

· 药学情报管理 ·

药物试验能检验出全部潜在的问题吗

—药师能够加速药物反应的反馈—

Stephen J Ackerman (专栏作家) 蔡在其译 张紫洞校

在1986年中，FDA收到许多有关药物不良反应的报告达5300多篇。虽然许多反应是轻微的，但有些反应确实严重；据报道，每年报告有12000多例死亡或住院怀疑是与药物作用有关（并非所有这些可疑的反应都已确定）。

这些报告是不是意味着药物批准过程有缺陷呢？是不是药物制造厂把药品投放市场后还要提心吊胆地看看它们是否真起作用？是不是一种药物的批准就意味着绝对安全呢？所有这些问题的回答都是“不”。一项较准确调查的数据表明，药物不良反应发生在每年存档的23亿住院病人和门诊病人的处方中占了很小的百分比。而且一种药物上市后它的发展并没有完结；在某种意义上它永远不会终止。

即使是最广泛的市场前试验也不能盖括所有可能的情况。一项试验也许是3000例为期几个月或甚至是几年，总不可能确认出经过一段较长时间后才会确认的罕见反应或在万人中也许仅有一人受到影响。况且，药物很少在这些潜在易患病组如老年人中进行试验，同时也不会孕妇中试验。因而，对于整个人口来说，并非每个反应能预见到的。

在药品上市前，试验中所发现的副作用和不良反应都在医生（有时是病人）收到的说明书中提到。但在某些情况下，FDA批准药物是附有下述条件的，即继续进行安全性研究以便发现罕见的和长期的反应。

新药上市后的监督

对所有药物来说，为了尽量减少无法预见的灾难性偶然事件并利用产品可能显示任何新益处，在经过FDA准许后要以“上市后监督”的形式继续进行研究开发过程。

FDA和制药工业严密地监测市场上的药物产品。根据最基础的水平，FDA在全国的机构要定期检查厂家以确保优良的制造和实验规范。此外FDA和制药厂都要收集药物不良反应报告。药物公司必须把知道的所有反应报告给FDA。严重的反应必须迅速报告，其余的可每季或每年报送。严重的反应是指造成住院（或延长住院时间），或导致永久残废及死亡。涉及故意的或意外的用药过量、癌症或生育缺陷等常被认为是严重反应。如果制药厂注意到某些反应频繁持续增长，也就是说超过了以往试验所预计的，那么这种增长也必须在15天内上报。

FDA很快地把所有的报告输入到计算机中，然后寻求任一有意义的模型。如果一种重要的新毒性问题出现并被确证，FDA和药厂会有几种选择。一种是改变该产品使用指导以减小剂量或提醒某些易患病人注意。

在紧急及异常情况下，制药厂可主动或由FDA命令将该药品从市场上全部收回。有一种产品的例子可以说明FDA和制药厂如何利用反应报告所获得的信息来迅速保护公众的。在1986年1月，新近批准用于治疗关节炎的消炎药噻丙吩（Suprofen）进入美国市场。及至3月中旬，足有6例不良反应报

告提醒FDA和制药厂的警惕，这些反应可能与“胁痛综合症”有关，这是一种涉及剧痛和肾病的严重副作用。到了4月，一封名为“亲爱的医生”的信把这个情况通知了17万名医生。随后还有三封“亲爱的医生”信函和两篇FDA《药物通报》的文章分发出去。该产品的指导已经修改，把噻丙吩降为第二选择药。以后它的使用突然急转下降，导致实际上已不使用，直至它的生产商正式从市场上撤走。虽然该产品已在欧洲市场销售达四年之久，但是及时迅速的反应报告却使FDA仅在四个月内就确定了以前未曾注意到的副作用的严重性。

药物反应报告

为了有助于追踪观察他们产品的行为，许多药物公司都依靠他们的销售人员。这些男女“推销员”不仅销售产品，而且也从他们访问的医师那里获得信息。他们必须把自己旅行范围内收集到的信息反馈给他们的公司。

FDA和制药工业报告的另一主要来源是医生的直接报告。在美国他们彼此的合作完全是自愿的。没有法律要求他们报告已观察到的反应，而且很少人相信强加的报告要求会起作用。在瑞典即使法律要求这样做，但医生的报告仅占他们观察的不良反应约三分之一。

因为企图对无法预见的反应作出更快、更有效的反应，制药工业和政府都鼓励医生和其它保健专业人员报告更多的不良反应。作为鼓励，一个制药公司还对报告药物反应的医师若能提出有关药物方面的其他报道、治疗和统计模型等给予报酬。

象FDA和制药厂需要迅速分析反应报告，以便发现任何问题，获得该产品效果在不同病人群体中的新信息。一个大的制药厂往往雇有分别由医生领导的三组人员来检查药物反应报告，建立一种内部警告体系及一份季度公司内部报告。若碰到被称为“巨大严重

