

临床药理学

第一章 绪论

第一节 临床药理学发展概况

临床药理学（clinical pharmacology）

临床药理学属于药理学的分支，是研究药物在人体内作用规律和人体内药物相互作用过程的一门交叉学科。它以药理学和临床医学为基础，阐述药物代谢动力学（简称药动学）、药物效应动力学（简称药效学）、毒副作用的性质和机制及药物相互作用规律等。

临床药理学发展

- 临床药理学真正成为一门科学是始于**20世纪30年代**，其概念由美国**Cornell**大学的**Gold**教授提出。
- **1954年**，美国约翰·霍普金斯大学在**Lasagna L.**领导下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机构，开设了临床药理学课程。

临床药理学发展

- **20世纪60年代初期**，震惊世界的沙利度胺事件，确立了它在**新药**研究中的重要位置。
- **1968年**世界卫生组织制定了《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。

我国临床药理学发展

- 我国临床药理研究早在**20世纪60**年代初期就已经开始。
- 中国药学会在**1978**年全国学术会议上组织了临床药理进展的学术报告。
- **1979**年7月,中国药学会在北京召开了第一届全国临床药理专题讨论会
- **20世纪80**年代以后临床药理学迅速发展。

我国临床药理学发展

- **1982年**中国药学会药理学学会成立临床药理专业委员会。
- **1983年**卫生部指定了**14个**临床药理基地, 负责新药临床药理评价。
- **1984年9月**我国颁布了首部《中华人民共和国药品管理法》及其有关细则。
- 今后, 应如何开展具有我国特色的临床药理学工作, 是我国广大医药工作者迫切希望解决的问题, 也是我国临床药理工作者应负担的艰巨任务。

第二节 临床药理学研究内容

临床药理学研究内容

临床药理学的研究内容主要包括药效学研究、药物动力学研究、毒理学研究、临床试验及药物间的相互作用。

一、药效学研究

- 药效学（**pharmacodynamics**）主要研究药物对人体(包括老、幼、正常人与患者)生理与生化功能的影响、临床效应以及药物的作用原理。药效学研究分为临床前药效学和临床药效学研究。
- 影响药效的因素有很多，比如药物的剂量、剂型、工艺、复方组成等，患者的年龄、性别、遗传因素、精神因素、疾病影响等，以及其他因素如给药途径、给药时间、连续用药、联合用药等

二、药物动力学研究

- 药物动力学（**pharmacokinetics**）是定量研究药物在机体内吸收、分布、排泄和代谢（简称体内过程）规律的一门学科。临床药物动力学（**clinical pharmacokinetics**）是药物动力学原理在临床治疗中的应用，具体地讲是利用血药浓度检测数据对个体患者给药剂量进行调整，使临床用药更加安全有效。这一工作有时也被称之为治疗药物检测（**therapeutic drug monitoring, TDM**）。

三、毒理学研究

- 毒理学（**toxicology**）研究是在研究药物疗效时应同时观察药物可能发生的副作用、中毒反应、过敏反应和继发反应等。
- 毒理学研究主要是通过应用生理学、药理学、生物学、生物化学和病理学等基础学科的理论和技术，通过动物实验、临床观察等，研究药物的毒性作用及其机制。

四、临床试验

- 临床试验（**clinical trial**）指任何在人体（患者或健康志愿者）进行的药物系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应和（或）试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。
- 临床试验一般分为 I、II、III 和 IV 期临床试验。各期临床试验的目的和设计是不相同的。

五、药物相互作用

- 药物相互作用(**drug interaction**) 是指两种或两种以上的药物合并或先后序贯使用时，所引起的药物作用和效应的变化。
- 药物的相互作用按照发生的原理可分为药效学和药物代谢动力学相互作用。

第三节 临床药理学的学科任务

临床药理学的学科任务

临床药理学的任务包括：指导临床合理用药、新药的临床研究与评价、治疗药物监测、药物不良反应监测、市场药物的再评价等。

一、指导临床合理用药

- 合理用药是指根据疾病种类、患者状况和药理学理论选择最佳的药物及其制剂，制订或调整给药方案，以期有效、安全、经济地防治和治愈疾病的措施。
- 合理用药的基本要素：1.安全性 2.有效性3.经济性

二、新药的临床研究与评价

- 新药临床研究与评价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有效性进行评价。
- 新药的临床研究，指新药开发研究后期的临床药理学研究，以认识新药用于人体的安全有效性，根据不同类别新药的技术要求分为临床试验和生物等效性试验。
- 新药评价包括活性筛选、药学评价、临床前药理学和毒理学评价、临床药理学评价等。

三、治疗药物监测

治疗药物监测（**therapeutic drug monitoring, TDM**），是在药动学原理的指导下，应用现代先进的分析技术，测定血液或其他体液中药物浓度，用于药物治疗的指导与评价。

三、治疗药物监测

通常在以下几种情况，应进行血药浓度监测：

- 1.治疗指数低的药物，即安全范围窄、毒性大的药物；
- 2.血药浓度与药理作用具有相关性，血药浓度和靶组织的浓度具有显著相关性；
- 3.具有非线性药动力学特征的药物；
- 4.长期用于治疗 and 预防的药物，如抗癫痫药物；
- 5.药动力学个体差异大的药物；
- 6.未见预期疗效或怀疑患者药物中毒时；
- 7.肝、肾或胃肠功能不良的患者；
- 8.合并用药产生相互作用而影响疗效时。

