就已开始了。由于临床试验中的许多观察指标无法客观评判，而多通过试验者的主观观察来确定，估计误差也就容易发生。为了避免这一误差，临床试验中常采用双盲法，使试验者和受试者都不了解试验的内容，试验结果由第三者去评估。

（六）受试者心理因素

临床试验中，受试者的心理状态对试验结果有很大影响。如受试者情绪乐观，对试验者信赖，对医护人员服务满意，乐于合作，则使试验更易顺利进行。反之，若受试者情绪变化大，合作欠佳，就会严重影响试验的进行，所得数据亦不精确。因此，为了克服受试者不良心理状态对试验的影响，常采用安慰剂方法。

上述几种误差因素在临床试验中很常见，应尽力避免。对某些不易发现的误差因素也应注意。如多病同发，就诊较频，就显得发病率高；对某些无法定量的指标做判断时易出现档数偏差等。

二、临床试验设计基本原则

（一）随机化

在临床试验中采用随机化原则，一方面使每个受试者在接受处理时，均有相等机会，可以避免或减轻人的主观因素的干扰；另一方面又可以使分组试验中每一组份内的样本个体性质基本平衡，因而大大降低了试验误差，使结果更加客观、精确 。

1．随机处理　在多组比较中，由于顺序误差的影响，故需采用随机化处理，使每一组份中的样本个体均有相等的机会得到处理，将时间因素引起的机体状态改变或其它变化而导致的误差，均衡地分散到每一组份的样本个体中去，这样组间比较才有可靠基础。

2．随机分组　临床试验中，病例分组应严格按随机化原则来进行，使每一个受试者均有相等的机会分配到任何一组中去，从而可避免试验者或受试者主观偏因的影响。

随机分组的方法很多，可按就诊病人交替分组；亦可根据病人门诊号或住院号分组，最简单的随机分组可由随机数决定。随机数可用计算器或随机表得出，根据预先规定的原则来决定病例分组。例如，出现的随机数在 0～1 之间时，规定小数点后最后一位数的为单数时，分到 A 组，为双数时，分到 B 组，预先约定的规则不能随意更改，否则又成非随机了。

（二）对 照

在临床试验中采用对照设计有如下优点：①对照是同等条件下的对比，唯一的区别是处理方法不同；②对照是一种客观的对比，可以避免试验者主观因素与心理因素的影响。这样便有充分的证据表明，处理组与对照组试验结果的差异只能是处理方法不同所致，而不会是它种因素的影响。临床试验中的对照设计主要有以下几种：

1.历史对照　根据以往的经验或记录来分析目前的试验结果。对于不能自愈或致命性疾病，如果有某种药物使之痊愈或存活，则可认为该药治疗有效。如链霉素治疗结核病。假如今后有某种新药或新疗法能使恶性肿瘤病人免于死亡，同样可认为该药疗法有效。但历史对照有相当大的局限性，只适用于某些特殊病种，对一般病种则不宜采用。

2．自身对照　即让受试者本人既作治疗又作对照，可以是受试者本身的前后对照，又可以是受试者身体的左右对照。自身对照效率高，可以消除受试者个体差异性影响，又可以节约一半受试人数。采用自身对照时，应满足以下条件；①试验期间受试者自身变异应小于受试者之间的变异；②试验期内病情及症状稳定；③自身比较两药效果时，后一药物效应不受前一药物影响。因此，自身对照常用于稳定性好的慢性疾病，如慢性失眠症、持续性疼痛、精神忧郁等。

3．配对对照　自身对照常常由于时间先后不同而导致顺序误差，也可因药物后遗效应影响评价，而配对对照则可避免这些缺点。配对对照的主要原则是将条件及性质相似的两受试者进行配对比较。如果将观察指标的基础值相同者配对，则效率更高。例如除年龄、性别的配对外，对高血压病人有相同的基础血压，高血脂病人有相同的血脂水平等配对。

配对对照也可以是受试者的两个不同部位，如左右前臂内侧皮肤的反应比较，若无充分根据来进行配对时，则可采用随机化配对。

4．平行对照平行对照的基本原则是使对比的两组保持均衡性。在病例数较

需要全本请访问 www.ertongbook.com

多时，均衡性容易满足，但当病例来源困难时就会产生偏性。因此在分组时，几个主要的对比特征，如年龄、性别及病情轻重等，应在两组间存在相似性。如果发现有关特征在对比的两组存在不均衡，就应加以调整，或采用分层比较法。

（三）重 复

重复是指试验结果能在相同或类似的条件下重复出来进行验证，否则，试验结果就难以使人信服。因此，不仅试验设计要科学合理，而且在整个试验过程中，应尽力避免各种主、客观因素的影响，减少误差，以保证试验结果的公正、准确。

