

药物警戒：确保安全使用药物



2004年10月
世界卫生组织
日内瓦

现代医药改变了对疾病进行管理和控制的方法。然而，尽管这些医药带来了诸多益处，但是越来越多的证据表明，药物的副作用虽然通常可以预防，但却是通常造成患病、残疾，甚至死亡的原因。在一些国家中，药物副作用（ADRs）是十大主要死亡原因之一。除了与产品本身有关的固有危险之外，病人个体对某些药物具有特殊和不可预知的敏感性。此外，如果开具的药物不只一种，往往存在着负面的相互作用的危险。从而，为某一个体从众多可得的选择中挑选和使用最佳与最安全的药物则要求处方医生具有很高的医术。

为了预防或减少对病人的危害及改善公众的健康，评估和监测临床使用药物的安全机制尤为重要。在实践中，这意味着具有一个组织完好的药物警戒系统。药物警戒是一个用以描述监测和评估药物副作用的总括术语，它是有效的药物管理系统、临床实践和公共卫生规划的一项主要内容。

为什么需要药物警戒？

图1显示药物临床试验的程序。药物一旦上市，它便失去了临床试验可靠和受到保护的科学环境并合法地供公众消费。就此而言，大多数药物将只能在少数精心挑选的个体身上进行短期安全性和效验的测试。在一些情况下也只有500名对象，很少超过5000名对象将在药物上市前获得该产品。

因此，出于正当的理由，重要的是对于新的和医学上仍处于发展阶段的治疗要在药物上市之后实际的生活环境中对它的有效性和安全性进行监测。一般需要有关在特定人群组，特别是儿童、孕妇和老年人中使用的更多信息以及关于长期，特别是与其它药物联合使用的效验和安全性方面的信息。经验表明，很多副作用、交叉作用（例如与食物或其它药物）和危险因素只有在药物投放多年之后的若干年中才能显现出来（见表1）。

专栏1 什么是药物警戒？

世界卫生组织将药物警戒界定为与发现、评估、了解和预防药物副作用或任何其它药物相关问题的科学与活动。

图1 药物临床试验

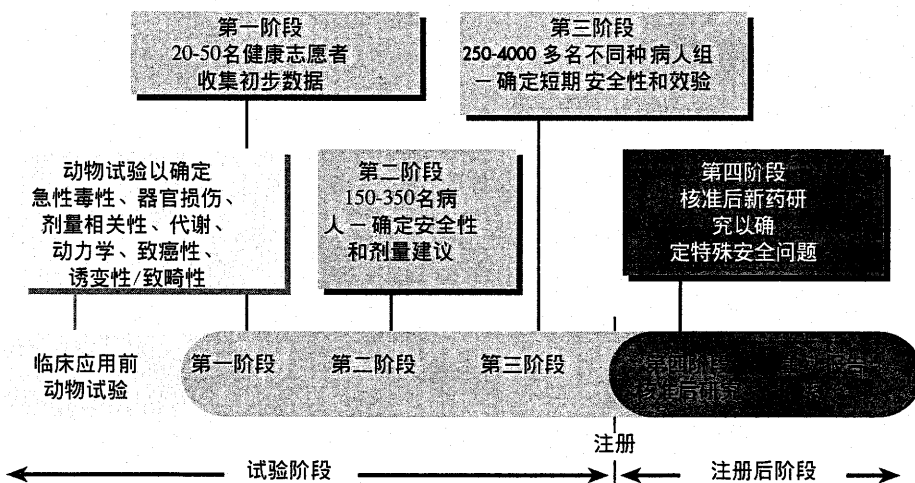




表1 严重和无法预料副作用的传统实例

药物	副作用
氨基比林(aminophenazone)	粒性白血球缺乏症
氯霉素	再生障碍性贫血
氯碘羟嗪	亚急性视神经脊髓炎(SMON)
依托红霉素	淤胆型肝炎
氟烷	肝细胞型肝炎
甲基多巴	溶血性贫血
口服避孕药	血栓栓塞
醋氨心安	硬化性腹膜炎
利血平	抑郁症
他汀类药物	横纹肌溶解症
反应停	先天性畸形