四、药物不良反应监测

- 药物不良反应（**adverse drug reactions, ADR**）系指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。
- 开展药品不良反应监测是为了尽早发现各种类型的不良反应，研究药物不良反应的因果关系和诱发因素，使药品监督管理部门及时了解有关不良反应的情况，并采取必要的预防措施，以保障临床用药安全

五、市场药物的再评价

市场药物再评价(**revaluation of marketing drugs**)是对已批准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做出科学评价，为药品管理部门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。

第四节 新药的临床药理评价

新药的临床药理评价

- 《中华人民共和国药品管理法实施条例》规定“新药，是指未曾在中国境内上市销售的药品”。
- 国家食品药品监督管理局颁发的《药品注册管理办法》进一步明确规定“新药申请，是指未曾在中国境内上市销售药品的注册申请。已上市药品改变剂型、改变给药途径的，按照新药管理”。
- 这些规定指明新药管理范畴。新药的来源包括：天然产物、半合成化学物质、全合成化学物质。

我国的临床试验分四期，即 I、II、III、IV 期临床试验。

- I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。
- II 期临床试验是治疗作用摸索阶段。
- III 期临床试验是治疗作用确证阶段。
- IV 期临床试验是新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段。

第五节 临床试验方法学

临床试验方法学

- 临床试验的设计过程中，必须遵循**Fischer**提出的三项基本原则，即对照原则、随机化原则和重复原则。
- 在临床试验中，常用的试验方法主要有对照、随机、盲法试验及安慰剂等。

一、对照

- “对照”，是指接受某特定治疗与未接受某特定治疗而其他条件完全一致时的比较。
- 对照的分类概括为以下几类：标准疗法对照、安慰剂对照、相互对照等。标准疗法对照是以常规或现行的最好疗法作对照。
- 临床试验常用的对照方式有随机平行对照试验、交叉对照试验及序贯对照试验。

（一）随机平行对照试验

- 随机平行对照试验是指将受试对象随机、均衡地分为两组或多组，各组分别用药进行比较。
- 优点：方法简单易行；实验条件如能严格控制，基本可排除与药物作用无关的因素的干扰；可用于多种药物疗效的比较；病例来源较为方便。
- 局限性：所需病例较多；较适用于一个疗程即可治愈的疾病；条件均一性差；由于所需病例数多，试验规模大、耗时久、花费大，给试验单位在经济上和管理上都带来较大的负担等。

(二) 交叉对照试验

- 交叉对照试验是指对同一患者进行自身对照试验，也可在不同患者中进行组间交叉对照试验。
- 在交叉试验中，当被比较的药物多于两种时，可采用拉丁方设计。

(三) 序贯对照试验

序贯对照试验是指将受试者配对后随机分配到两个处理组，每得到一对试验结果就进行一次统计分析，直至以一定的显著性水平得出结论，即可结束试验。

二、随机

- 随机常用方法有以下几种：单纯随机抽样、均衡随机、均衡顺序随机等。
- 随机分组优点：随机分组法可以保证在分组时不掺入个人意愿，从而避免组间的不均衡；随机分组法可以消除试验者试图纠正由于分组出现的偏性从而造成的另一种不均衡；随机分组法符合统计分析的基本要求，可使最终统计结论科学可信。

三、盲法试验

- 盲法试验是指为了消除临床试验中主观因素的影响，试验者可以选择不让患者或者同时不让医生、患者双方知晓试验意图的方案。
- 盲法试验主要包括非盲性临床试验、单盲临床试验、双盲临床试验、三盲临床试验。

四、安慰剂

- 安慰剂是指没有药理活性的物质如乳糖、淀粉等制成的与试验药外观、气味相同的制剂，作为临床对照试验中的阴性对照物。
- 安慰剂的主要作用有：排除医师、患者精神因素在药物治疗中的干扰；排除治疗过程中疾病自身变化的因素；安慰剂作为阴性对照用于随机对照试验，使新药在盲法条件下得到确切评价。

第六节 临床试验的伦理学要求

一、临床试验引入伦理学的必要性

为保证药品的安全有效、质量可控，任何一种新药在上市前必须要完成临床前研究和临床试验。

而临床试验的对象是人而非动物，因此不仅要做好临床试验方案设计，更要处理好相关的伦理学问题

二、临床试验伦理学的影响因素

- 临床试验伦理学的影响因素有很多，如：社会制度与文化环境、研究者的道德素养及名利思想、制药行业的利益驱动等。
- 在人体中进行每一项生物医学研究之前，研究者均须仔细评估受试者可能预期的风险和利益。对受试者利益的关注应高于出自科学与社会意义的考虑。

三、临床试验伦理学的核心内容

临床试验伦理学的核心内容：

1. 尊重患者决定参加或不参加试验的权利；
2. 试验设计的过程中对患者的约束和潜在的危险应当是可以承受的；
3. 容易受到伤害及不能做出同意或不同意决定的人群，如幼儿、孕妇和老年人应禁止参加试验。

三、临床试验伦理学的核心内容

对于任何形式的临床试验，都应遵循以下伦理学原则：

- (一) 维护受试者的利益
- (二) 试验的科学目的性
- (三) 知情同意
- (四) 公平合理