（四）安慰剂与盲法试验

1. 安慰剂　安慰剂是指无任何药理活性，但其外形、颜色、气味等各方面与受试药物完全相同的一种制剂，常为乳糖、淀粉等。在临床治疗中，安慰剂有时会显示出明显的治疗效应，甚至还可以引起不良反应。这种安慰剂作用可能与病人精神因素及心理活动有关。例如，医院声誉高，病人对医生信赖且很迷信药物，则能明显提高药物疗效，加速疾病康复。因此，在药物临床试验中，为了验证药物治疗某种疾病有确切疗效，而不是安慰剂效应，常设立安慰剂对照。安慰剂对照有利于：①排除精神心理因素在药物治疗中的作用；②排除疾病自身的变化。安慰剂对照有其一定的适应证，多为慢性、轻症或功能性疾病，急、重症病人不宜设安慰剂对照。

2. 盲法试验　在临床治疗中，医生往往带有倾向性地用他认为有效的药物或治疗方案，而病人则在医生的暗示下接受治疗。这样，试验者和受试者心理活动所引起的主观偏因对试验结果就会产生较大影响。因此，在随机对照试验中，常采用盲法试验来排除这些影响偏因。盲法试验是指试验者和受试者均不知道试验方案及试验药品，试验结果最后由第三者来评价，称之为双盲法。如果试验中只有被试者不知道试验内容，则称为单盲法。如果试验结果的评估者亦不允许知道试验内容，则称为三盲法。临床试验中，应用最多者为双盲法。

安慰剂与双盲法是药物临床试验中的两项重要内容，安慰剂离不开双盲法，双盲法是安慰剂应用的基础。在临床试验中使用双盲法时，要特别注意受试者的人身安全，一旦出现严重意外，应及时处理甚至中断试验。同时，在双盲过程中要严格采取保密措施，做到真正双盲。

三、临床试验设计常用方法

临床试验设计方法较多，每一种设计方法都是根据临床试验的具体情况提出来的。因此，在考虑采用何种设计方法时，应根据自己的实际情况来正确选择。下面介绍的是目前临床上常用，而又比较简单的几种设计方法。

（一）平行对照设计

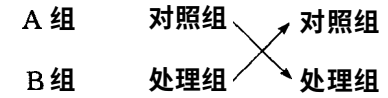
此法优点是简便，易行且省时，临床最为常用。其基本内容是：设立对照组与处理组，试验在两组间同时开始，同时结束。应用此法时应注意：①病例分组随机化，且两组人数最好相等，两组病例的代表性与均衡性要接近；②试验条件应完全

相同；③设立安慰剂对照或“标准”药物对照，最好双盲。

平行对照设计在临床主要适用于以下几种情况：①疗程较长，且一个疗程可能治愈的疾病；②先种药物治疗效应影响后种药物效应；③需要进行多种药物比较；④试验所需的病例来源不困难。

（二）交叉对照设计

此法的优点是所需病例数较少，试验准确性好，研究效率较高。其基本原理如下：



本法即可以在同一个体作自身先后对照，又可以在不同个体进行组间交叉对照，交叉对照设计适用于以下几种情况：①只适宜于病情相对稳定，进展缓慢的慢性疾病；②每种药物的药效持续时间较短。应用此法要注意的是，间歇期的长短应根据药物的后遗效应而定，否则药物后遗效应可能对试验结果产生偏性影响。

（三）分层随机设计

此法的基本内容是：将病人按某指标进行不同层次的分组，该指标应是影响结果最为显著的指标，如疾病严重程度。然后采用随机化原则将病例分配到各层组内，且每组人数相等。见表 1-1。

表 1-1 分层随机设计例表

疾病严重程度*	安慰剂**	标准药**	新药**
轻	×××	×××	×××
中	×××	×××	×××
重	×××	×××	×××

注：×××代表病人数 *属于疾病分层 **属于处理分组

该法的优点是保证了各组间的均衡性与可比性。每一组内有等数的，病情严重程度不同的病人，保证了方法的灵敏度与可靠性。其次，该法既满足了统计要求，又符合临床实际情况。该法的缺点是工作量大，数据统计复杂，病例来源少时无法进行。

第四节 新药临床试验与评价

一个新药是否具有临床应用价值必须经过临床试验与评价后方能确定。但由于新药临床试验受试验时间与规模的限制，故只能对新药的疗效和安全性作出初步评价。而要全面、客观、公正地对药物作出确切的临床评价则是一个漫长的临床过程。例如，临床曾一直认为氨茶碱对心绞痛具有治疗价值，后经 Gold 等用双盲法试验，结果显示氨茶碱与安慰剂的作用并无显著性差异。又如非那西丁，曾是一种被广泛使用的解热镇痛药，上市几十年后，证实该药能引起严重的肾脏损害而被淘

