

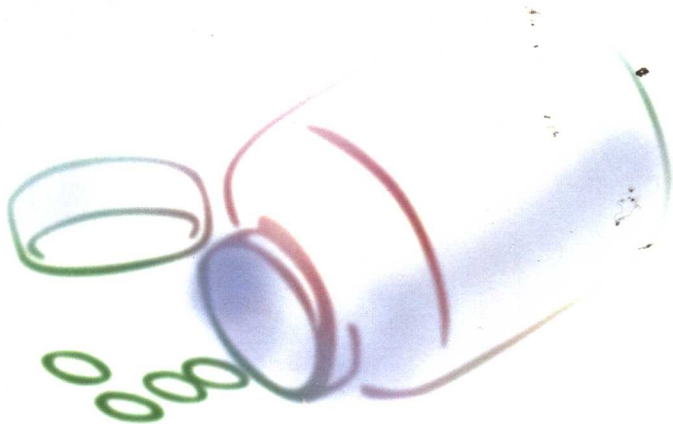
◎【美】托马斯·J·穆尔 (Thomas J. Moore) 著 ◎但汉松 译

◎周海钧 陈易新 审校 ◎曹立亚 策划

# 致命的药物

## DEADLY MEDICINE

Why Tens of Thousands of Heart Patients Died in America's Worst Drug Disaster



深刻描绘20世纪美国重大药害事件的来龙去脉  
对中国药品安全监管事业有重大价值的启示录  
公众关注用药安全和寻找事件真相的极好参考



中国水利水电出版社  
www.waterpub.com.cn

# 致命的药物

[美] 托马斯·J·穆尔 (Thomas J. Moore) 著

但汉松 译

周海钧 陈易新 审校

曹立亚 策划



中国水利水电出版社

[www.waterpub.com.cn](http://www.waterpub.com.cn)

DEADLY MEDICINE by Thomas J. Moore.

Chinese (Simplified Characters) Trade Paperback copyright © 2006 by China WaterPower Press/Beijing Multi-Channel Electronic Information Co., Ltd.

Published by arrangement with International Creative Management, Inc.

ALL RIGHTS RESERVED.

北京市版权局著作权合同登记号：图字 01-2005-3713

### 图书在版编目 (CIP) 数据

致命的药物 / (美) 托马斯·J·穆尔 (Moore T. J.) 著; 但汉松译. — 北京: 中国水利水电出版社, 2005

书名原文: Deadly Medicine

ISBN 7-5084-3204-5

I. 致... II. ①穆...②但... III. 纪实文学—美国—现代 IV. I712.55

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 092506 号

书名	致命的药物
作者	【美】托马斯·J·穆尔 (Thomas J. Moore) 著
译者	但汉松 译
审校	周海钧 陈易新 审校
策划	曹立亚 策划
出版发行	中国水利水电出版社 (北京市三里河路 6 号 100044) 网址: <a href="http://www.waterpub.com.cn">www.waterpub.com.cn</a> E-mail: <a href="mailto:mchannel@263.net">mchannel@263.net</a> (万水) <a href="mailto:sales@waterpub.com.cn">sales@waterpub.com.cn</a> 电话: (010) 63202266 (总机)、68331835 (营销中心) 82562819 (万水)
经售	全国各地新华书店和相关出版物销售网点
排版	北京万水电子信息有限公司
印刷	北京蓝空印刷厂
规格	787mm×1092mm 16 开本 18 印张 219 千字
版次	2006 年 3 月第 1 版 2006 年 3 月第 1 次印刷
定价	35.00 元

凡购买我社图书, 如有缺页、倒页、脱页的, 本社营销中心负责调换  
版权所有·侵权必究

# 前 言

近年来，随着矿难事故、生产事故、环保事故、食品中毒、药品和医疗器械不良事件的不断发生，生命安全已成为政府和公众共同关注的焦点问题之一。

在每个事故发生后，我们都可以找到各种各样的原因，似乎每个事件的发生都有其必然性和偶然性，然而在不断地分析和总结后，类似事件仍在不断上演。我们如何才能避免这些事件的重复发生呢？

