

· 专 论 ·

文迪雅事件：药物安全性与保护公众利益的一致性

刘昌孝

天津药物研究院 新药评价研究中心, 天津 300193

摘 要 2007年5月,《新英格兰医学杂志》网站刊登研究报告说文迪雅可能大幅增加心脏病风险,导致死亡率增加的事实引起世界关注。欧盟药品管理局(EMEA)发布信息,建议暂停文迪雅及其复方制剂的上市许可。美国FDA决定严格限制文迪雅的使用,仅用于那些其他药品不能控制血糖的2型糖尿病患者。SFDA密切关注EMEA和FDA对罗格列酮及其复方制剂采取的新的监管措施,其措施反应了维护药物安全性的科学监管与保护公众利益的一致性。针对药物监管部门的这些决定,可以说是标志着糖尿病治疗的一个新时代的开始,以控制血糖水平的标准批准这类糖尿病治疗药物上市的时代已经结束。

关键词 文迪雅; 罗格列酮; 安全性; 科学监管

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2010)05-0335-06

After Avandia: Drug safety must be to protect the public interests

LIU Chang-xiao

Research Center of New Drug Evaluation, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract In May 2007, *New England Journal of Medicine* web site published study to report that Avandia (Rosiglitazone) may significantly increase the risk of heart disease, leading to increased mortality caused by the fact that world attention. European Medicines Agency (EMEA) released information, recommend the suspension of Avandia and its compound preparation of the marketing authorization. FDA of USA decided to severely restrict the use of Avandia, only for those other drugs can not control blood sugar in type 2 diabetic patients. SFDA of China paid closely attention to the EMEA and the FDA on Avandia and its compound preparations to take the new regulatory measures. The measure reflects the maintenance of scientific monitoring of drug safety and protection of the public's interests. These decisions of drug regulatory administration can be said to mark the beginning of a new era for the treatment of diabetes, and the listing of these is over using the standard to control blood sugar levels to approve diabetes treatment drugs.

Key words Avandia; Rosiglitazone; safety; scientific administration

文迪雅(Avandia)(罗格列酮, Rosiglitazone)是美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的葛兰素史克制药公司(GlaxoSmithKline, GSK)生产的长期控制血糖的药物,自8年前上市以来,该药物在美国的销售额达到了220亿美元,一年全球服用文迪雅的人超过600万。但是这样一个“明星”药物,在2007年引爆了药物安全性的新闻。特别是2007年5月,《新英格兰医学杂志》(NEJM)网站刊登研究报告指出文迪雅可能大幅增加心脏病风险,导致死亡率增加的事实^[1-3]。《时代》周刊2010

年8月12日刊登了Massimo Calabresi和Alice Park^[4]写的题为“After Avandia: Does FDA have a Drug Problem?”的文章,是至今为止对文迪雅事件最为详尽的介绍。在此前后,不少有关文迪雅与心脏病风险的述评性论文发表^[5-14],甚至引起非医药专业的杂志,如科学(Science)和自然(Nature)杂志的重视^[15-16]。

1 新英格兰医学杂志的文迪雅报道与美国FDA白橡树会议

2007年5月21日《新英格兰医学杂志》发表

收稿日期: 2010-09-30

作者简介: 刘昌孝, 中国工程院院士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药代动力学研究。E-mail: liuchangxiao@163.com

了 Nissen 和 Wolski^[1]的文章, 报道文迪雅与其它药品和安慰剂相比, 糖尿病药物文迪雅与心脏病发作增加 43% 有关; 在此之前 5 d (即 2007 年 5 月 16 日, 来自文迪雅制造厂商 GSK 的科学家和管理人员在位于马里兰州白橡树的美国食品药品监督管理局 (FDA) 总部的会议室开会 (White Oak meeting)。GSK 呈递给 FDA 的混淆证据及争辩产生了效果, FDA 决定允许文迪雅继续在市场上销售^[4]。

