

关于《抗菌药物临床应用指导原则》中几个问题的商榷

邓一农*, 郭春霞, 王梅(内蒙古妇幼保健院, 呼和浩特 010020)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)17-1553-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.17.07

摘要 目的:探讨《抗菌药物临床应用指导原则》中一些药物在治疗指征、适用人群和给药方案方面的合理性、安全性。方法:通过查阅2010年版《中国药典·临床用药须知》、药品说明书以及其他已公开发表的文献资料,与《抗菌药物临床应用指导原则》中注射用哌拉西林/他唑巴坦、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂、头孢菌素类抗菌药物、氨基糖苷类药物和林可酰胺类药物等的相关规定的分歧进行分析,提出商榷。结果与结论:《抗菌药物临床应用指导原则》中注射用哌拉西林/他唑巴坦不推荐儿童患者应用、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂不推荐用于新生儿和早产儿、头孢菌素类抗菌药物禁用于对任何一种头孢菌素类抗菌药有过敏史及有青霉素过敏性休克史的患者等警示规定,不够严谨,而且片面,与所查阅资料的相关论述或用药警示存在很大分歧和矛盾,造成临床用药准则混乱,实际操作无所适从,对于一些特殊人群甚至会出现无药可用的局面。庆大霉素和克林霉素联合用药方案更是存在严重用药不良反应隐患。建议有关部门组织相关机构与专家,以药品说明书、《中国药典·临床用药须知》为基本依据,兼顾其他文献资料,对《抗菌药物临床应用指导原则》进行修订。

关键词 抗菌药物;指导原则;临床用药须知;药品说明书;治疗指征;适用人群;给药方案

Discussion on Some Questions about the *Guiding Principle for Clinical Use of Antibiotics*

DENG Yi-nong, GUO Chun-xia, WANG Mei (Maternal and Child Health Hospital of Inner Mongolia, Hohhot 010020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the reasonability and safety of medicines, included in *Guiding Principle for Clinical Use of Antibiotics*, in field of indication, applicable group and dosing regimen. METHODS: Questions were brought about based on a comparison and a further analysis of the contradictions of regulations for Piperacillin/ tazobactam for injection, β -lactam/ β -lactam inhibitor, cephalosporin, aminoglycoside and lincosamide between claims in *Guiding Principle for Clinical Use of Antibiotics*, *Pharmacopoeia of PRC: Instructions on Clinical Medication* (2010 edition), drug package inserts and other published literatures. RESULTS & CONCLUSIONS: We found that some claims of *Guiding Principle for Clinical Use of Antibiotics* are not comprehensive and precise enough, running in serious contradictions with the consulted literature and drug warnings, including the following claims: Piperacillin/ tazobactam for injection is not recommended for children patients; β -lactam/ β -lactam inhibitors are not recommended for neonates and preterm children; the patients with a history of allergy to cephalosporin or allergic shock to penicillin are forbidden to use any kind of cephalosporin. Those contradictions would result in the confusions of drug use in the clinic and practice with no definite plan to follow. What's worse, no drug is available for special patients in some situation. Apart from above claims, the combination regimens of gentamicin and clindamycin might lead to serious adverse drug reactions. It is suggested that relevant department, institutions and specialist should revise *Guiding Principle for Clinical Use of Antibiotics* based on package inserts and *Pharmacopoeia of PRC: Instructions on Clinical Medication*, combined with other literatures.

KEY WORDS Antibiotics; Guiding principles; Instructions on Clinical Medication; Package inserts; Indication; Applicable group; Dosing regimen

卫生部、国家中医药管理局、解放军总后勤部于2004年8月19日联合制订发布了《抗菌药物临床应用指导原则》(以下简称《指导原则》)。《指导原则》对抗菌药物治疗和预防应用制定了具体的原则,重点阐述了常用抗菌药物的适应证及注意事项与常见细菌性感染疾病的病原治疗抗菌药物选择方案,是一部国家级别的指导临床安全合理用药的规范性文件。但是,在药学实践中,发现《指导原则》中一些药物的临床应用指