汰。由于临床的情况较复杂，影响试验结果的因素又很多，如受试者生理、心理因素，试验者的主观偏见，药品的管理与保存等，都会造成试验结果的偏差。因此，根据对药物临床评价的具体要求，周密、细致地设计临床试验，才有可能得到客观、精确的试验结果，对药物的临床评价才会有较高的价值。

一、新药临床试验分期与评价

根据我国新药审批办法，新药临床试验分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期。

1.Ⅰ期临床试验　为初步的临床药理学及人体安全性评价试验。主要观察人体对新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供储蓄所。此期试验中，受试者为健康志愿者，男女人数相等，样本以 10～30 例为宜。主要研究内容有：①确定初试剂量及适宜的给药途径；②药物在人体内的吸收、分布、代谢及排泄规律，即人体药物代谢动力学过程，并确定数学模型及相关参数。如半衰期（$t_{1/2}$）、清除率（Cl）、表观分布容积（V_d）、峰浓度（C_{max}）、达峰时间（t_{max}）以及各种速率常数等；③药理效应及作用机制是否与动物试验相一致；④药物安全范围及可能的不良反应。

2.Ⅱ期临床试验　对新药有效性及安全性作出初步评价，推荐临床给药剂量。采用随机盲法对照设计，对照组可以是安慰剂或常用的有效治疗药物。受试病例必须有明确的临床诊断和必要的化验检查或其他检查结果，药物剂量与疗程可根据Ⅰ期临床试验结果及受试者病情而定，临床疗效评价采用四级评定标准，即痊愈、显效、好转、无效。以痊愈＋显效计算有效率。对个别无法评价疗效的病例则应说明情况。样本数不应少于 100 例。本期主要研究内容有：①药物是否安全有效，与对照组比较有多大治疗价值；②确定适应证；③确定治疗剂量、给药途径与方法、每日给药次数，进而寻找最适治疗方案；④有何不良反应及对受试药物危险性作出评价及提供防治办法。

有多种药理作用的药物往往有多种适应证，因此，　Ⅱ期临床试验中，每一次随机对照试验，必须限定试验目的，试验设计时应确定 1～2 个主要问题，这样试验才可能有效，顺利地进行。

3.Ⅲ期临床试验　为扩大的多中心临床试验，应遵循随机对照原则，进一步评价药物的有效性、安全性。本期试验要求和研究内容与Ⅱ期临床试验相似，但受试病例数不应少于 300 例，其主要病种不少于 100 例。

4.Ⅳ期临床试验　新药上市后监测，在广泛条件下考察药物疗效和不良反应，特别是药物的某些罕见的不良反应。在Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验中，由于受试病例有限，对发生率低的不良反应或药物可能存在的新的疗效暂时难以发现，通过Ⅳ期临床的大量验证，有利于进一步揭示出来，对某些特殊对象的临床试验在保证安全的前提下，亦可在此期内开展。通过Ⅳ期临床试验后，可全面细致地综合评价新药的临床应用价值。

二、新药临床评价的具体内容

(一)临床试验报告评价

药物在临床治疗中的作用和价值是经过长期大量的治疗实践后，才逐步总结出来的。临床试验报告是评价药物的基本方法，但因各种条件的限制，每一次具体的临床试验仅能提供有限的数据，且这些数据来自一定条件下选择出来的一组患者，有其特殊性。因此，对某一临床试验报告中所提观点或所得结论，不一定应完全接受，而应采取较谨慎客观的态度。同时也应认识到，每次临床试验只能回答一部分问题，而不可能对药物进行全面研究。