其实答案并不复杂，那就是彻底地分析问题、切实地解决问题。分析问题和解决问题是我们每天都在做的事，但答案的重点是在“彻底”、“切实”上。

国家食品药品监督管理局药品评价中心暨国家药品不良反应监测中心是我国药品监管部门为加强上市后药品和医疗器械监督管理而成立的专业评价机构，负有评价药品和医疗器械使用中的安全风险的重要职责。我们所从事的事业与我国社会经济发展、医药卫生领域的发展密切相联，与人民群众的生活质量、生命安全紧密相关。我们始终在不断找寻、探索保证人民用药、用械安全的方法和模式。

感谢美国食品药品监督管理局的资深专家 Shaw T. Chen 博士向我们推荐了这本书。书中生动描述了抗心律失常药 Tambocor 引发的一场“危机”——“可能是美国历史上最严重的药品灾难”事件，也是刚刚翻译出版的《保护公众健康：美国食品药品百年监管历程》一书序中所提到的 20 世纪 80 年代上市、造成数万人死亡的 Tambocor 事件的详细记录。它完整反映了 Tambocor 上市前后，制药公司、政府监管部门、大学研究机构及医务人员的认识与活动过程。

出于以下两个原因，我们将这本书推荐给大家：一是希望通过本书详述的发生在美国的故事，使我国从事药品研究、生产、使用和监督的机构及个人从中吸取教训，避免类似事件在我国出现；二是通过这本书，我们似乎感受到了其对问题分析和事实调查的“彻底”，也正是因为它“彻底”提供整个事件的细节，为我们“彻底”分析问题提供了一个真实的样本。总之，我们认为本书的出版，

将有利于推动我国药品监督管理的进一步科学化、制度化，将有利于公众认识药品监督管理的重要性和艰巨性。

在本书的翻译出版过程中，得到了北京敏智教育咨询公司和中国药品生物制品检定所前任所长周海钧教授的大力支持，在此表示感谢。

国家食品药品监督管理局药品评价中心

二〇〇五年一月

## 作者提示

本书描述了一些能导致心脏骤停和其他不良反应的药品。但是，您只有在医生指导下才能停止服用书中描述的抗心律失常药，或改变其服用剂量。

处方药一般有两个名字，一个是通用名（或化学名），另一个是商品名。比如说，书中所描述的“Tambocor”为药品的商品名，对应的化学名为“flecainide acetate”。为了避免混淆，本书对每一种药只使用一种名称，通常用其商品名；即使在引文内，也使用商品名替代化学名。书后附有所涉及药品的全部通用名和商品名。

为了保持故事叙述的流畅性，本书正文中的注释和引文出处都压缩至最少，书后的注释和参考文献为书中引用的资料提供了出处。书后的“抗心律失常药指南”收录了相关药品的通用名和商品名。

# 引 子

本书讲述了美国历史上最大的一次药害事件。在短短的几年中，估计有 50 000 人服用预防心脏骤停的药品而死亡。在数十万名病人固定服用这些药物后，一项权威的医学试验证实，该类药物并不能像医生相信的那样防止心脏骤停。相反，这些药却会导致心脏骤停。这种结果通常令人措手不及，以至于人们会在活得好端端的时候突然猝死。仅仅因为错误判断了这些药品的特性，结果造成的死亡人数比美国在朝鲜和越南战争中战死的人数还要多。如果统计美国航空史上所有坠毁的商用飞机的死亡人数，其总和可能都无法接近这次事件中死亡的人数。今天，我们现代化的医疗体系会造成规模巨大的灾难；除了战争和种族屠杀以外，没有任何其他人类行为能望其项背。

这些尖刻的陈述很自然会招致漫天的质疑。有充分可信的证据显示这个药害事件发生过吗？为什么没有广泛的公开呼吁？（美国）食品药品监督管理局怎么会忽视这些药品的危险呢？1989 年人们首次记录了这些药品的致命性，1992 年很多遗留问题也得到了解决，而当时的卫生部门都在干些什么？

通过这个抗心律失常药的故事，你将找到这些问题（和一些更大问题）的答案。这个故事跨度达二十多年，涉及研究人员研发药物和公司销售药品的方方面面。本书还会告诉你，医生对开给我们服用的药品知道些什么，对什么又了解甚微。