征、适用人群、安全警示原则规定等不够严谨,而且片面,与具有法律效力的药品说明书、2010年版《中国药典·临床用药须知》(以下简称《用药须知》)、其他已公开发表的文献,以及临床实际用药情况存在很大分歧和矛盾,造成临床用药原则标准混乱,甚至无药可用。例如,《指导原则》中推荐的氨基糖苷类+林可酰胺类联合用药方案,在安全性上存在严重不良反应隐患;头孢噻肟+多西环素的治疗方案存在药理拮抗。笔者查阅2010年版《用药须知》、药品说明书以及其他已公开发表的文献资料,与《指导原则》中相关内容进行比较分析,详述如

* 主任药师。研究方向:临床药学、医院制剂。电话:0471-6692715。E-mail:y_999nn@sina.com

下,以期更好地指导临床有效、安全用药。

1 《指导原则》中哌拉西林/他巴唑坦的适用人群的论述不够全面具体,与《用药须知》相关论述相悖

《指导原则》第三部分各类抗菌药物的“适应证”和“注意事项”中, β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂的注意事项第5条:“哌拉西林/他巴唑坦也不推荐在儿童患者中应用”。此规定过于简单笼统。在《用药须知》^[1]中,哌拉西林/他巴唑坦“注意事项”第(6)条仅警示“不推荐本品用于2个月以下婴儿患者”,并且在“用法用量”中还给出了具体的用量:①2~9个月婴儿,按哌拉西林剂量计,每次80 mg/kg,每8 h给药1次;②9个月以上婴儿或儿童,体质量小于40 kg者,每次100 mg/kg,每8 h给药1次;③体质量40 kg以上者,剂量同成人。也就是说,哌拉西林/他巴唑坦是可以推荐给予2个月以上的婴儿和儿童用药的。在此,对于同一个药品,出现了两种不同的论述。《用药须知》是《中国药典》的配套丛书,其权威性不言而喻,而《指导原则》是三部委联合发布的技术性规范,其地位不容挑战,孰是孰非,让人左右为难。制定规则的目的是为了规范临床用药行为,而规则制定的不一致,势必造成认识上的混乱,其实际效果也大打折扣。因此,建议《指导原则》按照《用药须知》所述进行修改,既统一了标准,又使临床对2个月以上的儿童在需要使用该药时能够放心用药。

2 《指导原则》中关于 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂适用人群的警示规定简单武断

《指导原则》第三部分各类抗菌药物的“适应证”和“注意事项”中, β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂的“注意事项”第5条:“本类药物不推荐用于新生儿和早产儿”,此警示过于笼统。氨苄西林/舒巴坦等是不宜推荐新生儿和早产儿使用,而阿莫西林/克拉维酸钾是可以推荐用于新生儿的。如《用药须知》^[1]阿莫西林/克拉维酸钾项下“给药说明”和“用法用量”中分别给出了“3个月以下新生儿宜采用5 ml:156.25 mg混悬液”及“新生儿和3个月以下婴儿,混悬液以阿莫西林剂量计,每次15 mg/kg,每12 h给药1次”的剂型剂量。辉瑞制药有限公司的头孢哌酮钠/舒巴坦钠说明书的“儿童用药”给出了“出生头1周的新生儿应每12 h给药1次。舒巴坦在患儿中的每日最高剂量不应超过80 mg/kg,如需本品在患儿中的每日剂量超过80 mg/kg头孢哌酮,则必须采用2:1的本品”。也就是说并非所有 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂都不能推荐新生儿用药。故建议《指导原则》根据药品说明书、《用药须知》将 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂适用人群范围以具体药物分别详细论述,使新生儿患者用药多一种选择。

3 《指导原则》中关于头孢菌素类抗菌药物有关过敏的相关警示,过于简单化和绝对化

3.1 头孢菌素类速发型过敏反应的真正过敏原非药物本身

已有研究^[2]证明,在 β -内酰胺类抗菌药物所致的速发型过敏反应中,药物中存在的高分子聚合物杂质是真正过敏原。药物在生产过程中,可引入外源性高分子杂质;其在贮藏或用药过程中,可降解、聚合形成内源性高分子杂质。如对头孢噻