1. 对于一个较完整的临床试验报告，一般应满足以下几项要求：

(1) 设立对照组。根据试验要求可设立安慰剂对照或“标准”药物对照，并双盲。

(2) 分组随机化。受试者按随机化原则入选处理组和对照组，并保持两组中受试者的均一性基本相同。

(3) 足够的受试者。按标准要求选择恰当的受试者人数，既要能真实反映两组的差异性，又不宜盲目贪多。

(4) 明确评定疗效方法。评定疗效的方法明确规定：符合试验要求，并有良好的重复性。

(5) 适宜的疗程。为了显示最佳疗效和明显不良反应，在可能条件下，可按疾病性质适宜延长疗程。

(6) 适当的剂量。在进行剂量-效应关系研究时，应选择足够的药物剂量，在比较两种药物时，所选剂量应有可比性。

(7) 不良反应观察。在临床试验过程中，对药物的非预期的效应或病人意外情况，应仔细观察记录，判断是否为药物不良反应。

(8) 正确的统计分析。根据试验内容及要求选择恰当的统计方法，对所得数据作正确的统计分析。

2. 在解释临床试验结果时应注意以下几点：

(1) 试验结果是否有临床意义？患者的受益情况如何？

(2) 试验结果是否满足要求，符合预定目的？

(3) 试验结果是否与已有的治疗药物作了比较？

(4) 所得结论是否有足够依据？这些依据可靠性如何？

(5) 对结果的分析讨论是否客观地与他人的临床试验相比较？

由于影响临床试验的因素十分复杂，故对新药的评价也会随着时间的推移而发生变化。早期持肯定态度的试验报告居多，以后便会出现持不同看法的试验报告，再过一段时间后，对新药才会有比较全面、客观的评价。

(二)评价药物的具体指标

1. 要全面评价一个药物临床价值，不能只考虑药物疗效和不良反应，还应考

虑该药是否使用方便、经济等。下述指标有助于具体评选药物：

（1）化学结构：应了解特定药物的化学结构与同类的关系；化学结构与药物作用关系是否密切。

（2）药物作用机制：有助于掌握药物作用特点，减少用药的盲目性。

（3）药动学特点：最好符合所治疾病的特点。例如治疗泌尿道感染的药物能以原型完全经肾排泄。

（4）药物相互作用及疾病对药物的影响。

（5）不良反应及禁忌证，愈轻、愈少愈好。

（6）与同类药物或具有相同疗效药物对比情况。

（7）适应证。

（8）价格。

2. 通过对药物作用机制及药动学特性的研究，有助于药物化学家设计出更符合临床实际的药物，就药动学特性而言，希望药物具有如下特点：

（1）药物最好由本身产生作用，而非代谢产物，这样有利于血药浓度监测。

（2）药物应无首过效应或不出现零级动力学过程。

（3）能较好地反映出稳态血药浓度和不良反应之间的关系。

（4）在常用的给药时间间隔内，血药浓度稳定，且血药浓度与剂量成正比。

事实上，很少有如此理想的药物。对临床来说，最重要的评价指标是药物的安全性和有效性，其次才是价格、服用简便及其他要求。

第 五 节 合 理 用 药

合理用药长久以来都是临床需要解决又无法圆满解决的一大难题。药物数量的激增，诊疗任务的繁重，临床医生很难有足够的时间去全面深入地了解每一种治疗药物，同时，复杂的临床情况，如病人的个体差异，患者病理生理的改变，药物的相互作用等多种因素，无不在影响药物的疗效和不良反应，从而使得药物滥用和药源性疾病现象越来越明显了。由此而言，在明确诊断的前提下，详细了解病人的具体情况，正确选用药物，合理使用药物，提高药物疗效，减少药物不良反应，减轻病人经济负担，已显得更加必要了。

一、合理用药的重要意义

（一）合理用药可提高药物疗效

临床治疗中我们常常可以看到，对某一疾病，若选用的药物不同，或所选药物的剂量，给药方法及疗程不同，其疗效就会出现明显差异。例如，使用青霉素 G 时，现主张分次给药，即在每日总给药量不变的情况下，分次将青霉素 G 加入到 50～100ml 的葡萄糖溶液中于半小时内静脉滴注完毕。这一给药方案更符合青霉素的杀菌作用点，即在短时间内大量杀灭进入繁殖期的细菌，从而提高了疗效；又如，对糖皮质激素采用隔日一次顿服法，更符合人体内分泌激素的时辰规律，既提

高了疗效，又降低了药物不良反应。

(二)合理用药可降低药物不良反应

临床医生不合理用药导致药物不良反应增加，主要源于以下两个方面：一是对疾病的认识不正确，以致盲目选药。如对病毒感染者使用抗生素，或对发热未明者进行抗菌治疗，结果易引起细菌耐药性或产生其他不良反应。二是对药物药理学知识了解不够，不能正确合理地使用药物。如对肝、肾功能减退患者选用具有肝、肾毒性的药物，必然会加重病人的肝肾功能损害。因此，如果医生具有扎实的专业知识和药理学知识，以及丰富的临床治疗经验，就能较好地做到合理用药，大大降低药物不良反应的发生率或不良反应的严重度。

(三)合理用药可降低医疗费用，减轻病人和社会的经济负担

随着大量新药的不断上市，临床治疗可供选择的药物品种越来越多。但新药因研究和开发费用高，故其价格一般总比老药贵。因此，所选药物除了安全有效外，还应考虑药物价格，后者对低收入患者来说不能忽视。例如，对可选用青霉素或广谱青霉素治疗有效的感染，就不必使用价格昂贵的第三代头孢菌素；大多数细菌感染用一种抗菌药物即可控制，就无须采用二联或三联疗法，这样，不仅降低了医疗费用，避免不必要的资源浪费，又可降低药物不良反应及细菌耐药性。同时，合理用药可加速疾病愈合，缩短住院或治疗时间，大大减轻了患者和社会的经济负担。