栏框2 药物副作用：反应停

反应停于1957年开始使用，广泛用于所谓的无危害治疗早晨呕吐和恶心。很快发现它与在怀孕期间服用此药的妇女分娩出有严重出生缺陷的先天性畸形儿有关。1965年，反应停从大多数国家的市场中取消。然而，它继续用于治疗癫痫，最近几年中，其指征已扩大至更加广泛的病症。只有在严格的监督和专家指导下才允许使用。尽管采取了这些防范措施，但是自1969年至1995年期间，拉丁美洲先天性畸形合作研究在南美癫痫病流行地区登记了34例反应停胚胎病。

警戒的目的

反应停一类悲剧事件凸显了有效的药物监测制度对所有的药物极端重要。药物监测规划的主要目的是：

- 改善在用药以及一切医疗和医务辅助干预手段方面的病患护理与安全；
- 改善与用药有关的公共卫生和安全；
- 促进评估药物的好处、危害、效验和风险，促进安全、合理和更有效（包括更具成本效益）地服用药物；

- 促进对药物警戒的理解、教育和临床培训，及在这方面与卫生专业人员和公众的有效沟通。

过去10年来，人们日益意识到，需要扩大药物警戒的范围，不仅仅局限于发现新的安全问题迹象。全球化、消费主义、伴随而来跨界自由贸易和通讯的迅猛发展以及因特网的扩大使用，所有这些都推动改变了民众获得医药产品和有关信息的方式。药物使用方面模式的变化，要求改变药物警戒方针，具体说来，药物警戒应当成为一个更紧密的有机体，进而更好地应对目前社会中的药物使用模式。

药物警戒伙伴

管理与使用药物有关的风险，要求药物警戒领域各有关方面的密切和有效合作。为应付药物警戒方面未来的挑战，并推动这一学科的持续发展和繁荣，必须不断致力于这一合作。在这方面负有责任者必须共同预测、描述和满足公众、卫生主管者、政策官员、政治家和卫生专业人员持续扩大的需要和期望。然而，如果没有促成此类合作的稳妥和全面的制度，这一点是不可能实现的。主要困难包括缺乏培训、资源、政治支持，尤其是科学基础设施。了解和处理这些困难是今后发展药物警戒科学和实践的基本前提。

栏框3 监测药物安全：主要伙伴

- 政府
- 卫生专业人员
- 行业
- 患者
- 医院和学术界
- 消费者
- 医学和制药协会
- 媒体
- 毒药和医药信息中心
- 世界卫生组织

国家药物政策方面的药物警戒

提供高质量、安全和有效的药品及此类药品的适当使用是各国政策的责任。建立国家医药管理机构，并指定研究药物不良反应的中心是落

实这些职能的关键。多学科协作至关重要，尤其是，必须在卫生部各部门之间并与其它利益攸关者，例如制药业、大学、非政府组织和负责教育药物的合理使用并进行药物疗法监测的其它专业联合会建立联系。

栏框 4 国家药物政策中的药物警戒要素

- 建立国家药物警戒制度，以报告有害事件，包括建立国家的及至必要时区域的药物警戒中心。
- 制定关于药物监测的法律和条例。
- 制定国家政策（包括确定成本，编制预算和筹措资金）。
- 继续对卫生保健提供者进行安全和有效的药物疗法方面的教育。
- 向专业人员和消费者提供关于药物不良反应的最新信息。
- 通过进程指标和结果监测药物警戒的影响。

医药管理中的药物警戒

强有力的管理安排为确定药物安全方面的国家重点和促进公众对医药的信任奠定了基础。为了提高效率，药物管理机构的职权范围不应仅限于批准新药，还应涉及与药物安全有关的一系列问题，即：