2007 年 5 月 23 日, GSK 对《新英格兰医学杂志》的回应有以下 4 点: (1) 对《新英格兰医学杂志》文章的观点, GSK 极不赞同, 因为该观点证据不足, 且作者亦承认使用的方法有明显的局限性。(GSK strongly disagrees with the conclusions reached in the NEJM article, which are based on incomplete evidence and a methodology that the author admits has significant limitations)。 (2) 当合理使用文迪雅时, GSK 对其安全性很有信心并且相信其显著的益处将持续超过任何治疗风险 (GSK stands firmly behind the safety of Avandia when used appropriately, and we believe its significant benefits continue to outweigh any treatment risks)。 (3) 总体数据显示文迪雅与其他口服抗糖尿病药物在心血管事件方面是相似的 (The totality of the data show that Avandia has a comparable cardiovascular profile to other oral anti-diabetic medicines)。 (4) 已经证实文迪雅比其他传统口服抗糖尿病药物能更持久地控制血糖, 是医师和患者治疗糖尿病的重要选择。(Avandia has been shown to control blood sugar for longer than the other standard oral OAD and it is important treatment option for physicians and patients)^[17]。GSK 的高层当时告诉 FDA, 最近的文迪雅研究“取得了与心肌缺血事件风险升高不一致的信息”。当时 GSK 没有告诉 FDA 的是, 在 2007 年 5 月 14 日, 也就是白橡树会议前 2 d, GSK 全球安全委员会曾指出, 对文迪雅研究的最近评价“加强了在 (以前) 分析中观察到的心脏病风险信号”。还是在 8 d 前 (2007 年 5 月 5 日), GSK 研发部门负责人 Moncef Slaoui 在发给该公司首席医学官的一份电子邮件中表示, 服用文迪雅的患者显示“缺血风险增加达 30%~43%”! 就在这次会议前 1 d, GSK 制作了一份初步报告草案, 服用文迪雅的患者心脏病发作风险比对照组中的患者高出 46%。但 GSK 呈递给 FDA 的混

淆证据及争辩产生了效果。经过数月的仔细酝酿之后, FDA 决定让这种药物继续在市场上销售。这一决定给 GSK 带来数十亿美元, 但也使数以百万计的患者处于风险之中^[4]。

2010 年 7 月, FDA 顾问组召开自文迪雅于 1999 年获批以来的第 2 次听证会, 并再次得出结论, 反对这种药品的证据不足以令其退市。该小组建议, 对文迪雅的使用增加额外警告和限制。2010 年 7 月的这份美国参议院财政委员会的报告又将文迪雅推到了峰口浪尖。该报告显示, GSK 早在 2001 年就知道该药物会增加心血管疾病的风险, 被控有意隐瞒了相关数据。在最近召开的安全性听证会上, 美国 FDA 顾问小组最终以 20 票赞成对 12 票反对、1 票弃权, 通过允许文迪雅继续留在市场上进行销售的表决, 但提出须在药品标签上增加新警示语。在未来数周内, FDA 将决定是否采纳此建议或令文迪雅退市^[4]。

2 监管体制和制药企业的责任

在过去 20 年中, 一个又一个药物在获得 FDA 批准后被召回。批评人士指责药品审批过程过于简单, 成为制药公司的游戏。FDA 服务于公众对新药难以满足的渴望。然而, 该机构并没有进行安全测试的责任, 而有赖于制药公司进行上市前药品安全性和疗效测试。根据 1992 年通过的一项旨在加速患者治疗的法律, FDA 对批准药品上市后监测的资金中, 有 65% 来源于由业界提供的“用户收费”。联邦研究显示, FDA 没有一份完全或准确的在市场上的处方药名单, 对正在进行的药品安全性或疗效试验, 有 1/3 的信息缺少或不完整。在过去 3 年中, 卫生与公众服务部总监察长发现, 2000—2005 年中, FDA 仅检查了 1% 的临床试验机构, 在半数的业界药物审评中, 缺乏临床试验研究者的财务公开数据^[4]。