肟、头孢哌酮、头孢曲松、头孢他啶等第3代头孢菌素的过敏研究中^[3],分离收集到了能引发动物过敏反应的、基本无抗菌活性的高聚物,而上述头孢菌素类药品本身并不能引发过敏反应。也就是说 β -内酰胺类抗菌药物所致过敏反应与药品质量即纯度有关而与药品本身关系不大。 β -内酰胺类抗菌药物随生产者的不同,其外源性高分子杂质的含量也不同,故其过敏反应情况也不同。

3.2 头孢菌素类之间不易发生交叉过敏反应

研究提示,青霉素类因有共同的抗原决定簇——青霉噁唑基,因此这类药之间都有可能发生交叉过敏反应;而头孢菌素类因无固定的抗原决定簇,故各药之间不易发生交叉过敏反应。头孢菌素类的抗原决定簇主要来自于分子侧链而不是母环^[2],而只有当其7位侧链的结构相同或相似时才能发生交叉过敏反应。

3.3 头孢菌素类与青霉素类交叉过敏发生率较低

头孢菌素类与青霉素类因分子结构略有相似,确有交叉过敏反应,但发生率较低,各国报告不一,《用药须知》为5%~7%(头孢呋辛为10%)。

3.4 头孢菌素类过敏发生率较低

头孢菌素类是安全性较高的一类抗菌药物,在其不良反应中,过敏反应占较低比例,有报道^[4]为11.11%。

综上所述,应将《指导原则》中头孢菌素“禁用于对任何一种头孢菌素类抗菌药物有过敏史及有青霉素过敏性休克史者”的用药原则修订为:对于有头孢菌素类和青霉素过敏性休克史者,应尽量避免使用头孢菌素类药物;而对于曾经发生过其他较轻过敏反应的患者,可用原药经皮肤过敏试验,阴性者可在密切观察下用药。

4 《指导原则》中氨基糖苷类药物和林可酰胺类联合应用存在极大的安全风险

在《指导原则》第四部分,盆腔炎症疾病的病原治疗中,明确首推庆大霉素和克林霉素联合应用。无可否认二者联用对葡萄球菌、链球菌等革兰阳性菌有协同作用,还可扩大抗菌谱;但是,无法回避的是二者联合用药存在很大的安全风险,因为二者均存在神经肌肉阻滞作用,联用后因副作用的叠加会导致患者肌肉软弱、呼吸抑制等症状,严重的会造成死亡。所以,各类用药文献均有警示,如硫酸庆大霉素说明书“药物相互作用”项下:“与神经肌肉阻滞剂合用,可加重神经肌肉阻滞作用,导致肌肉软弱、呼吸抑制等症状”;林可霉素说明书“药物相互作用”项下:“本品可增强神经肌肉阻断药的作用,两者应避免合用”;《用药须知》:“克林霉素可增强骨骼肌松弛药、氨基糖苷类抗生素的神经肌肉阻断作用,应避免合用”。相同的警示在《指导原则》中也有,如在氨基糖苷类抗生素的“注意事项”中提示“本类药物不宜与其他肾毒性药物、耳毒性药物、神经肌肉阻滞剂或强利尿剂同用”;在林可霉素和克林霉素的“注意事项”中有“本类药物有神经肌肉阻滞作用,应避免与其他神经肌肉阻滞剂合用”的警示。此外,关于此2类药物联用引致严重不良后果的公开报道也很多,且在国际、国内