- 临床试验；
- 辅助性和传统药物、疫苗和生物药品的安全；
- 制定在药物安全方面利益攸关的各方之间的交流方针，确保它们能够在职业道德的基础上有效地发挥职能，尤其是在危机时期。

为实现其各自目标，药物警戒规划和药物管理机构必须相互支持。另一方面，药物警戒规划需要与药物管理机构建立密切联系，以确保后者能够详细了解每日临床实践中发生的安全问题，无论这些问题是否与今后的管理行动或与公共领域中的关注有关。另一方面，管理者需要了解药物警戒在确保医药产品持续安全方面的具体和重要作用。

栏框 5 实践中的药物警戒： 西立伐他汀的例子

西立伐他汀最初是1997年作为一种降脂药物获得批准的。到2000年，设在瑞典乌普萨拉的世界卫生组织国际药物监测合作中心总共获得了549例与西立伐他汀有关的横纹肌溶解症的报告。因此，显示了关于西立伐他汀、肌肉疾病和横纹肌溶解症之间联系的迹象。

1999年11月在美国，2000年3月在加拿大，对方说明作了改变，禁止同时使用西立伐他汀和另一种降脂药物吉菲罗齐。澳大利亚2001年2月采取了类似行动，发出了警告，提醒医生所有他汀类药物都有可能发生横纹肌溶解症。2001年6月，在欧洲范围采取了管制行动，禁止同时使用西立伐他汀和吉菲罗齐。2001年8月8日，制药商自愿停售西立伐他汀，理由是该药加剧了发生横纹肌溶解症的危险，尤其是在与吉菲罗齐同时使用时。

临床实践中的药物警戒

常用药物的安全监测应是临床实践中的一个组成部分。临床医生了解药物警戒的原则并按这些原则行事的程度，对卫生保健的质量有很大影响。对卫生专业人员进行医药安全教育和培训，在国家药物监测中心之间交流信息，协调此类交流，将医药安全方面的临床经验与研究 and 卫生政策联系起来，所有这些都助于加强有效的病患护理。通过这种方式定期交流信息意味着国家药物监测规划所处的地位最有利于确定我们对药物引发疾病的理解方面存在着的差距。

疾病控制公共卫生方案中的药物警戒

在没有管制或安全监测系统的国家，或在很少或没有卫生保健监管或基础设施的边远地区，监测医药安全被看作是一个值得注意的问题。在涉及特定社区中使用药物治疗热带疾病，例如疟疾、利什曼病和血吸虫病，或治疗艾滋病毒/艾滋病和结核病时，这一问题尤其明显。在



一些环境中，一些涉及大型社区药物管理的疾病控制行动是在很少了解、或注意各类药物之间如何相互作用的情况下开展的。药物警戒应是每一国家公共卫生疾病控制方案中的优先考虑。

栏框6 疟疾：公共卫生中药物警戒的实例

鉴于对目前的抗疟疾药物的抗药性日益加重，一些国家转而采用各种青蒿素衍生药物的复合剂，作为一线和二线治疗疟疾手段。转用青蒿素复合剂疗法提供了一次适时的机会，可在迄今为止尚未建立医药安全监测制度的国家推行药物警戒制度。2003年，对五个非洲国家的学员进行了培训，帮助他们掌握药物安全监测的基本方法，以推动就新的抗疟疾治疗方法采用共同的药物警戒制度。从那以来，其中两个国家正式建立了药物警戒中心，其它国家则在监测抗疟疾药物方面取得了进展。

交流药物警戒成果

只有专家对特定药物的安全证据表示满意是不够的，公众对药物危害的认知是一个同等重要的因素。多安全才是足够的安全？哪些风险是可以接受的？这是药物提供者在与患者和公众交流时需要考虑的一些重大问题。制药业、政府和卫生保健提供者有义务通过有效的风险宣传建立公众的信任。只有深入考虑并充分理解了公众的想法，才能做到这一点。