# 目 录

前言	
作者提示	
引子	

## 上篇 试 验

第一章 溜走的魔鬼 .....	2
-----------------	---

1985年,美国食品药品监督管理局(FDA)用一年多时间慎重审查了 Tambocor 浩繁的新药上市申请文件后,带着忧虑批准了其上市。3M 公司为该药品的上市举行了新闻发布会,一场重大药害事件在乐观的基调中拉开了帷幕。

第二章 新药的发现 .....	10
-----------------	----

业内的经验是,筛选一万种化合物之后才可能找到一种新药。1972年,3M 公司的研究人员巴尼特在改造基本化学结构、测试其疗效的漫长而希望渺茫的过程中,找到了 Tambocor。

第三章 竞赛开始 .....	22
----------------	----

1975年,FDA 批准了 Tambocor 的新药临床研究申请。从 1975 年到 1978 年,对 Tambocor 的 I 期、II 期试验结果比较令人满意。Tambocor 的同类药品,如百时美公司的 Enkaid 等也加快了研发速度。

第四章 市场的形成 .....	28
-----------------	----

20 世纪 70 年代,用药物来预防心律失常的理论开始流行起来,尽管缺乏充足的科学依据。1979 年医生开出的相关处方药达到了 1200



万次，市场反应令人乐观。一些药品的成功运作给 3M 公司提供了参照和动力。在做出继续研究的决策之前，3M 引入了外界专家的意见，摩根罗斯就是其中之一。

## 第五章 摩根罗斯..... 37

1980 年举办了一次有关抗心律失常药物的重要研讨会，美、英、德、日等国医界权威及美国联邦政府、FDA 参加了会议。摩根罗斯医生是这次会议的主要组织者，他很擅长与制药公司、政府机构打交道。他将在 Tambocor 及其同类药的推广中起到重要作用。会后，3M 公司加快了 Tambocor 临床试验的步伐。1982 年，德国批准了 Tambocor 的销售。

## 第六章 Tambocor 有了麻烦..... 46

Tambocor 和 Enkaid 导致了一些病情较重的人死亡。斯坦福大学的罗杰·温克医生发表文章介绍了 Enkaid 的这种致命效果，引起了医学界和 FDA 的关注。就在 3M 公司原定向 FDA 提交新药上市申请的前几周，3M 公司连续接到 4 份 Tambocor 导致病人死亡的报告。3M 公司通知医院暂停使用 Tambocor，同时也通知了 FDA。

## 第七章 高峰会议..... 53

3M 公司邀请了医学界的专家来分析临床试验数据。在服用 Tambocor 的 228 人中，有 27 人死亡。这类原本用来防止心律失常的药物似乎会加剧心律失常。在进一步的调查结果出现之前，3M 公司按原计划向 FDA 提交了新药上市申请。在服用 Enkaid 的重症病人中，死亡率达到了 18%；服用同类药物（如 Tonocard 和 Mexitil）的病人死亡率在 20% 左右。

## 第八章 疗效问题..... 60

摩根罗斯医生主持召开了第三次抗心律失常药物的会议，FDA 局长和负责药品审批的罗伯特·坦普参加了会议。对这类药物疗效的争议仍在继续，相关的两个初步试验都失败了。同时，越来越多的医生

开始让没有症状的病人服用这类药物。

## 第九章 处子秀 ..... 67

1983年，3M公司在旅游胜地百慕大召开了 Tambocor 的研讨会，群英荟萃，所有开销由制药公司承担。会上，除了温克医生表示担忧之外，大部分收了报酬的专家都对该药给予了热情的肯定。现在，挡在 3M 和利润巨大的市场之间的，似乎只有 FDA。

## 中篇 批准

## 第十章 罗伯特·坦普 ..... 75

1972年，聪明而不安分的年轻医生罗伯特·坦普（Robert Temple）进入了 FDA，负责药品审评这项艰辛而重要的工作。坦普热爱他的工作，喜欢原始数据，他不仅善于分析药品检测研究中的蛛丝马迹，也深谙官场政治，许多棘手的问题都在他这儿得到了妥善处理。Tambocor 的申请在到达坦普之前，还要经历几个环节。

