

临床药理学知识点（复习期末考试）

临床药理学知识点

第一章绪论

1、※临床药理学(clinical pharmacology)

是以药理学与临床医学为基础，研究药物与人体相互作用及其规律的学科。

2、临床药理学以人体为研究对象，※其内容包括：安全性、临床药物代谢动力学、临床药效学研究、药物相互作用、临床试验。

3、新药的临床研究与评价是临床药理学研究的重点

①《药品注册管理审评办法》将新药临床试验分为 I、II、III 和 IV 期

②新药的临床研究必须要遵循赫尔辛基宣言原则

③必须符合中国 GCP 的要求

注意：最基本的要求是安全、有效及各项数据的可靠性，并应正确地应用合适的统计方法。第二章临床药动学与群体药动学

第三章临床药效动力学

1、※临床药代动力学 (Clinical Pharmacokinetics, CPK)

应用药代动力学原理阐明药物体内过程及人体内药物浓度随时间变化规律；研究临床用药过程中，人体对药物处置动力学过程以及各种临床条件对体内过程的影响；计算或预测药物浓度水平；制定最佳给药方案、剂量和给药频度；指导临床合理用药。

2、药物体内过程

吸收、分布、代谢、排泄

3、代谢 (metabolism) ※

(1) 代谢部位：肝脏是主要部位

(2) 反应类型：I相代谢、II相代谢

(3) 催化酶：微粒体酶系与非微粒体酶系

微粒体酶系：CYP450 酶

4、※分别举出五种酶诱导剂与酶抑制剂？

酶诱导作用:

药物: 巴比妥类、格鲁米特、甲丙氨酯、保泰松、苯妥英钠、灰黄霉素、利福平、乙醇

酶抑制作用:

药物: 别嘌呤醇、氯霉素、异烟肼、西米替丁、磺胺苯吡唑

5、※药物转运体? 分类?

A、定义: 指器官组织细胞膜表面存在一系列以药物为底物的特殊转运蛋白质的统称, 介导药物跨膜转运。

B、两大类超家族:

(1) 摄入性转运体 (溶质转运体超家族)

①有机阴离子转运体 (OAT) ②有机阴离子多肽转运体 (OATP) ③有机阳离子转运体 (OCT) ④寡肽转运体 (PEPT) 等。

(2) 外排型转运体 (ABC 结合盒转运体超家族)

①乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) ②肺耐药蛋白 (LRP) ③多药耐药相关蛋白 (MRP) ④P-糖蛋白 (P-gp) 等。

6、※主要药代动力学参数有哪些? 生物利用度? 稳态血药浓度? 负荷剂量?

(1) 主要药代动力学参数有: 表观分布容积、半衰期、清除率、稳态血药浓度、积累系数、波动百分比 (波动系)、负荷剂量、生物利用度、药-时曲线与曲线下面积

(2) 稳态血药浓度: 若以一定时间间隔, 以相同的剂量多次给药, 则在给药过程中血药浓度可逐次叠加, 直至血药浓度维持一定水平或在一定水平内上下波动, 该范围即称为稳态浓度。

(3) 负荷剂量: 临床用药时, 为尽快使血药浓度达稳态而给予一个较维持剂量大的首次剂量。

(4) 生物利用度: 经任何给药途径给予一定剂量药物后到达全身血液循环内药物的百分比, 生物等效性评价参数

7、※生物标志物? 分类? 肿瘤化疗中的已知有效的生物标志物。

(1) 定义: 是生物学介质中可以检测到的细胞、生物化学或分子改变, 测定这些指标可表征生物样本中结构和功能的异常变化。

(2) 分类：接触生物标志物、效应生物标志物、易感性生物标志物。

(3) 已知的有效标志物：与临床疗效相关的有效标志物。曲妥珠单抗（赫赛汀）：HER2 表达、西妥珠单抗（爱必妥）：EGFR 和 KRAS 突变、酪氨酸激酶抑制剂：EGFR 突变

8、※群体药代动力学(ppk)：应用药代动力学原理结合统计学方法，研究某一群体药代动力学参数的分布特征，即群体典型病人的药代动力学参数和群体中存在的变异性。

9、※临床药效学：研究药物对机体的作用和机制的科学，也包含药物、人体及环境等因素对药效的影响。

第四章治疗药物监测与个体化给药

1、※治疗药物监测概念、意义及监测指征

(1) 治疗药物监测：(Therapeutic drug monitoring, TDM) 在药代动力学原理指导下，应用先进分析技术，通过测定血液药物浓度或其他体液中药物浓度，用于指导临床合理用药，达到增加疗效，避免或降低不良反应目的，同时也为药物中毒诊断以及病人是否遵医嘱提供重要依据。

