

“反应停”药害灾难纪实

第二军医大学药理学系 张紫洞

反应停(thalidomide)在药物开发、试验、命名、处方和消费方面给全世界上了一堂可怕的教训课。下述史实经验还是值得回忆的。

1961年前公众对新药的开发和介绍给予极不切实际的兴趣,注意力只集中在报纸上一年几次刊载的题目,通常不正确地介绍一种什么重大进展或“惊人进步”发生了。在1961年果然有一项重大突破出现了,即人们发现药物的应用介绍比以往所认为的还要危险。反应停的灾难激起了公众的不满,迫使各国政府对新药的引进和应用的全过程应该严格监督;同时也给所有关心新药应用的人们一个有益的震动。我们的用药态度决不能漫不经心,也决不应该再象反应停事故那样重演,因此有必要将这段史实详细地叙述。

1960~61年间在西德突然出现了一种海豹肢畸形(phocomelia),它就是婴儿生下为“海豹四肢”,是一种先天性畸形,四肢的长骨有缺损,正常的或退化的手和足生长在或接近在躯干上,就象一只海豹的鳍状肢。其他异常也会同时出现。海豹肢畸形通常极为罕见。

直至1959年止的10年间,在多数的西德门诊医院没有看到此病例。在1959年10所医院中发现17例,1968年126例,1961年477例。这一突然增长似乎只限于西德(不过在澳大利亚也同时观察到几乎同样多的病例),这种持续的增加不可能把风疹一类病毒感染作为一种病因。于是就考虑到放射性落下物质,接着怀疑到母亲照过X光、激素、食品、食品防腐剂及避孕药等原因。一位医生对他的病人用调查表作了回顾性研究,发现有20%填报在妊娠早期服过Contergan(西德生产的反应停商品名)。他再次询问病人,有50%承认服过此药;许多人说开始他们认为此药显然是无辜的,不值得一提。

1961年11月同一医生在一次小儿科会议上公开发言,指出有一种不便提名的药物是这一突发现象

的原因,接着作了34例海豹肢畸形的报告。那天夜间一位内科医生来看他,问道:“请你秘密告诉我,是不是药物Contergan?我所以问你是因为我们也有这样一个孩子,我的妻子服过Contergan。”此后又收到几封信询问同一问题,没有多久,广泛地知道反应停(商品名称有Contergan、Distaval、Kevadon、Talimol、Softenon)可能就是病因。在西德自11月起从市场上撤消,英国在1961年12月从市场撤消。那时其他国家也有报道。

一次病例对照研究表明,在妊娠的第四周至第九周之间,46例海豹肢畸形中有41位母亲曾服过反应停,而有300位婴儿正常的母亲并未服过反应停。

不久更多的报道源源而来,尽管回顾性研究尚不能作出病因和影响的结论性证明,但对这一重要事实决不能再悬而不决了。前瞻性的查询很快地在产前检查诊所进行,虽然例数不多,但却证明反应停是药害责任者。最坏的事情终于发生了,一种普通的新药在现代药物疗法的短暂历史中,却成为最可怕灾难的原因。许多的反应停婴儿死亡了,但是也有许多儿童却是以奇形怪状的四肢、眼、耳、心脏、消化道和尿道而活着。

西德卫生部估计,反应停造成了约10000胎畸形婴儿出生,其中5000名得救了,而1600名最终需要安装人工四肢。在英国可能至少有600胎活产的畸形儿童,其中约有400名得救了。

反应停作为一种镇静剂和安眠剂,1956年曾以Contergan名称在西德市场出售,而1958年以Distaval名称在英国出售。其主要优点似乎是过量使用不会引起昏迷,也可能由于具有适宜的微粒大小,使消除与吸收平衡;动物口服未曾获得致死量。服用反应停自杀是令人失望的。