## 第十一章 对 Tambocor 的审评 ..... 88

在 FDA 中，由全素国（Sughok Chun）负责对 Tambocor 的初步审查。她从医多年，但早年因风湿热落下的心律失常令她对此类疾病有着个人和职业的双重体验。她对 Tambocor 充满热情，认为该药的上市申请是她见过的最好的。尽管该药缺乏令人信服的安全性、有效性数据，全素国还是建议 FDA 批准该药上市。

## 第十二章 专家的声音 ..... 99

1984年，FDA 心肾药品顾问委员会的专家们就抗心律失常药物的疗效与风险展开了激烈的讨论。这类药物的疗效在 28 项试验、6000 多例试验者中都没有得到支持。最后，委员们建议在 3M 对标签略做修改后批准 Tambocor 的上市申请。最终的决定等待坦普做出。

### 第十三章 坦普的决定..... 110

1985年5月，坦普拿到了 Tambocor 新药上市申请的全部文件。三个月后，他决定：3M 必须大幅修改药品上的标签，对该药的使用严格局限于严重心律失常的患者；在将 Tambocor 用于抑制室性早搏这一巨大市场之前，3M 公司必须继续做研究来证明该药的实际疗效。

### 第十四章 大力公关..... 117

如果 3M 接受坦普的决定，就会丧失 80% 的预期市场。3M 决定不投入大笔资金做试验，而是“说服”坦普和 FDA 其他官员放宽对 Tambocor 的限制。3M 开始向 FDA 施加压力。同时，邀请摩根罗斯和另一位大学教授杰弗里·安德森，在不到 3 周的时间里，为坦普准备了 550 多位病人的数据，来强调 Tambocor 的安全性。

### 第十五章 成功劝服..... 125

1985年10月8日是决定 Tambocor 命运的一天。3M 公司在与坦普及 FDA 其他人员的争论中大获全胜，坦普作出了让步。在缺乏科学、严密的试验数据的情况下，Tambocor 及其他同类药品都陆续得到批准，新一代抗心律失常药开始大量涌向市场。

## 下篇 临床应用

### 第十六章 凌厉的推广..... 133

3M 借助人员推销、研讨会和广告等各种方式大力推广 Tambocor。拥有药品广告监管权的 FDA，在短短的几个月里便对 3M 的广告提出过两次警告。到 1988 年春，美国医生们每月开出的 Tambocor 处方已多达 57 000 张。

### 第十七章 Enkaid 有了麻烦..... 146

1986年12月，Enkaid 获得了 FDA 的批准，开始上市销售。但是，在一个以市场促销为目的的临床试验中，Enkaid 在 6 周之内导致了 39 人死亡。现在，FDA、制药公司和医学专家都清楚地知道这些药会导

致心脏骤停，但他们认为这些药物利大于弊。百时美和 3M 依旧在开动赚钱机器。这，是通常情况下的故事结尾。

## 第十八章 意外的转机..... 156

在抗心律失常药物被审批、销售的同时，国家心肺血液研究所对此类药物进行了一次大规模的心律失常抑制试验（Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, CAST），试验包括 Tambocor、Enkaid 以及杜邦公司的 Ethmozine 三种药品，涉及 4400 位病人、27 个研究中心和 100 多家医院，跨越 5 年时间，耗费 4000 万美元。

## 第十九章 显著的差异..... 167

CAST 试验严格按照随机、双盲、良好对照的原则进行。1988 年 9 月两个封闭组 X、Y 出现了 3 比 19 的猝死率。何时终止试验关乎整个试验的意义，CAST 的研究者和安全委员会对此持有不同看法。最终，试验得以继续，但两组间的差异没有缩小。

## 第二十章 迷雾渐渐消散..... 175

1989 年，试验结果的显著差异使 CAST 的长官们意识到 Tambocor 和 Enkaid 确实是致命的药物，他们找不到其他任何因素来解释这种持续的重大差异。当时大约有 20 万人正在服用这两种药品，必须马上采取措施。

## 第二十一章 真相大白..... 183

CAST 试验中止了，结论也向系统内相关机构进行了通报。然而在向外界公开结果这件事上，遭到了来自制药公司的阻力。考虑到大量人群在服用这些有害药物，FDA 及国家心肺血液研究所坚持尽快召开了新闻发布会。