(2) 临床意义：个体化给药；药物中毒诊断；判断病人用药依从性；进行临床药代动力学和药效学的研究，探讨新药的给药方案

(3) TDM 的临床指征

- ①治疗指数低：地高辛
- ②具有非线性药代动力学特征药物：苯妥英钠等；
- ③治疗作用与毒性反应难以区分地高辛；
- ④特殊病理或生理条件下用药。如：肝、肾障碍等；
- ⑤合并用药。如茶碱与两性霉素 B 或强的松合用均引起茶碱血药浓度降低。
- ⑥怀疑中毒或患者依从性。

2、※有效血药浓度范围、安全有效变异？

(1) 有效血药浓度范围(治疗窗)：最小有效浓度至最小中毒浓度之间的浓度范围。*有效血药浓度范围是一个统计学结论，建立在大量

临床观察的基础之上，是对大部分人而言的有效且能很好耐受的范围，并不适用于每个人和每一个具体情况。

(2) 安全有效变异：(safe and effective variability SEV) 临床治疗时，可以接受的个体间变异。

3、※哪些药物需要监测活性代谢产物

需检测活性代谢产物：普鲁卡因胺→N-普鲁卡因胺；胺碘酮→N-去胺碘酮；霉酚酸酯→霉酚酸；奎尼丁→3-羟基奎尼丁；扑米酮→苯巴比妥；普萘洛尔→4-羟基普萘洛尔；

利培酮→9-OH 利培酮

4、※他克莫司有效浓度范围？

他克莫司 C 有效浓度范围※

肝移植 (ug/l) 肾移植 (ug/l) 心脏移植 (ug/l)

0-1 月：10~15 15 ~20 15 ~20

1-3 月：10~12 10 ~15 10 ~15

3-6 月：7~10 8 ~12 8~12

>6 月：5~7 5 ~8 5 ~8

5、※※掌握稳态一点法、重复一点法及肾衰时给药方案的计算方法。

(1) 稳态一点法(一级)：多次给药达稳态后采一次血，所测浓度与目标浓度相关性较大，调整方案公式： $D' / D = C' / C$

条件：①浓度与剂量呈线性关系；②采血必需在达稳态后进行；

③通常采集谷浓度。

(2) 重复一点法：

①采血 2 次，求算两个重要参数： k 与 V_d

②方法：给予病人 2 次试验剂量，每次给药后采血 1 次，采血须在消除相同一时间，准确测定两次 C，按下式计算：

$$; V_d = (D * e^{-k \tau}) / C_1$$

C_1 和 C_2 分别为第一次和第二次所测血药浓度值

D 为试验剂量

τ 为给药间隔

注意：①只适于第1次和第2次所测C，不能达稳态；②血管外给药时，应在消除相采血；③C值要务求准确，否则参数误差很大。

(3) 肾衰时给药方案(肾排泄为主的药物)

①肾功能指标:肌酐清除率(CL_{cr})

②测定方法:(1)收集24小时尿;

(2)使用公式:

$$K' = K[(Cl'_{Cr}/Cl_{Cr}-1) \times Fu]$$

【Cl'_{Cr}和Cl_{Cr}分别为肾衰和正常情况下的肌酐清除
Fu为药物由尿中排泄的分数】

$$Cl_{cr} = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重} / 72 \times CL_s (\text{男})$$

$$Cl_{cr} = 0.9 \times (140 - \text{年龄}) \times \text{体重} / 72 \times CL_s (\text{女})$$

$$\text{调整因数} = 1 / (F(K_f - 1) + 1)$$

$$K_f = \text{实测 } Cl_{cr} / \text{正常值}$$

$$\text{剂量} = \text{成人剂量} / \text{调整因数}$$

$$\tau' = \tau \times \text{调整因数}$$

6、(1)例:某哮喘病人口服茶碱,1次/8小时,100mg/次,两天后测得偏谷浓度为4ug/ml,试调试至合适剂量。

(2)给一病人静脉滴注某药物试验剂量250mg,12小时采血后,立即给与第2次剂量250mg,仍在12小时后采第2个血样。测得C₁与C₂分别为4.5mg/L和6.15mg/L,求算k与V_d。

(3)庆大霉素,F=0.9,男性病人CL_{cr}为60ml/min,若肾功正常者按8小时给80mg的剂量计算,如何调整给药剂量?(正常CL_{cr}=120ml/min)