表2 交流药物安全信息

手段	实施者
“亲爱的医生”信函	制药商
药物提示	国家卫生当局
媒体发布	国家卫生当局/药物警戒中心
患者信息小册子	国家卫生当局 / 药物警戒中心
简讯	国家药物警戒中心和世界卫生组织
对报告员的个人反馈	国家药物警戒中心

表2列举了交流药物安全信息的现有方法。国家有关机构的医学杂志和网站也是一类交流方法。采用何种方法，可能须取决于有关问题的紧迫性和严重性。

世界卫生组织国际药物监测规划

作为汇集药物不良反应现有数据的手段，1968年，世界卫生组织实施了国际药物监测规划。最初，这是一个试点项目，在10个建立了国家药物不良反应报告制度的国家推行，此后，随着世界范围更多国家建立了国家药物警戒中心，记录药物不良反应，该网站大大扩展。目前，有86个国家参与了这一规划，它由世界卫生组织会同设在瑞典乌普萨拉的合作中心加以协调（图2）。该合作中心负责维持全球药物不良反应数据库，即警戒数据库。目前，该数据库存有300多万份药物不良反应报告（图3）。

世界卫生组织合作中心分析数据库中的报告，以：

- 确定严重药物不良反应的早期迹象；
- 评估危害；
- 开展作用机制研究，以研制更安全和更有效的药物。

世界卫生组织通过一个咨询委员会，在就有关药物安全的所有问题提供专家意见方面发挥了重要作用。该委员会还促进了会员国之间采取协调的政策和行动，并向关注其它国家所采取行动者提供咨询。

世界卫生组织国际药物监测规划的成功完全取决于国家药物警戒中心的贡献。这些中心汇聚了各国的经验和能力，对世界卫生组织规划以及整个药物警戒工作的持续发展是必不可少的。理想的情况是，每个国家都应有一个药物警戒中心。