今年 6 月, FDA 内部举报人发表一篇文章, 表明文迪雅引起 47 000 名或更多的糖尿病患者心力衰竭、卒中或死亡, 如果这些患者服用替代药物, 这些情况可以避免。糖尿病患者由于更容易患心脏病, 这种风险尤其令人感到不安。美国国会报告显示, GSK 压制文迪雅引起心脏病风险的早期证据^[4]。同样令人震惊的是透露 FDA 在向公众公布前数月就知道这些危险。“现在 FDA 正在调查 GSK 是否涉嫌违法未向 FDA 充分通报文迪雅的心脏病风险信息

息。”文迪雅事件揭示了一些制药公司如何冒着失去公众健康的风险，利用不确定性突出药物的优势^[4]。

3 新药风险不可避免

1998年11月，当时的史克必成（SmithKline Beecham, SB）公司向FDA提交了令人印象深刻的文迪雅上市申请：这些申请资料装在十多只箱子内，每只装着8本纽约市电话簿大小的厚册子，当中是临床试验数据和化学分析材料。不到1年后，SB与当时的葛兰素威康合并，成为GSK。文迪雅是当时有望帮助2型糖尿病患者维持血糖控制的一类新型糖尿病药的第2种。这类糖尿病药的第1种，曲格列酮，或称瑞如林（Rezulin），也造成令人不安的大量肝损伤，医生和患者迫切需要更为安全的替代药物。有鉴于此，FDA将文迪雅列入为期6个月的快速审批通道。当FDA的医学、统计学和药理学审评人员审阅文件时，他们很快发现同样的事情：与服用其它的抗糖尿病药物或安慰剂的患者相比，服用文迪雅的患者遭遇更多的心血管问题，包括低密度脂蛋白和血脂升高。然而详细审阅SB公司提供的数据后，FDA没有确定显示心脏病风险^[4]。

FDA召开质疑是否批准文迪雅的外部专家参加的公共听证会，在公开场合，SB的主管为文迪雅的安全性辩护，SB公司研发部门负责人Tadataka Yamada博士认为文迪雅“血脂风险中性”，“与安慰剂和活性对照相比，对心血管安全”。FDA的科学家们并不认可。由于担心低密度脂蛋白升高，FDA药理学家们建议不批准这种药。FDA医学官员Robert Misbin博士表示，只有这家公司承诺一个包括对心血管风险进行检测的完全的安全性试验，才可能支持批准。听证委员会8位投票成员中，已有3位宣布与本案利害关系存在财务利益冲突，辩论了心脏问题，最终建议FDA批准这种药物^[4]。

1999年5月5日，SB向FDA提交文迪雅检测方案。SB根本不打算开展一项长期安全性测试。不到一周，在一封致上司的信件中，要求Robert Misbin撤回他的批准意见，表示如果使用文迪雅治疗，心脏病风险将增加，同时指控SB试图分散文迪雅可能对患者造成风险的注意。SB并未关注文迪雅是否具有心脏病风险，而相反，这家公司开展了销售代表能够用以推销这种药物的临床试验。通过同意SB上市后临床试验的版本，FDA放弃了收集文迪雅安全性可靠数据的责任。1999年，北卡罗来纳大学教

堂山分校（The University of North Carolina, Chapel Hill）的John Buse博士，使用SB官员在批准听证会上展示的幻灯片，根据数据自己计算，得出文迪雅服用者胆固醇比服用安慰剂的对照者上升超过4倍。由于胆固醇水平升高是心脏病的一项危险因素，John Buse写信给FDA局长，警告文迪雅会引起“心脏不良后果”。2001年，GSK完成一篇论文，之后由圣安东尼奥得克萨斯大学健康科学中心（The University of Texas Health Science Center, San Antonio）的Steven Haffner博士发表于美国心脏病学会的Circulation杂志，辩称包括文迪雅在内的这类药品可以有效降低动物心血管风险^[4]。