二、合理用药的基本原则

合理用药的重要性如此明确，然而临床医生要真正做到合理用药却并非易事。特别是在病情诊断不明确，用药指征不足而又必须迅速作出决定的情况下，医生用药往往需要冒极大风险，这需要医生的学识、经验和智慧。所以，合理用药又非绝对，而是一个相对的概念，但一般应符合以下基本原则：

1. 合理选药　合理选药是根据病人的具体情况、安全、有效、经济、方便、及时选用药物。但在很多情况下，要做到合理选药并不容易。例如，对于细菌性感染，在药敏试验结果出来之前，要选择有效抗菌药物就比较困难。对同时患有多种疾病的患者选用药物时需要慎重考虑，所选药物既要对该病有效，又要不影响其他疾病的疗效。选用药物时，还应考虑到所选药使用是否方便。使用方便的药物，病人的依从性好，其疗效也会较好，特别是对同时服用多种药物的病人尤为重要。药物价格高低也是衡量选药是否合理的一个重要指标。很多老药价格低廉，且经过长期的临床治疗实践证实对某种疾病有确定的疗效，就不必选用价格昂贵的新药。

2. 联合用药　联合用药在临床治疗中已十分普遍，合理的联合可提高药物疗效，减少不良反应的发生，例如，在抗高血压治疗，抗肿瘤治疗及抗感染治疗中，有很多有效的联合用药方案，取得了较为满意的临床效果。反之，不合理的联合用药就会降低药物疗效，增加药物不良反应。因此，在联合用药时一定要注意以下几点：①详细了解病情，确定联合用药指征；②应熟知所用药物的作用特点及不良反应；③联合用药时各药物剂量、用法、疗程是否正确合理。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

3. 用药个体化　由于生物个体存在着差异性，一般的用药原则并不总是适合某些特殊的个体。有时即使是患有相同疾病的病人，因个人的条件，习性或病理生理的差异，对药物的反应就可能不同。所以，在具体治疗每一病人时，就应根据病人的具体情况来用药。用药个体化的涵义很广，如药物的选择，药物剂量、用法、疗程、联合用药等。

4. 合理停药　在临床治疗中，根据病情的发展变化须更换药物时，或治疗目的已达到而需停用药物时，合理停药就显得非常重要。若停药不合理，可引起停药后不良反应，出现所谓“反跳现象”。如糖皮质激素长期治疗后突然停药。有些药物的毒性作用在停药后仍可产生，如氨基糖苷类药物的耳、肾毒性。在联合用药中，由于药物之间的相互协同或相互制约关系，停用某药时，就必须相应减少或增加另一药物的剂量，建立新的平衡关系。例如，苯巴比妥的酶促作用可加速安乃近的代谢，两药合用时就应增加安乃近的用量。而当突然停用苯巴比妥时，酶促作用消失，安乃近就须相应减少用量。

第六节　药物的不良反应

对机体而言，药物是一种外来的化学物质。一方面可能使机体紊乱的生理生化功能恢复正常，产生治疗作用；另一方面，也可能使机体某些正常的生理生化功能发生紊乱，引起不良反应。药物的治疗作用与不良反应构成了药物效应的二重性，它是药物本身所固有的特性。因此，在药物的临床评价中，我们既要强调药物疗效的评价，又绝不能忽视药物不良反应所带来的危害。

一、药物不良反应的定义

所谓药物的不良反应（adverse drug reaetion）是指医生在预防、诊断和治疗疾病时，应用治疗剂量的药物所产生的与治疗目的无关的效应，这种效应常常是有害的。广义的药物不良反应则泛指因药物质量或用药不当所引起的有害反应。药物不良反应包括以下几个方面的内涵：

1. 副作用　指药物在用法、用量正确的情况下产生的与治疗目的无关的效应。如阿托品治疗胃肠平滑肌痉挛疼痛时出现的口干、视力模糊等症状。

2. 毒性作用　指药物长期大量应用时引起机体生理生化方面的显著改变或组织器官在形态与功能方面的严重损害。如氨基糖苷类抗生素所致耳毒性、肾毒性等。

3. 二重感染　是指在抗感染治疗时，敏感细菌大量受到药物的杀灭或抑制，而某些非敏感菌（耐药菌株）则趁机大量繁殖所致的严重感染，又称之为菌群失调，如伪膜性肠炎等。

4. 过敏反应　属病理性免疫反应，见于少数个体，常用量或极少量的药物皆可引起。常表现为发热、皮疹，严重者可致过敏性休克。如青霉素可引起过敏性休克等。

5. 后遗效应　指药物停用后残留的某些生物效应。如长期应用肾上腺皮质激素类药物后，停药可引起肾上腺皮质的萎缩和肾上腺功能减退。

6. 特异质反应　指个体服用某些药物后出现的与药理作用无关的反应。这些反应往往与个体的先天性、遗传性因素有关。如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷的病人服用阿司匹林、磺胺类药物时易出现溶血反应。