## 第二十二章 强烈的抗议..... 197

新闻发布引发了各种各样的讨论与指责，来自病人、医生、制药公司以及其他相关机构的，有理或无理的。同类药品的制造商们趁此机会

大肆抢占市场。与此同时，对死亡总数的估计渐渐成为事件的中心。

**第二十三章 FDA 调查..... 210**

1989年10月，坦普在CAST的结果公开六个月后发起了内部调查。参与决策的是心肾药品顾问委员会，正是这个委员会在1984年建议批准Tambocor上市。坦普与委员会数次交锋，但在各种利益冲突中，委员会没有对该类药物的使用做出限制。

**第二十四章 坦普受审..... 220**

1989年4月，众议院的人力资源和政府间关系委员会就此事对FDA展开了调查。两年后召开了听证会。坦普为自己的决策作了辩护，有关其失误的证词也软弱无力。媒体对听证会几乎没有什么报道。

**第二十五章 CAST II ..... 230**

一番波折后，对第三种初始表现较好的药物——杜邦公司的Ethmozine继续进行试验。同时，FDA批准了这种药品，但限制了它的使用范围。后来治疗组病人再次出现了过量死亡，试验终止了。这一试验结论被公布后，百时美公司自动停止了Enkaid的销售，但其他同类药品仍然在市场上销售。

**致谢..... 239**

**过量死亡估计..... 241**

**医学术语表..... 247**

**抗心律失常药指南..... 249**

**注释..... 251**

**参考文献..... 258**

实验前小册 第一章

# 上篇

# 试验

## 第一章 溜走的魔鬼

---

现代医学史上的这场重大悲剧是以一种乐观的基调开场的。1985年11月7日，3M公司在华盛顿特区的国家新闻俱乐部租用了一个小房间举行记者招待会。会场只有20张椅子和一个讲台，显然3M公司已经预计到出席的记者不会太多。3M公司已经是著名的透明胶带、易贴便条、砂纸和粘合剂的生产商。根据调查，3M公司是美国最受崇拜的公司之一；也是世界上最大的公司之一。它在财富500强中排名第47位，公司每年的收入超过了肯尼亚全国的经济总产值。但3M公司在制药领域这个全美最赚钱的行业中，不过是一个小角色。15年前，它买下了一个名叫“莱柯实验室”（Riker Laboratories）的小型制药公司。现在，经过了十多年的研发后，3M公司已经有了自己的第一个主打新药。

该药名叫“Tambocor”，适用于心律失常的人群。这种医学病症既不像胆固醇那样是一个流行的公众话题，也不像癌症那样让人闻之色变。但是，该病所创造的市场规模却大得出奇。心律失常患者占医院门诊总数的3%。去年有超过1000万份处方是针对这一病症的。对于3M公司来说，Tambocor还有另外一个重要特点。在医学药库中，有些重要的药品效果很好，病人只需要短期服用即可。抗生素就是一个典型的例子。但是最能赚钱的却是那些不能治愈病患，却能控制病情的药品。这类药品需要无限期服用。举几个主要例子：降血压药、治溃疡药以及器官移植中的抗排异药。Tambocor就是这样一种药物。它能抑制几种心律失常——其中一些还极度危险，但是假如病人停止服药，病情就会出现反复。在日益壮大的I类抗心律失常药家族中，Tambocor属于新成员<sup>1</sup>。从利润的角度来说，它简直就是一棵摇钱树。

---

<sup>1</sup> 各种抗心律失常药的类别和名称详见附录中的“抗心律失常药指南”。

从创造出一个新分子，到国家新闻俱乐部的公开宣布，这期间用了 13 年。Tambocor 被用于小鼠、大鼠、兔子、猪、狗、猫和狒狒体内进行研究。在 38 项不同的临床试验中，它被用于 1330 个病人身上；同时已经在其他 7 个国家出售。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）花费了 34 个月的时间审评 3M 公司的“新药上市申请”。这份申请书的内容非常广泛和翔实，足足装满了一个书柜。