4 药物的安全性问题不可回避

2004年，单凭借在美国市场的销售，文迪雅使GSK获得超过15亿美元的年收入。然而，随着更多人群使用这种药物，心血管风险的情况变得更为清晰。GSK开始对这种药物的心脏病风险进行审查，2005年和2006年，公司完成的内部分析显示，不良心脏事件上升达29%和31%。2006年5月9日，公司将这些数据提供给FDA。这家机构没有立即向公众公开这些数据，原因在于FDA官员“没有必要同意一些使用方法”，FDA药物评估和研究中心（CDER）主任Janet Woodcock表示。相反，FDA将这项工作派遣给这家机构自己的统计学家。在这一年的圣诞节前夕，FDA医学官员Robert Misbin审查统计学家的电子数据表，发现“确实在每一次临床试验中，服用文迪雅引起的心脏事件比对照者高”^[4]。

在FDA批准这种药品上市达7年之久，却没有向公众足够清楚地公开文迪雅的危险。根据2008年3月25日对这家公司的警告信，2007年秋天，FDA的一个检查小组在一次调查中发现，GSK没有报告到2006为止开展的15项测试的临床数据和其它材料。随着这家公司和FDA严控文迪雅疗效和安全性的所有信息数据库，独立的科学家对减轻对该药不断增长的担心无能为力。然后出现一件偶然事件，该公司同意在网站公开所有这家公司最近开展的临床研究。由于对文迪雅带来的风险不断增加的担忧，Cleveland诊所心脏病学家Steven Nissen博士用谷歌搜索到这家网站并下载了所有可用的文迪雅临床试验数据。在对42项临床试验进行分析之后，Nissen写出调查结果，5月投给《新英

格兰医学杂志》。他发现，GSK 和 FDA 已经知道，服用文迪雅的患者心血管事件发生率比服用其它药物或安慰剂的患者高出 43%。《新英格兰医学杂志》挑选 Haffner (the University of Texas) 在出版前评审 Nissen 的论文，Haffner 是 2001 年那篇显示文迪雅类药物可以降低心血管风险的论文的第一作者。Haffner 直接把一份 Nissen 论文的复印件传真给 GSK。因此 GSK 面临广大公众认识到文迪雅危害带来的威胁。随着 2007 年 5 月 21 日 Nissen 的论文发表日期临近，GSK 收集最近完成的 Jenkins 在 1999 年签字保证的有效性试验心血管事件数据。由于这些试验是设计用来显示安全性的，其心脏数据是不确定的^[4]。

2007 年 5 月 16 日在白橡树与 FDA 监管者举行会议，GSK 准备好对 Nissen 的研究进行反击。与 FDA 不同，European Regulators 在批准这个药物时，坚持要求进行一项名为 RECORD 的长期心脏安全性研究。因此，GSK 辩称唯一谨慎的做法是使 RECORD 临床试验继续进行，要求在 2009 年完成时得出心血管风险的肯定答案。对 FDA 而言，这好像是那个时候的一个合理解决方案。但 3 年之后，在继续售出文迪雅之后，结果表明 RECORD 临床试验可能不是 FDA 一直期望的可靠的心脏风险研究^[4]。

5 监管规范才能降低风险

2008 年，在镇痛药 Vioxx 和降胆固醇药 Baycol 因副作用和并发症退市之后，美国国会参众两院的监察员们开始对药物审批过程和制药业与联邦监管机构之间的关系召开调查。在为期 2 年的审查之后，参议院财经委员会于 2010 年 1 月得出结论认为，GSK 没有向 FDA 立刻报告文迪雅药物风险警示。作为回应，FDA 局长 Margaret Hamburg 启动了是否在市场上保留文迪雅的另一项审查。作为这项审查的一部分，FDA 调查员 Thomeas Marciniak 博士提交了一份对 RECORD 临床试验报告，详细说明 RECORD 临床研究如何将文迪雅的心脏风险减至最低程度，一些有利于文迪雅心血管数据的偏差比竟达 4:1^[4]。