7、血药浓度与药理效应

(1)对大多药物而言,药理作用的强弱和持续时间,与药物的受体部位的浓度呈正比。(2)血液中的药物浓度间接反映了药物在受体部位的浓度。

8、需进行TDM的药物

分类药品

强心甙地高辛、洋地黄毒甙

抗癫痫药苯妥因钠、苯巴比妥、卡马西平、扑米酮、
丙戊酸钠、乙琥胺

抗心律失常药利多卡因、普鲁卡因胺、奎尼丁等

β 受体阻断剂普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔等

平喘药氨茶碱

抗抑郁药丙米嗪、地昔帕明、阿米替林、多虑平等

抗躁狂症药碳酸锂

免疫抑制药环孢素 A

抗生素氨基甙类、万古霉素、氯霉素等

抗恶性肿瘤药甲氨蝶呤、环磷酰胺、阿霉素等

第五章 药物临床试验

1、药物临床试验概述

(1) ※概念：指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药品的系统性研究，以证实或揭示试验用药品的作用、不良反应/或试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验用药品的疗效与安全性

(2) 目的：确定试验用新药的有效性和安全性

(3) 内容：临床试验、生物等效性试验

2、临床试验受试者权益的保障：知情同意书、伦理委员会

3、※※我国关于药物的临床试验的分期此处为重点请熟记

课本 71 页表格以下仅

为参考)

(1) 新药的临床研究包括临床试验和生物等效性试验。

(2)新药的临床试验分为 I、II、III、IV 期。

I 期新药临床试验

I 期新药临床试验初步的临床药理学及人体安全性评价试验，是新药临床试验的起始阶段。

观察人体对于新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制定给药方案

提供依据。

内容为药物耐受性试验与药代动力学研究。

试验对象为健康志愿者（20~30 例）

II期新药临床试验

II期新药临床试验随机盲法对照临床试验。

对新药有效性及安全性作出初步评价，推荐临床给药剂量。

治疗作用初步评价阶段，试验对象为病人（100 例）。

其目的是初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也

包括为 II期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。

此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括

随机盲法对照临床试验。

试验设计的“四性原则”

III期新药临床试验

扩大的多中心临床试验。

应遵循随机对照原则。进一步评价有效性、安全性。

治疗作用确证阶段。

其目的是进一步验证药物对目标适应症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份的依

据。

试验一般应为具有足够样本量的随机盲法对照试验。

应在 II期临床试验之后，新药申报生产前完成。

病例数：试验组 \geq 300 例。

单一适应证：随机对照 100 对，另 200 例开放试验

2 种以上适应证：随机对照 200 对，另有 100 例开放试验

IV期新药临床试验

新药上市后监测。

在广泛使用条件下考察疗效和不良反应(注意罕见不良反应)。

开放试验，不要求设对照组，但根据需要可进行小样本随机对照试验。

病例数：>2000 例

4、※GCP 定义：药物临床试验全过程的标准规定，包括方案设计、组织、实施、检查、稽查、记录、分析总结和报告全过程，以保证药物临床试验过程规范，保护受试者的权益和保障其安全，保证药物临床试验资料完整、准确、公正，结果科学可靠。

5、※知情同意书的主要内容：应包括药物临床试验的基本信息、受伤害的受试者获得治疗与赔偿的权利、受试者参与研究的利益与风险等。

6、伦理委员会应由多学科背景的人员组成，至少 5 人，伦理审查会议严格执行回避制度，与受审临床试验项目相关的委员不能参加会议。

7、化学药品六类、已有质量标准的药品只需要做生物利用度实验和生物等效性实验

8、SOP（药物临床试验标准操作规程）

9、药物临床试验设计的原则：代表性原则、重复性原则、随机性原则、合理性原则

一、※药物临床试验设计原则及分类是什么？

答：药物临床试验设计的原则：代表性原则、重复性原则、随机性原则、合理性原则
试验设计分类

1、对照试验设计

(1) 安慰剂对照（阴性对照）：

※①安慰剂的药理效应?剂量效应相关性②安慰剂的不良反应?剂量效应相关性
(2) 阳性对照：临床试验对照药品应当是已在国内上市销售的药品

(3) 平行对照：是进行探索性和确证性临床试验最简单、常用

(4) 交叉对照：用于比较、观察两个试验阶段、两种试验药物的同一种药物两种或多种

不同配方的临床疗效(如生物等效性或临床等效性试验)，常用 2X2

交叉设计

2、 随机试验设计

(1) 单纯随机 (掷币法、随机数字表法)

(2) 区组随机 (区组随机表)

(3) 分层分段均衡随机

3、 盲法试验设计

①分类: 双盲、单盲、三盲、双盲双模拟

(1) 双盲法的目的是为了排除病人及医务人员主观偏因对试验结果的影响

(2) 单盲法, 仅对病人保密而不对医生保密 ②临床试验中以双盲法作为优先选择的方法。 45 双盲法和双盲双模拟法示意图

双盲法

双盲双模拟法 A 药

B 药 A 药 B 药

试验药 1A 药安慰剂对照药 2

B 药安慰剂

服 A 药组:

(A 试验药, B 安慰剂 1+4)服 B 药组:

(B 试验药, A 安慰剂 2+3)3

42015/10/11 二、※简述药物临床试验的分期和内容 (答案见书本 71 页)

三、※如何设计新药耐受性试验?