尽管并无其他任何出众的性质,却由于巧妙宣传、开方容易和无需处方即可购得,反应停大受群

众的欢迎。在医院它成了一个常规的安眠药，甚至推荐用来帮助儿童适应疗养所的环境；并且与其他药物混合出售用于缓解疼痛、咳嗽和发烧等症状。这也就恰好说明为什么病人及医生难以确定谁服过反应停和谁没有服过。有种说法可能是真实的，即一些妇女从报纸报道的材料虽得知反应停的危险性，但无法从药名分清，仍然继续服用单独的或在合剂中的药物，因为标签上并未把药物用非专利名称显著注明。一旦一个药物失宠了，对于那些提倡使用专利名称的人来说，非专利名称的优点突然变得重要了。因此反应停这个名称的致畸作用，就比许多专利名称更为人们所熟知。

在1960~61年曾经证实，反应停长期服用可引起甲状腺机能减退和周围神经炎。这后一作用就是在美国申请发售Kevadon时被美国政府食品药品监督管理局推迟批准的主要理由。直至发现对胎儿有影响时仍未获得批准，因此得以避免了普遍供应使用。由于被39个州的1270位医生无选择地向20,771名病人（其中有3,899人是育龄妇女）开药进行上市前的临床试验，以致至少有207名病人怀孕，故在美国仍有少数反应停婴儿出生（即9个畸胎）。发生反应停海豹肢畸形的国家尚有澳大利亚、比利时、巴西、加拿大、东德、埃及、以色列、黎巴嫩、秘鲁、西班牙、瑞典和瑞士。

美国不是抵制反应停的唯一国家，瑞士和东德也未批准出售此药，反应停在法国和捷克也限制出售，而日本直至1963年初才从市场上撤消此药，较西德延误了一年多，结果也造成近1000名畸胎。

当一个药物流行时可以跨越国界。令人深思的是为什么一个药物略有改进就会在治疗上负有盛名，以致人们千方百计地去获得它。其责任可能由药厂和医生来分担，前者夸大宣传，后者则无充分验证就给予推荐，从而怂恿这种浮夸，于是报纸就能以“奇迹的新药”来满足和刺激公众的口味。同时某些病人也存在虚荣心，总感到自己与众不同，并夸耀曾使用别人无法获得的最新药物来治疗。反应停畸胎事件的发生亦即反映了这一情况。

当然也不是所有孕妇在关键期间（从最后月经第一天算起的第37天至54天）都会生育异常的婴

儿，可能不超过20%，但无可靠的数字。不过对孕妇在受孕后多少天服用反应停，可以预言会发生什么样的畸胎。例如，双耳与颅神经的畸形与受孕后第34~28天服药有关，缺少臂和腿由于在第39天服药；无胆囊和小肠畸形、心脏畸形则因第40~50天服药而形成。自第50天以后服药却不会发生畸形。

现实的情况是，经过长期的斗争，反应停受害者已从发售反应停的制药公司得到了一笔相当数目的金钱补偿。至于在法律上未能对生产者所犯的后果不定的疏忽罪判以更多的罚金。

事件发生后，在医学上和科学上所引出的教训，就是有的国家建立了一个法定执行机构即“药品安全委员会”，若无这一专家组织承认临床试验是充分可靠之前，任何新药不能上市出售。临床治疗要求也要由法律程序加以控制。尚有一个有争议的问题是，究竟制药公司对反应停后果在法律上负多大的责任。因为有关公司承认是“道义上”而非“法律上”的责任，愿意赔偿了结，法院尚未正式判决过此一案件。只是10年后在日本有许多人因服用氯碘喹啉(Vioform)而引起了SMON病（亚急性脊髓视神经病），造成近万人的残废和丧失劳动力，经过8年之久的诉讼，最后被日本法院判决被告几家药厂向受害者及其家属赔偿损失。

反应停药害事故是本世纪规模最大、最悲惨的一次灾难，发人深省，在当时可能是无法避免的，因为药政法规和检验方法尚不够完善，但时至今日，科学与医药学进步很快，我们一定要从中吸取教训，采取及时而有效的措施，防止类似药害灾难的重演，为保障人民健康和生命做出积极的贡献。

参考文献

1. D. R. Laurence et al: Clinical Pharmacology, fifth ed., 1980.
2. E. S. Lambert: Modern medical mistakes, 1978.
3. E. W. Martin et al: Hazards of Medication, Second ed., 1978.