美国国会的调查还发现，一些电子邮件显示 GSK 负责人已设法说服临床试验中被认为是独立的指导委员会，公布显示心脏风险不确定的中期结果。Marciniak 发现，这项临床试验的设计“完全不

恰当并带有倾向性。”针对 28 000 人的临床分析表明，相对于服用其他药物或不服药物的糖尿病患者而言，文迪雅会增加 43% 的心脏病发作率和 64% 的相关疾病死亡率。尽管如此，因服用文迪雅引发心脏病的个案尚不多见。GSK 表示“强烈不认同”该研究结论，认为它所采用的证据不完整。不过，GSK 早在去年 8 月已做过针对该药的研究，结果表明服用文迪雅会增加 30% 的心脏病风险。FDA 21 日发布安全公告表示，已经“了解到与文迪雅有关的可能安全问题”。该事件引来了不少国会议员的批评，被认为是美国在药物使用和批准上的一大失败^[18]。

2010 年 9 月 23 日，EMA 发布信息，建议暂停文迪雅 (Avandia, 罗格列酮片)、文达敏 (Avandamet, 罗格列酮和二甲双胍复方制剂) 和 Avaglim (罗格列酮和格列美脲复方制剂) 的上市许可^[19]。

EMA 9 月 25 日建议暂停抗糖尿病药文迪雅、文达敏和 Avaglim 的上市许可。这些药品将在接下来的几个月中停止在欧洲销售。使用这些药品的患者应该与医生讨论其他适宜的治疗方案，建议患者在咨询医生的情况下不要停止治疗。医生应该停止开具含罗格列酮的药品处方，对使用含罗格列酮药品的患者，应该及时调整其治疗方案。EMA 人用药品委员会此次对罗格列酮的评估始于 2010 年 7 月 9 日，是在获得了有关质疑该药心血管安全性的新的研究结果后进行的。自文迪雅 2000 年被首次批准上市以来，该药就被认为与液体潴留和增加心衰风险有关，其心血管安全性一直处于被评估中。随后，罗格列酮被限制作为二线药使用，并禁用于心衰或有心脏史的患者。在过去 3 年里，已获得的临床试验数据、观察性研究和荟萃分析结果显示，罗格列酮可能增加缺血性心血管事件的发生风险，因此这些药品被进一步限制用于缺血性心脏病的患者。近期获得的一些研究结果被纳入到该药品的安全性证据中，总之，目前已累积的数据支持罗格列酮可增加心血管风险这一结论。在评估了罗格列酮目前已有的限制性措施后，委员会无法找到其他的方法来降低其心血管风险，因此委员会得出结论，罗格列酮的效益不再大于其风险，建议暂停该药的使用。暂停将一直持续到上市许可获得者能够提供罗格列酮对于某些人群该药效益大于风险的有力证据。EMA 人用药品委员会的建议已被提交给欧洲