7. 药物依赖性　指个体长期服用某些药物后，产生了对该药物的生理或心理性依赖作用，一旦停用该药后便会产生某些生理症状或心理反应。如长期服用某些阿片类镇痛药后停药便会出现流泪流涕、出汗、瞳孔散大、血压上升、呕吐、腹泻、惊恐失眠、肌肉及关节疼痛等症状，即临床所谓的“戒断综合征”。

8. 致癌作用　某些药物长期服用后，能引起机体某些器官、组织、细胞的过度增殖，形成良性或恶性肿瘤。目前认为有肯定致癌作用的药物有：己烯雌酚、氮芥、环磷酰胺、非那西丁等。

9. 致畸作用　孕妇服用某些药物后可引起婴儿的先天性畸形。致畸作用主要发生在妊娠的头三个月内，即器官形成期。但有些药物对胚胎发育的各个阶段都有影响。已证实的致畸药物有多种，如己烯雌酚、雄激素、氯丙嗪、甲氨蝶呤。环磷酰胺等。

10. 致突变作用　指药物影响人体基因，引起基因的突变。但目前尚未见明显证据的药物有该作用。

二、药物不良反应的分型及产生机制

根据药物不良反应的临床表现与药理作用关系可分为 A 型和 B 型两大类型。

（一）A 型不良反应

主要是由于药物的药理作用过强所致。其特点是可预测，与剂量相关，发生率高而死亡率低。

其产生机制主要有：

1. 药代动力学因素　表现在药物吸收、分布、代谢与排泄各个过程中。例如，脂溶性的药物在胃肠道吸收快，易产生不良反应；血浆蛋白含量低下时，与血浆蛋白结合高的药物其游离浓度显著增高而易致不良反应；肝、肾功能明显减退时，主要在肝内代谢和经肾脏排泄的药物，其血药浓度会明显升高引起不良反应。

2. 影响机体内离子平衡某些药物，如抗心率失常药、利尿药可影响体内的 Na^+、K^+、H^+ 平衡而引起低 Na^+、低 K^+ 血症等。

3. 靶器官的敏感性增强　当某种原因使靶器官或受体的敏感性增强时，药物作用显著增强从而导致不良反应。

（二）B 型不良反应

指与药物的药理作用无关，而与药物异常性及患者异常性有关的反应。其特点是很难预测，与剂量无关，发生率低而死亡率高。如特异质反应，过敏反应，致癌及致畸作用等。药物异常性指药物有效成分降解及药物添加剂、助溶剂、稳定剂、

着色剂、赋形剂或药物化学合成中所产生的杂质等。患者异常性主要指患者特异的遗传特性，如特异质、过敏性体质等。

其产生机制主要为：

1. 药物因素　药品不纯或含有杂质，药物有效成分降解作为致敏原而引起机体的不良反应。

2. 机体因素　某些个体存在先天性的遗传、代谢酶方面的缺陷，如肝脏缺少乙酰化酶的患者，服用异烟肼后可致多发性神经炎和维生素 B缺乏症。

三、药物不良反应的临床判定

临床用药较为复杂，多种药物同时应用时更是如此。正确判断用药过程中是否发生了不良反应，有助于医生及时采取防治措施，调整治疗方案，以保证病人的用药安全。

(一)判定原则

1. 用药时间与不良反应出现时间有无合理的先后关系。即药物不良反应发生在用药之后，且时间上的这种先后关系合理，则有助于确定因果关系。

2. 不良反应是否与该药已知的不良反应相符。若相符，则有助于确定因果关系。若不相符，亦不能轻易否定，因为很多药物在上市前，对其不良反应的了解仍然有限，上市后还可能出现某些新的不良反应。

3. 所出现的不良反应是否能用患者病情、用药情况合理解释。若不能合理解释，则有助于确定因果关系。

4. 停药或减量后，不良反应是否消失或减轻。若是，则有助于确定因果关系。但有些药物的残留效应或后遗作用时间较长，不良反应在停药后可持续一段较长时间，临床判断时应予以注意。

5. 再次用药后，不良反应是否再次出现。若是，则有助于确定因果关系。但应注意，此判定原则必须在病人能耐受的范围内进行，对影响心、脑、肺、肾、肝等重要组织器官的不良反应则不宜进行此项判定。

(二)分级标准

根据上述五项判定原则，药物不良反应可判定为肯定、很可能、可能、可疑和不可能五级，具体标准见表1-2。

表 1-2　药物不良反应判定标准与分级

分级	标准				
	1	2	3	4	5
肯定	+	+	−	+	+
很可能	+	+	−	+	?
可能	+	+	±	±	?
可疑	+	−	±	±	?
不可能	−	−	+	−	?