答: 1、 单次给药耐受性试验

(1) 受试者: 健康成人 (18~40 岁), 从初始剂量到最大剂量间设 5 组, 一般 5~8 人/组, 低剂量 2~4 人/组, 接近治疗量 6~8 人/组

(2) 剂量设计: ①最小剂量的计算: 以药效结果计算: 按二种动物的 ED min 的 1/60

从 LD 50 结果计算: 用二种动物的 LD 50 的 1/600

从长期毒性结果计算: 二种动物出现毒性剂量的 1/60

从同类药物临床治疗量的 1/60 开始

②最大剂量：相应或高于临床剂量高限，事先设定好最大的剂量组，但实际未给出耐受量，可以将此最大剂量定为最大剂量

③剂量递增： n 、 $2n$ 、 $3n$ 、 $5n$ 、 $7n$ ，以后为前一剂量的 1/3

(3) 观察指标：症状体征、实验室检查、特殊检查

2、多次给药耐受性试验：确定最大耐受剂量 下降一个剂量 连续用药 5~10 天 观察指标

四、※如何设计新药的药代动力学试验？

答：1、单次给药药代动力学研究：(1) 剂量：低、中、高三种剂量，每个剂量组 8~12 人

(2) 采血点：吸收相 2~3 个点、分布相 3~4 个点、消除相 4~5 个点，全程采血不少于 11 个点

(3) 检测方法：以灵敏专一的检测技术，测定药代动力学参数

2、多次给药药代动力学：(1) 剂量：1 个或数个剂量

(2) 采血点：达稳态测三次谷浓度，最后同单次给药

(3) 检测方法：以灵敏专一的检测技术，测定药代动力学参数

五、※如何设计生物等效性试验？

答：生物等效性是指一种药物的不同制剂，在相同实验条件下以相同剂量作用于人体，其吸收程度和速度无显著性差异。

(1) 采用随机分组、双交叉设计，确保两种制剂的实验条件相同

(2) 吸收程度和吸收速度的差异，分别以两种制剂的 AUC 、 C_{max} 和 t_{max} 进行比较

(3) 通常意义的生物等效性研究是指用生物利用度研究方法，以药动学参数为终点指标，根据预先确定的等效标准和限度进行的比较研究

(4) 在药动学方法不可行时，也可考虑临床综合疗效、药效学指标或体外试验指标等进行比较性研究，但需要充分证明所采用方法的科学性和可比性

第六章药物相互作用

1、※药物相互作用 (drug interaction)：同时或先后应用两种或两种以上的药物时，所引起的药物疗效的变化或药物不良反应的产生。

2、药物相互作用的方式：

①药物相互作用的方式体外药物相互作用，即制剂之间可以发生物理化学反应

②药代动力学方面药物相互作用，即影响药物的 ADME 过程

③药效学方面药物相互作用，即影响药物的药理效应

3、体外药物相互作用分为三种情况：

①药物间发生相互作用，使药效发生变化（静脉输液时，又称配伍禁忌）

②固体制剂成分中假加的赋形剂与药物发生作用（一般影响药物的生物利用度）

③药物与容器的相互作用（硝酸甘油与塑料容器结合失活）

4、动力学方面药物相互作用

(1) 对药物吸收的影响：

a) pH 的影响：应用抗酸药后，提高了胃肠道的 pH，此时如果同服弱酸性的药物，由于弱酸性药物在碱性环境中解离部分增多，故吸收减少。

b) 胃肠道转运体的影响：参与药物转运的转运体主要有：有机阴离子转运多肽、有机阳离子转运体、寡肽转运体、P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白、乳腺癌耐药蛋白

c) 离子与药物的相互作用：钙盐可与四环素类形成难吸收的络合物；铁剂可降低四环素及青霉胺的吸收；氢氧化铝凝胶影响乙胺丁醇、地高辛的吸收。

d) 胃肠运动的影响：抗胆碱药物（阿托品）可使胃排空延缓，使有些药物的峰浓度降低，达峰时间变慢；

食物的影响：左旋多巴竞争结合蛋白质，高蛋白饮食影响左旋多巴的吸收

(2) 组织分布影响主要表现在药物与血浆蛋白结合的竞争

竞争蛋白结合部位：当同时应用多种药物时，它们有可能在蛋白结合部位发生竞争，使某一药被置换出来变成游离型，加大了游离型的比例，可能加大了该药的毒性。

改变组织分布量：华法林置换出呋塞米，导致过度利尿，水电解质紊乱

(3) 药物代谢影响

酶诱导一些药物能增加肝微粒体酶合成，加速另一种药的代谢而干扰该药的作用。

(苯巴比妥、苯妥英钠)