委员会以做出有法律效力的决定^[19]。

同日(2010年9月23日),美国FDA发布信息,严格限制文迪雅的使用,仅用于那些其他药品不能控制血糖的2型糖尿病患者,但目前正在使用文迪雅并从中受益的患者,如愿意可以继续使用该药品。这些新的限制性措施是针对那些提示患者使用文迪雅治疗发生心血管事件(如心脏病发作和卒中)的风险可能升高的数据而采取的。“FDA今天公布的此项措施,是在认真权衡了罗格列酮的用药利弊后,为了保护患者利益而采取的”,FDA局长Margaret A. Hamburg说,“我们正在寻求恰当的平衡以支持临床诊疗。”FDA将要求GSK在风险评估和最小化战略(REMS)中制定一个限制性获得文迪雅的措施。通过执行该REMS,仅当使用其他药品不能达到血糖控制目标或无法使用吡格列酮的患者才可获得文迪雅。目前正在使用文迪雅并从中受益的患者,如果愿意,可以继续使用该药品。医生必须证实并书面写明患者符合使用条件;患者必须了解该药品有关心血管安全性的描述,并且表示他们理解这些风险。管理局预期REMS能够极大地限制文迪雅的使用。“鉴于人们对该药品重要安全性问题的担忧,以及仍存在科学上的不确定性,允许文迪雅留在市场上,但必须在严格的限制条件下使用,是一项适当的措施。”FDA药品评价与研究中心Janet Woodcock说。FDA今天还责令GSK召集一个独立的专家组来评估他们开展的临床试验RECORD的关键部分,该项试验研究了与标准的糖尿病治疗相比文迪雅的心血管安全性。在FDA评估RECORD期间,怀疑在判定心血管事件中可能出现潜在偏倚,因此FDA要求进行独立的评估以明确此问题。另外,FDA已经叫停了GSK一项名为TIDE的临床试验,废除有关完成该项试验的所有期限规定。TIDE试验将文迪雅与ACTOS(吡格列酮)和标准糖尿病药进行了比较。在对RECORD试验进行再次的独立分析后,FDA可能会采取其他措施^[19]。

中国国家食品药品监督管理局(SFDA)密切关注EMEA和FDA对罗格列酮及其复方制剂采取的新的监管措施。SFDA已要求国家药品不良反应监测中心立即分析罗格列酮及其复方制剂在我国的不良反应报告和监测情况,并组织专家对该药品在我国临床使用的安全性进行综合性评价。根据分析

评价结果,将采取相应的监管措施。SFDA提醒医生和患者,关注罗格列酮及其复方制剂的心血管风险,在选择用药时进行充分的风险/效益分析;建议有缺血性心脏病、心衰或有心衰史的糖尿病患者及时咨询医生意见。发现药品不良反应,按有关规定及时报告给药品不良反应监测机构^[19]。

2010年9月23日,GSK发表声明,确认了EMEA和FDA在对文迪雅进行评审后公布的决定和相应的行动,并在该公司网站上更新了文迪雅的注册状态声明。GSK首席医学官Ellen Strahlman博士说:“我们最关注的始终是2型糖尿病患者,我们竭尽全力使欧洲和美国的医生了解所有他们需要的信息,以帮助他们理解监管机构的这些决定对他们和他们的患者会有什么影响。”同时,GSK公司表示仍然相信文迪雅是2型糖尿病患者的一种重要治疗选择,该公司现在正在与FDA和EMEA一起采取必要的行动,也将继续与其他监管机构紧密合作,遵守他们对于含罗格列酮成分的药物所做的决定。关于临床试验,葛兰素史克公司表示,FDA已对该公司提出了一个新的“上市后要求”(PMR),就大型、前瞻性、随机对照研究RECORD所报告的结果授权进行一个独立的再次评审,GSK将全力支持这项评审。同时,TIDE研究已被监管机构要求完全终止。TIDE是目前葛兰素史克公司申办的在美国和欧洲进行的唯一一个使用文迪雅的临床试验。该公司将与TIDE指导委员会一起向当地监管机构、伦理委员会和机构审查委员会(IRBS)沟通这个决定^[19]。

6 结论:维护药物安全性的科学监管与保护公众利益的一致性

2007年5月,《新英格兰医学杂志》网站刊登研究报告说文迪雅可能大幅增加心脏病风险,导致死亡率增加的事实引起世界关注。2010年9月23日,EMEA发布信息,建议暂停文迪雅(Avandia)、文达敏(Avandamet,罗格列酮和二甲双胍复方制剂)和Avaglim(罗格列酮和格列美脲复方制剂)的上市许可。同日,美国FDA发布信息,严格限制文迪雅的使用,仅用于那些其他药品不能控制血糖的2型糖尿病患者。SFDA密切关注EMEA和FDA对罗格列酮及其复方制剂采取的新的监管措施。其措施反应了维护药物安全性的科学监管与保护公众利益的一致性。针对药物监管部门的这些决

定,可以说是标志着糖尿病治疗的一个新时代的开始,沿用了多年的糖尿病治疗以控制血糖水平作为批准这类药物上市的标准已经结束。这类新药至少要进行2年以上的临床试验,以证明其疗效和安全性,以及在提高患者生活质量等方面的研究大大增加了试验的难度。

参考文献

[1] Nissen S E, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (24): 2457-2471.