注：+表示肯定　−表示否定　±表示无法肯定或否定？表示情况不明

当然，上述判定原则和分级标准都是相对的。由于临床用药的复杂性，可能会出现干扰药物不良反应判定的各种因素，因此，医生只有通过细致的临床观察，综合考虑各项因素，才能有效判定是否发生了药物不良反应。

四、药物不良反应的监测

对药物不良反应进行有效监测，有利于临床医生及时采取防治措施，调整用药方案，以确保病人的用药安全。同时，也可为药物的安全性评价提供有力证据，对临床合理用药有着重要影响。

（一）监测方法

1. 自发呈报系统　自发呈报系统又分为正式自发呈报和非正式自发呈报。前者是国家或地区设有专门的药物不良反应登记处，由有关的监测机构来收集、整理自发呈报的药物不良反应资料，并负责信息反馈。优点是监测范围广，时间长。药物一旦上市即被列入监测范围，且不受时间限制，使不良反应能得以及早发现。缺点是可能出现资料偏差和漏报。后者主要是指由临床医生自发向医药商或医药期刊投稿报道。优点是医生的观察全面、细致、结论可靠。缺点是延误时间过长。

2. 集中监测系统　是指在一定的时间（如数月或数年），一定范围（某一地区、几家医院或几个病房）内根据研究目的详细记录药物不良反应发生情况。监测对象可以是住院病人或门诊病人。根据研究目的可分为病人源性和药物源性监测。前者以病人为线索，了解用药及不良反应情况，后者以药物为线索，对一种或多种药物不良反应进行监测。通过对监测资料的收集和整理，可对药物不良反应发生的一般情况有初步了解。如不良反应出现的程度、部位、持续时间等；是否因不良反应而停药或延长住院期限；各种药物引起的不良反应发生率及转归等。

3. 病例对照研究是指对比患某病者与未患此病者与药物相关关系的一种研究方法。此法的优点是能迅速进行，费用不高。缺点是易出现资料偏差，在资料不全时很难选择对照。故采用此法时，需要良好设计和正确解释。

4. 队列研究　队列研究是将样本分为两组，一组为用某药患者，另一组为不用该药患者，以观察其结果差异，即不良反应的发生率或疗效。前瞻性队列调查在药物不良反应监测中较常用，其优点有：①可收集到所有的资料；②病人随访能持续进行；③可评估相对和绝对危险度；④假设可产生，可检验。缺点是：①资料可能偏性；②易漏查；③若不良反应发生率低，需扩大观察对象；④费用较高。

5. 记录联结　发生于个体的事件，如出生情况、婚姻、住院情况、处方及死亡等一般均有记录存档，若将上述记录存档的各种信息联结起来，有可能发现与药物有关的事件，即记录联结。而计算机的应用更有利于记录联结的应用。

6. 记录应用是在一定范围内通过使用研究药物的每个病人全部有关资料，提供没有偏性的抽样人群，从而了解药物不良反应在不同人群（老年、孕妇、儿童）的发生情况，计算药物不良反应发生率，寻找药物不良反应的易发因素。可用于假设检验。

(二)研究策略和方法选择

药物不良反应的发生率常可分为以下几种情况：①药物常引起罕见不良反应；②药物很少引起常见不良反应；③药物很少引起罕见不良反应；④药物常引起常见不良反应；⑤药物较常引起常见不良反应。

可根据药物不良反应的发生情况来选择恰当的监测方法。在第一种情况中，药物引起不良反应的发生率较高，而该种疾病或不良反应的表现又不常见，这种情况在上市前的研究中能较易发现。即使上市前没有发现，上市后也很可能通过临床观察发现。药物上市后经过一段时间，流行病学特征已明显，药物与不良反应之间的关系则很容易确定，假设成立后，可采用病例对照研究来证实。

在第二种情况下，无论是临床实践还是相关研究都难以确定药物与不良反应的关系，无法进行研究。

第三种情况在临床多见。但药物上市前却较难发现，主要是观察例数不够。正式自发呈报可以较早发现该种情况的不良反应，形成假设或提出警告。在确定因果关系时，宜采用病例对照研究。