事件”时，公司可用信件或通过销售人员与他们联系或同时通过这两种办法来通知医师。

然而，此类监督并不仅仅是“损害控制”，因为这些报告并非总是坏的。有时由于药物在市场的更广泛使用发现在试验阶段尚未证明的有益作用。

例如，新闻报告表明纳曲酮(Naltrexone)是一种批准用于海洛因成瘾的治疗药物，对于与AIDS病有关的癌症卡波济氏肉瘤可能有效。在这种情况下，看来该药已经应用而无FDA的正规试验和通知。显然，得到病人的同意，医生注意到该药对免疫系统有效而使用它，用于治疗这种AIDS相关的病情。这是可能的(和合法的)，因为药物经FDA批准投放市场后，那就没有法律要求医生只能将该药用于批准的用途。

权衡危险和利益

是不是有一种制度期望已上市的药物存在不可预见的问题而使得这些药物的消费者成了“豚鼠”？当然不。与控制的试验不同，公开使用某药物，必须使它接触大量不同病人。我们不同的年龄、性别、饮食习惯、整个健康状况，甚至还有遗传学背景，都仅是该药物在试验中可能没有遇到的少数条件。

不论服用多么普通的药物，也会存在某种程度危险的因素。虽然药物经过了一套严格审批程序，一种药物严格的必须开处方(特别是一种新产品)，显然仍必须小心处理。在大多数情况下，一种产品处方开写的适当并按医嘱服用是十分安全的。尽管如此，一种被批准上市的药物并不能保证绝对没有危险。

当然，普遍希望一种100%无危险的药物最终将会使新药的发展受到冻结。一位药政官员指出，诉讼案件的威胁会使许多制药公司回避市场需要但有很多可能的副作用如抗高血压药物的研制工作。

改进程序

政府、工业和消费者运动的许多观察家确信在世界上美国享有最好的新药开发和监督。不过这些观察家们同时承认仍有需要改进的地方。

虽然基本上是健全的，然而药物不良反应报告制度是能够防止事故发生的。当然，要是公司隐瞒这些报告那就等于自杀，因为随着时间的推移，药物的缺点不可避免地会出现。然而，此类事件已有发生。虽然蓄意蒙骗FDA的事件会见诸报纸头条新闻，但必竟很少。

事实上，许多人认为现行的FDA报告要求获得的资料太多，反使有意义的情报淹没在琐事的山峰中。有些人建议药物在上市的头几年后，对报告常规的要求、预期的反应的要求可以删除，而使得反应的频率或严重性得以突出。

然而，上市后监督制度最大的弱点是医生少报药物不良反应。只有不到10%的医生报告他们观察到的反应，即使这些报告也仅占他们观察到的一部分。在FDA领导下的罗德岛州、马里兰州、马萨诸塞州、密西西比州、科罗拉多州的小规模试验发现对FDA的报告制度存在普遍不注意或不使用的现

象。只有55%医生了解该制度（尽管在事实上将FDA《药物通报》通过邮寄给每位美国医生作为经常的提醒物）并且仅有40%的医生知道如何使用它。

Gerald Faich博士是FDA上市后药物监督主任，他认为医生较好的报告延误时间很长。国家的小规模试验计划表明使药物反应报告更加明确并给予一定报酬，那么报告的显著增加是可能的。其他专业人员如护士和药师做出更多的报告也会帮助加速药物反应的信息反馈。

改进成果令人瞩目

事实上，有关这些方面的改进步骤正在进行，结果是令人鼓舞的。1986年全国范围的报告增加了10%，看来反映的不仅是不良反应的数量增加，而且报告也确实增加了。更可喜的是制药工业也发现收到的报告在持续地逐渐增加。

这些步骤仅能改进FDA局长Frank E Yang（医学博士、哲学博士）所号称的“世界上最好的药物上市后监督制度”。问题的实质就是：较好的报告最终会帮助那些发生药物不良反应的病人。

[Pharmacy Times《药学时代》，(8): 79-87, 1988(英文)]

斐济的药学服务事业

Bachu Bhai (斐济药学会秘书)

苟奎斌 王 焱译 张紫洞校

斐济的药学事业由“药学和毒物委员会”管理。该委员会由常任卫生秘书及每年由卫生部长任命的其他四名成员组成。其中两名是斐济药学会推荐的私人开业药师，一名政府的主任药师，另一名是农业部的代表，常任卫生秘书是该委员会的当然主席。

斐济没有授予注册合格证的机构。这种合格证只能由“药学和毒物委员会”承认的一个药学院标准发给。在澳大利亚、加拿大、新西兰和英国获得的合格证均被承认予以注册，这种注册权同样由委员会掌握。

斐济的药房实践，不论在何处主要是两