已形成无可辩驳的共识^[9]。如此明显的失误出现在《指导原则》中,实属不该,此用药方案应删除。

5 《指导原则》中关于头孢噻肟+多西环素(氨苄西林/舒巴坦或阿莫西林/克拉维酸+多西环素)联合用药方案存在药理性拮抗

《指导原则》第四部分,盆腔炎性疾病的病原治疗中,提示宜选药物:头孢噻肟+多西环素。传统理论认为, β -内酰胺类抗菌药物是繁殖期杀菌药,不宜和快速抑菌药如四环素类和大环内酯类抗菌药物联合应用,二者联用会减弱 β -内酰胺类抗菌药物的杀菌效果。然而,近年来发现 β -内酰胺类与大环内酯类抗菌药物联合应用在治疗很多感染性疾病时疗效良好^[6-7]。二者联合用药具有扩大抗菌谱(如合并支原体衣原体感染)、可同时在细胞内外产生抗菌作用、产生免疫调节等方面的优势。但也要考虑到由此造成的不合理问题,一方面,如果单一药物和患者自身的免疫能力能够控制的感染,增加联合应用是一种不必要的浪费;另一方面,必须考虑到那部分被大环内酯类快速抑制的、本来对 β -内酰胺类敏感的病原体,它们中大部分可能被机体免疫系统清除,也有可能因为被抑制而躲过 β -内酰胺类的杀伤作用而存活下来,变成耐药菌,甚至使某些本来单用 β -内酰胺类可以治愈的疾病而迁延不愈。如Johansen HK等^[8]发现青霉素和红霉素在体外和动物实验中作用于肺炎链球菌时有明显的拮抗作用,而毒性作用显著增强。Burgess DS等^[9]对213例社区获得性肺炎患者治疗情况的回顾性研究发现,116例患者使用头孢菌素联合大环内酯类药物,97例单用头孢菌素,结果显示两组病例的住院时间、治疗天数无显著性差异。上述研究结果均提示二者联合应用均未出现1+1>1的结果。

总之,繁殖期杀菌药和快速抑菌药联合应用在抗菌作用上的优势尚无确凿证据,不可作为常规用药方案;如需联合应用,则必须注意二者用药间隔时间要足够长。

6 结语

药品说明书、《用药须知》是用药的法律性依据,《指导原则》是卫生部等三部委联合制订发布的用药规范性文件,三者在实践中均具有极高的权威性和法律效力,出现如上所述的分歧和矛盾,势必引起临床用药混乱。儿童的生理特点决定其用药受到诸多限制,可供选择的抗菌药物范围极其狭窄,尤其当出现耐药菌时更是难上加难, β -内酰胺类抗菌药物具有疗效确切、安全性相对较高的特点,是治疗儿童细菌感染性疾病的最常用药物,可是《指导原则》却将为数不多的、能够用于儿童的该类药品品种错误地剔除在外,人为地增加了临床救治

儿童患者药物选择的难度,甚至会造成无药可用的局面。《指导原则》前后论述不一致,出现不该出现的低级错误,影响了其严肃性和权威性。

虽然《指导原则》在前言中指出“各类抗菌药物的‘适应证’和‘注意事项’以及各种感染的病原治疗原则供临床医师参考”,但就《指导原则》所处的学术地位(已成为抗菌药物安全合理应用的准则),以及我国目前复杂而严峻的医疗环境,就更使得医师在医疗实践中不敢越“雷池”一步,因为《指导原则》中的任何论述,都极有可能成为持不同意见者作为质疑医药工作者的重要依据。因此,建议有关部门组织相关机构与专家,以药品说明书、《用药须知》为基本依据,兼顾其他文献资料,对《指导原则》进行修订。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 临床用药须知: 化学药和生物制品卷[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 624, 695, 698, 735.
- [2] Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI. Cephalosporin-chemical reactivity and its immunological implications[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5(4): 323.
- [3] 金少鸿, 胡昌勤, 仇士林, 等. β -内酰胺类抗生素过敏反应的研究[J]. *医学研究通讯*, 2002, 31(4): 22.
- [4] 杨瑶菊. 头孢菌素类药物不良反应发生原因分析[J]. *中国卫生产业*, 2011, 8(8): 64.
- [5] 辛学俊. 阿米卡星和林可霉素不能配伍使用[J]. *中国药师*, 2001, 4(3): 222.
- [6] 李坤霞, 蒋杭钊. β -内酰胺类联合大环内酯类治疗肺炎58例临床分析[J]. *中国现代医生*, 2008, 46(19): 159.
- [7] 冯光毅, 胡蓉. β -内酰胺类抗菌素联合阿奇霉素治疗儿童社区获得性肺炎的临床观察[J]. *华西医学*, 2008, 23(4): 6.
- [8] Johansen HK, Jensen TG, Dessau RB, et al. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46(6): 973.
- [9] Burgess DS, Lewis JS 2nd. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes for hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. *Clin Ther*, 2000, 22(7): 872.

(收稿日期:2012-07-09 修回日期:2013-02-16)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊, 欢迎投稿、订阅