第四种情况往往难以被非正规研究发现，它需要较好的临床设计。可采用队列调查进行研究。

第五种情况难以被自发呈报所发现。因为药物引起疾病的比率占整个病例的小部分，故常需采用病例对照研究。亦可采用列队调查来监测。

第七节　剂　型

所谓剂型（forms）是指将药物制成有利于发挥疗效的不同形状。如片剂便于口服，适用于一般病人；注射剂起效快，适用于急救等。改革剂型也是提高药物疗效，降低不良反应的一条重要途径。如治疗顽固性哮喘的主要药物—— 皮质激素，由于口服量大，不良反应严重，改成气雾剂使用后，平喘剂量仅为口服量的 1/10，且不良反应明显下降。有些药物，制剂的优劣能明显影响药物疗效，如氯霉素，地高辛等药物仅因制片工艺上的细微差别，可使药效产生显著差异。因此，了解药物剂型知识，有助于临床合理用药。

一、药物剂型的发展

从传统的膏、丹、丸剂型到目前最新的体内自调试给药系统，药物剂型有了长足的发展。而且，随着制药工艺的不断改进，对药理学、药剂学及其它相关学科知识的不断了解，药物剂型还会朝着高效、低毒、安全、方便的原则不断改进和创新，以极大地满足临床各类患者的需求。根据剂型发展的时间顺序，可分为以下几代剂型：

第一代剂型：简单加工供口服或外用的传统剂型，如膏剂、丸剂、散剂、糊剂等。

第二代剂型：为临床最常用剂型，工业自动化生产，如片剂、注射剂、胶囊

剂、气雾剂等。此类剂型保存、运输及使用都很方便。

第三代剂型：以药动学理论为基础发展起来的缓释、控释给药系统。药物疗效与体内药物浓度有关而与给药时间无关。具有减少给药次数，较长时间维持体内药物有效浓度、疗效好、不良反应少等优点，如心血管药物、口腔牙周用药等。

第四代剂型：靶向给药系统。使药物在体内的选择性作用加强，药物浓度集聚于靶器官、靶组织、靶细胞，如抗癌药物。

第五代剂型：体内自调式给药系统。按机体时间药理学与生理节律同步的脉冲式给药，并可根据机体的信息反馈来调节给药，即发病高峰时体内释药量增加（所给药量与发病情况在药物安全范围内成正比），病情缓解时释药量减少或停止，如胰岛素制剂。

药物新剂型的应用将使缓释和控释给药系统进一步替代有血药峰、谷浓度的普通剂型。靶向性、脉冲式自调给药系统的应用也将逐步增加。但由于某种疾病和某种药物的给药系统不一定适合另一种疾病和药物，必须发展多种多样的给药系统来适应不同的治疗需要。

二、临床常用剂型

1. 溶液剂（solutions）又称水剂，多为化学药物的澄明水溶液，可供内服与外用，如 2%氟化钠溶液、4% 的硼酸溶液。药物以甘油为溶剂制成的溶液，称甘油剂，供外用，如碘甘油。

2. 注射剂（injections）是药物的无菌溶液或混悬液，供注射用，如盐酸肾上腺素注射剂。有的药物在溶液中不稳定，则以其灭菌的干燥粉末封装于安瓿中，称为粉针剂，临用时再制成溶液，如青霉素钠盐。

3. 酊剂（tinctures）一般指生药用不同浓度的乙醇浸出而制成的澄清液体制剂，如澄皮酊。亦可用流浸膏稀释制成，如颠茄酊。某些化学药品的乙醇溶液也习惯称为酊剂，如碘酊、麝香草酚酊。

4. 乳剂（emulsions）是指互不相溶的两种液体，如油类药物和水，经过乳化剂的处理，制成均匀而较稳定的乳状液体，常供内服用，如鱼肝油乳剂。

5. 膏剂（unguents）是指药物加入至适宜基质中制成的半固体外用制剂。常用的基质有凡士林，羊毛脂，豚脂。用凡士林等做成的软膏能阻碍用药部位的热发散，称热性软膏；用含水羊毛脂等制成的软膏有利于用药部位的热发散，称凉性软膏。如克霉唑软膏。

6. 糊剂（pastes）成分和制法均与软膏相似，专供外用。由于含有较大量的粉末（25%以上），故硬度较高，油腻较少，能吸收较多的患部分泌物，如口腔科常用的碘仿糊剂，氢氧化钙糊剂等。

7. 栓剂（suppository）是供栓入身体不同腔道的一种软性制剂，重量和形状因用途而有差别。肛门栓剂是圆锥形，重约 2g，阴道栓剂卵形或球形，重约 5g。常用的基质有甘油、明胶、柯柯豆脂。

需要全本请访问 www.ertongbook.com