结论

药物警戒尽管已有40年的历史，但它仍然是一个活跃的临床和科学手段。它在应对药物的种类和药效日益增加带来的挑战方面继续发挥

图2 截至2004年世界卫生组织国际药物监测网络的组成情况

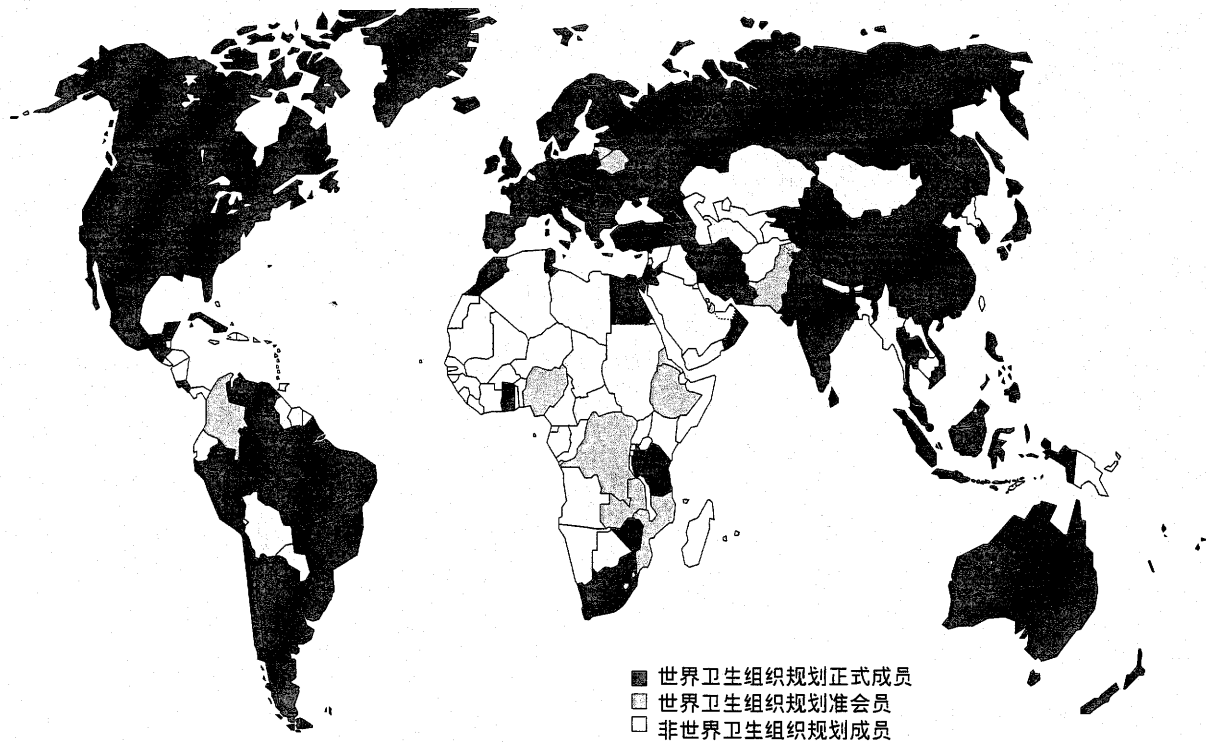
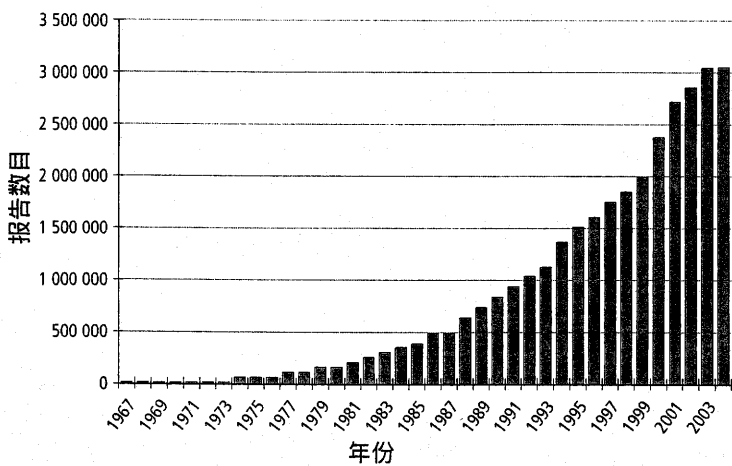


图3 截至2004年4月世界卫生组织收到的累计报告数目



重要作用，因为所有这些挑战都不可避免地带来有时难以预测的潜在危害。在不良后果和毒性，尤其是以往不知道的不良后果和毒性出现

时，必须作出报告和分析并向有能力了解有关信息的受众讲明其含义。

所有药物都是好处和潜在危害之间的一种权衡。合理使用高质量、安全和有效的药物，并在作出治疗决定时考虑到患者的预期和关注，就能最大限度地减少危害。为此应：

- 促进公共卫生，加强患者对他们所使用药物的信任感，进而扩大对整个卫生服务的信任；
- 确保药物风险得到预测和管理；
- 向管理者提供必要信息，以补充药物使用建议；
- 改进卫生专业人员与公众之间的交流；
- 教育卫生专业人员了解他们所开处方的效验和风险。

药物警戒的重要作用即在于此。



主要文件

Castilla EE et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology*, 1996, 54: 273-277.

Lazarou J et al. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 279:1000-1005.

Linquist AM. *Seeing and observing in international pharmacovigilance*. Uppsala, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2003.

Pannikar V. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 2003, 2:11.

WHO. Safety monitoring of medicinal products. In: *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products*. Geneva, World Health Organization, 1995: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 850).