[2] Drazen J M, Stephen M, Curfman G D. Rosiglitazone-continued uncertainty about safety [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 63-64

[3] Nathan D M. Rosiglitazone and cardiotoxicity- weighing the evidence [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 64-66.

[4] Calabresi M, Park A. After Avandia: Does FDA have a drug problem? [EB/OL]. (2010-08-12). <http://www.time.com/time/health/article/0,8599,2010028,00.html>

[5] Ajjan R A, Grant P J. The cardiovascular safety of rosiglitazone [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2008, 7 (4): 367-376.

[6] Kaul S, Diamond G A. Rosiglitazone and cardiovascular risk [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2008, 10 (5): 398-404.

[7] Zinn A, Felson S, Fisher E, et al. Reassessing the cardiovascular risks and benefits of thiazolidinediones [J]. *Clin Cardiol*, 2008, 31 (9): 397-403.

[8] Orrico K B, Lin J K, Wei A, et al. Clinical consequences of disseminating the rosiglitazone FDA safety warning [J]. *Am J Manag Care*, 2010, 16 (5): 111-116.

[9] Chaggar P S, Shaw S M, Williams S G. Review article: Thiazolidinediones and heart failure [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2009, 6 (3): 146-152.

[10] Cohen D. FDA puts rosiglitazone post-marketing trial on hold [J]. *BMJ*, 2010, 341: c4017.

[11] Masoudi F A. Improving drug safety surveillance: lessons from rosiglitazone [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3 (5): 444-446.

[12] Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? [J]. *BMJ*, 2010, 341: c4848.

[13] Graham D J, Gelperin K. FDA on rosiglitazone. More on advisory committee decision [J]. *BMJ*, 2010, 341: c4868.

[14] Eggertson L, Woodward C. FDA hearings leave doctors, patients in limbo on Avandia [J]. *CMAJ*, 2010, 182 (12): E559-560.

[15] Kean S. Drug safety. Planned study of Avandia in doubt after FDA review [J]. *Science*, 2010, 329 (5990): 375.

[16] Ledford H. Drug safety crackdown revs up [J]. *Nature*, 2010, 466 (7307): 677.

[17] GSK 回应新英格兰医学杂志文迪雅报道[EB/OL]. (2007-05-23). <http://health.sohu.com/20070523/n250172488.shtml>

[18] 糖尿病药文迪雅或引发心脏病致死 FDA 调查[EB/OL]. (2007-05-23). <http://health.sohu.com/20070523/n250172156.shtml>

[19] 药监局关注罗格列酮及其复方制剂的安全性问题 [EB/OL]. (2010-09-27) <http://news.pharmnet.com.cn/news/2010/09/27/307370.html>

郑重声明

天津**中草药**杂志社(出版《**中草药**》、Chinese Herbal Medicines (CHM)、《现代药物与临床》、《药物评价研究》4本期刊)未与任何单位或个人签署版面合作及论文代理发表协议,凡是以天津**中草药**杂志社及其所属期刊的名义进行的版面合作及论文代理发表等非法活动,均严重侵害了天津**中草药**杂志社的合法权益,天津**中草药**杂志社将保留对其采取法律行动的权利,特此郑重声明。

希望广大作者、读者认准天津**中草药**杂志社门户网站“www.中草药杂志社.中国或www.tiprpress.com”,切勿上当受骗;若发现假冒天津**中草药**杂志社及所属期刊的情况,请检举揭发。

电话:022-27474913 E-mail:zcy@tiprpress.com

天津**中草药**杂志社