新闻发布会上的特别发言人并不是 3M 公司的员工。为了完成这项重大任务，该公司聘请了一位 40 岁的心脏病学专家乔尔·摩根罗斯（Joel Morganroth）。他是一个瘦小但结实的人，身上总有用不完的精力，似乎永远都抱怨周围的世界转动得太慢。摩根罗斯是一个心脏病学专家，也是费城哈内曼大学（Hahnemann University）的教授。作为研究心律紊乱的专家，他是这个医学小圈子里的重要人物。摩根罗斯是 3M 的带薪顾问。在接下去的几个月中，该公司将为摩根罗斯所做的讲座、报告和宣传工作而付给他超过 100 000 美元的报酬。

“就有效性、安全性和病人的依从性来说，Tambocor 是抗心律失常药领域的一个重要进步，”摩根罗斯说，“Tambocor 也是第一种日服两次，并有极高疗效的抗心律失常药。”这正是 Tambocor 销售潜力的重要方面。因为市场中的主流药奎尼丁（quinidine）需要日服三到四次，并且通常会引起消化道方面的不适症状。

摩根罗斯还解释了为什么他相信 Tambocor 是一种如此具有潜力的重要新药。他说，每年有超过 400 000 人死于一种叫做“心脏猝死”的情况。很多归因于“心脏病发作”的死亡病例其实也涉及规律性电脉冲的中断。这种电脉冲能激发心脏收缩；如果心搏正常，在心电图中这种脉冲就显示为峰值。如果这种电脉冲中断，那么心脏就会停止泵血。这就被称为“心脏骤停”，或用摩根罗斯的说法，即“心脏猝死”。这是一种心脏的电故障；除非能用短暂电击的办法恢复正常心律，否则病人必死无疑。

摩根罗斯和有些心脏病学专家一样，认为即使是轻微的心律失常也会导致致命的心脏骤停，尤其是对于已经受损的心脏。所以，连轻微心律紊乱都能控



制的 Tambocor 也许能拯救数千人的生命，并让 3M 公司赚上几亿美金。但是，摩根罗斯小心翼翼地提醒说，这不过是医学上的理论而已，而非经过证实的科学事实。

“还没有人进行过试验来证实 Tambocor 或其他抗心律失常药能防止猝死。”他说。但是他没有说到的是，上千位医生（包括他本人）都不会等这个理论被最终证实；他们将把 Tambocor 用作处方药，希望它能防止心脏骤停。甚至连那些患有轻度心律失常的病人都将要服用此药；如果不用医疗方法进行监测，他们甚至无法察觉自己的病情。

1985 年 11 月的同一天，在一个距离国家新闻俱乐部仅仅五英里的办公室，另一位医生也在对这一理论进行考虑。他的名字叫劳伦斯·弗里德曼（Lawrence Friedman），他就职于世界上最重要的生物医学研究机构，即国立卫生研究院（National Institute of Health, NIH）。弗里德曼善于言谈，精力充沛，管理着一个耗资 4000 万美元的医学试验。他希望知道 Tambocor 和其他两种相似药能否真正防止心脏电脉冲不稳的病人出现心脏骤停。从本质上说，弗里德曼的研究很简单。招募的病人有一半将要服用一种有效药，而另一半则服用无害的安慰剂。如果药品起到预期疗效，那么在服用有效药的病人中，出现心脏骤停的人数就将少于服用安慰剂的患者。不过这只是听起来容易而已。他的研究计划将要耗时 5 年，启用超过 300 位研究人员的队伍，并要给上万名心脏病患者进行检测。该计划所需要花费的 4000 万美元正好和 3M 公司研发 Tambocor 的投入一样高。

为什么弗里德曼要对这种心律专家早已广泛接受的治疗方式进行试验呢？美国的医生和病人非常热切地盼望医学领域的最新进步，因此还没等人们清楚地证明它们的疗效，通常就有上万名病人在尝试使用这些治疗方法了。弗里德曼的毕生职业就是去检验这些理论，测量那些被寄予厚望的新式治疗手段究竟有多大程度的疗效。而且，这种医学工程规模浩大，耗资不菲，即使是像 3M 这样的行业巨头都无法单独进行。而那些已经接受了该理论的专家却很积极乐观，他们相信可以找到权威的科学证据来支持他们那些偶尔一见的病例。3M 公司则相信，自己的药能参加这个公正的临床试验是一件幸事，因为这种试验旨在记录它的治疗效果。

*Why tens of thousands of  
heart patients died in America's worst drug disaster*