WHO. *Effective communications in pharmacovigilance: the Erice Report*. Uppsala, World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 1998.

WHO. *Safety monitoring of medicines. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre*. Geneva, World Health Organization, 2000.

WHO. *Aide Memoire for a national strategy for safe drugs and their appropriate use. Essential Medicines and Medicines Policy*. Geneva, World Health Organization, 2001 (http://www.who.int/medicines/library/qsm/aidemem_drug_safety.pdf; accessed 15 October 2004).

WHO. *Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/EDM/QSM/2002.2).

WHO. *Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance*. Geneva, World Health Organization, 2002.

WHO. WHO international drug monitoring: cerivastatin and gemfibrozil. *WHO Drug Information*, 2002, 16:8.

WHO. *Expecting the worst. Crisis management*. Uppsala, World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2002.

WHO. *Dialogue in pharmacovigilance - more effective communication*. Uppsala, World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2002.

WHO. *The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* [web site]. The WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, (<http://www.who-umc.org>, accessed 15 October 2004).

van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. Medicine benefits and risks. In: *International Textbook of Clinical Pharmacology*. John Wiley & Sons, Chichester, 2001.

©世界卫生组织2004年

版权所有。世界卫生组织出版物可从Marketing and Dissemination, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (电话: +41 22 791 2476; 传真: +41 22 791 4857; 电子邮件: bookorders@who.int) 获取。

本刊物采用的名称和陈述的材料并不表世界卫生组织对任何国家、领地、城市或地区或其当局的合法地位, 或关于边界或分界线的规定有任何意见。地图上的虚线表示可能尚未完全达成一致的大致边界线。

世界卫生组织不保证本刊物中所含信息的完整性和正确性, 对因使用这些信息造成的任何损失承担责任。

世界卫生组织区域办事处通讯录:

Regional Office for Africa:

Dr Jean-Marie Trapsida
Coordinator, Essential Drugs and Medicines Policy
Tel: +242 8 39258 E-mail: trapsidaj@afro.who.int

Regional Office for the Americas:

Dr Jorge A Z Bermudez
Essential Medicines, Vaccines and Health Technologies
Tel: +1 202 974 3104 E-mail: bermudej@paho.org

Regional Office for the Eastern Mediterranean:

Mr Mohamed Bin Shahnha
Acting Regional Adviser, Pharmaceuticals
Tel: +20 2 276 5301 E-mail: binshahnham@emro.who.int

Regional Office for Europe:

Mr Kees de Joncheere
Pharmaceuticals
Tel: +45 3 917 14 32 E-mail: cjo@who.dk

Regional Office for South-East Asia:

Dr Krisantha Weerasuriya
Regional Adviser, Essential Drugs and Medicines Policy
Tel: +91 11 2337 0804 (ext 26314)
E-mail: weerasuriyak@whosea.org

Regional Office for the Western Pacific:

Dr Budiono Santoso
Regional Adviser
Tel: +63 2 528 9846 E-mail: santosob@wpro.who.int

世界卫生组织总部通讯录:

Essential Drugs and Medicines Policy Health Technology and Pharmaceuticals Cluster WHO Headquarters, Geneva, Switzerland:

Dr Hans Hogerzeil
Director a.i., Essential Drugs and Medicines Policy
Department
Tel: +41 22 791 4443 E-mail: edmdirector@who.int

Team Coordinator, Policy, Access and Rational Use
Tel: +41 22 791 3528 E-mail: hogerzeilh@who.int

Dr Lembit Rāgo
Team Coordinator, Quality and Safety: Medicines
Tel: +41 22 791 4420 E-mail: ragol@who.int

Dr Germán Velásquez
Team Coordinator, Drug Action Programme
Tel: +41 22 791 3509 E-mail: velasquezg@who.int

Dr Xiaorui Zhang
Team Coordinator, Traditional Medicine
Tel: +41 22 791 3639 E-mail: zhangx@who.int