酶抑制肝微粒体酶的活性能被某些药物抑制，使另一药物的代谢减少，作用加强或延长。(氯霉素、雷尼替丁)

(4) 药物排泄影响

a) 肾小球滤过：结合型药物不能通过肾小球滤过膜，游离型药物，分子大小适当者可经肾小球滤过膜进入原尿。

b) 肾小管分泌：有酸性药物载体和碱性药物载体，当两种相同载体的药物并用，可出现竞争抑制。

c) 肾小管重吸收：影响因素有药物的脂溶性、解离型与不解离型比例以及肾小管滤液的 pH 值

(5) 中西药物的药动学相互影响

5、药效学方面药物相互作用

药物效应的协同作用：药理效应相同或相似的药物，如合用可发生协同作用，表现为联合用药的效果等于或大于单用效果之和。

药物效应的拮抗作用：药物效应相反，或发生竞争性或生理性拮抗作用的药物合用，表现为联合用药时的效果小于单用效果之和。

6、※严重的不良药物相互作用

高血压危象

严重低血压反应

心律失常

呼吸麻痹

低血糖反应

严重骨髓抑制

第七章药物不良反应与药源性疾病

1、※药物不良反应（ADR）：是为了预防、诊断、治疗疾病或改变人体的生理功能，在正常用法和用量下服用药物后机体出现的不期望的有害反应。

2、※简述药物不良反应分类与特点

分类：根据不良反应与药物剂量有无关系分类，即ABC法

（1）A型不良反应（量变型异常）：一般可以预测，发生率高，死亡率低

（2）B型不良反应（质变型异常）：发生率较低，但死亡率高，难以预测

（3）C型不良反应（与药物本身药理作用无关的异常）：不可预知、发生率高、死亡率低、长期用药产生

3、A型与B型药物不良反应的特点及区

与药物剂量有关与药物剂量无关反应性质定量定性

可预见性可不可

发生率高低

死亡率低高

肝脏或肾脏功能障碍毒性增加不影响

预防调整剂量避免用药

治疗调整剂量停止用药

4、※药源性疾病（drug induced diseases, DID）由药物引起的人体功能或结构的损害，并有临床过程的疾病。它既是医源性疾病的组成部分之一，又是药物不良反应的延伸。

（不合理用药和机体易感性是诱发药源性疾病的重要因素）

5、※不良反应的可能度（微观评价方法）

（1）符合“肯定(definite)”的标准

用药后符合合理的时间顺序；

从体液或组织内测得的药物浓度获得证实；

符合被怀疑药物的反应特点；
停止用药即可改善，或者再次用药又发生；
不能由病人的疾病所解释。

(2) 符合“很可能(probable)”的标准
在药物应用之后有一个合理的时间顺序；
符合药物已知的反应特点；
经停药证实，但未经再给药证实；
病人的疾病不能解释。

(3) 符合“可能(possible)”的标准
有合理的时间顺序；
可能符合，也可能不符合已知的反应方式；
可以由患者的临床表现或已知的药物反应特征解释。

(4)符合“条件(conditional)”的标准
时间顺序合理；
与药物已知的不良反应不符；不能以疾病来解释

(5) 符合“可疑(doubtful)”的标准
反应很可能是由被怀疑药物以外的其他因素引起。

(6) 暂不能评价不符合上述各标准，有待进一步确认

6、不良反应分级

(1) 轻度：机体可耐受，无需停药

(2) 中度：ADR 比较明显，停药后症状小事

(3) 重度：ADR 明显，无法耐受，必须停药，对症处理

7、※※如何监测与报告药物不良反应？

答：(1)ADR 监测方法：病例对照研究、队列研究、流行病学研究、
医院全面检测系统、自发呈报监测系统

(2) ADR 报告方法：自愿呈报系统、集中监测系统（重点医院
监测+重点药物监测）、记录联结、记录应用

(3) ADR 报告程序：实行逐级、定期报告制度，必要时可以越
级报告

8、※药源性疾病的治疗原则

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/665302222100012010>