

头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验现状的医疗风险分析

刘祉莉*,沃红缨,陈萍*(贵阳医学院附属肿瘤医院药剂科,贵阳 550004)

中图分类号 R978.1*1;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)33-3087-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.33.05

摘要 目的:甄别头孢菌素类药皮肤过敏试验的医疗风险,为最小化用药风险提供参考。方法:采用药品风险管理理论,归纳头孢菌素类药皮试的医疗风险并进行分析。结果:头孢菌素类药皮试的医疗风险可分为天然风险和人为风险。前者主要以药品不良反应形式存在,多由药品自身属性决定;后者则由于药政部门的管理机制不完善、药品生产厂家的药品说明书缺陷以及临床医师不合理用药等导致。结论:医疗风险的存在,给临床用药安全埋下了隐患。建议确立具有指导性的行业规定,明确药品生产厂家的责任主体意识,规范临床理论依据的差异化表述,并重视和加强医师的医德医风教育,从而将临床用药的风险降至最低。

关键词 头孢菌素;皮肤试验;风险

Analysis of Medical Risk for Skin Allergy Test of Cephalosporin Antibiotic Drugs

LIU Zhi-li, WO Hong-ying, CHEN Ping (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Cancer Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To screen medical risks of skin allergy test for cephalosporin antibiotic, and to provide reference for minimizing medication risk. METHODS: By using drug risk management theory, medical risk of skin allergy test for cephalosporin antibiotics were summarized and analyzed. RESULTS: The medical risks of skin test for cephalosporin antibiotics included natural risks and human risk. The former mainly were the adverse drug reactions, and caused by the property of drugs; the latter were caused by incomplete management mechanisms of pharmaceutical administration department, defective drug package insert and irrational drug use. CONCLUSIONS: The existences of medical risks have brought the inevitable clinical drug problems. It is suggested to establish instructive industry regulations, define the responsibility of pharmaceutical manufacturer, standardize the different expression of clinical theoretic basis, and emphasize and strengthen medical ethics of doctors, so as to minimize the risk of clinical drug use.

KEYWORDS Cephalosporin; Skin test; Risk

政策变化及透明度执行情况,是一个比较新颖的方式。本研究涉及了药品、医疗器械、化妆品领域,初探了不同国家医药监管政策在TBT通报方面的透明度、执行情况以及政策变化。之后我们将对每个国家具体的监管政策和通报内容之间的关系进行更加深入的研究,从而探究不同国家在医药政策出台以及国际应对之间的关系,为我国医药监管政策的出台提供更加明确和具体的建议,促进我国医药事业的持续发展。

参考文献

[1] 中国技术性贸易措施网.TBT协定[EB/OL].(2009-05-14)[2013-09-10].<http://www.tbt-sps.gov.cn/Pages/ArticleView.aspx?AID=8538>.

[2] 邱琼.管窥欧美医药产品监管措施新动向:2012年欧美医药产品技术性贸易措施通报的研究[J].中国药物评

价,2013,30(2):70.

[3] 陈以桢,高惠君.美国、欧盟医疗器械法规概况及与我国法规的对比[J].中国医疗器械杂志,2008,32(3):218.

[4] 王宝敏,邱琼.美国医药领域WTO/TBT通报情况初步分析[J].技术壁垒与市场准入,2013(1):37.

[5] 王宝敏,邱琼.欧盟医药领域WTO-TBT通报情况初步分析[J].轻工标准与质量,2012(10):34.

[6] 徐睿霞.中国农产品技术性贸易壁垒问题研究[D].重庆:西南政法大学,2008:78-212.

[7] 李轩.贸易技术壁垒问题与中国的对策研究[D].成都:西南财经大学,2006:93-102.

[8] 杨悦.医药产业国际标准技术壁垒分析与我国应对策略研究[J].中国新药杂志,2008,17(20):1729.

[9] 柯玉欢,余正.药品出口技术贸易壁垒对策分析[J].现代商贸工业,2009(22):95.

(收稿日期:2014-02-08 修回日期:2014-04-03)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0851-6504603。E-mail:1219126955@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0851-6504742。E-mail:chen1lp@sina.com

头孢菌素具有抗菌谱广、抗菌作用强、临床疗效高、毒性低、过敏反应较青霉素少等优点,是广泛应用于临床抗感染治疗的一类重要的抗菌药物。据文献报道,2007年头孢菌素类药的销售总额占我国抗感染药总销售金额的45.9%^[1]。但其不良反应(ADR)同样日益多见,尤其是过敏性休克导致死亡的病例报道并不少^[2]。而关于头孢菌素类药使用前是否需要常规做皮肤过敏试验(简称“皮试”)的问题,我国医药界讨论了多年,至今也无定论,这无疑给临床应用头孢菌素类药埋下了隐患。目前的文献研究多基于药品说明书分析规定项目的标注情况,或讨论皮试是做还是不做,甚少关注临床皮试现状隐藏的医疗风险^[3-4]。本文拟从药品风险识别角度分析头孢菌素类药皮试现状存在的医疗隐患,以期临床最小化用药风险提供参考。

1 头孢菌素类药皮试现有的法规及专家共识

2010年版《中国药典·临床用药须知》明确指出,应用头孢菌素类药无需皮试,但要求在“应用本品前须详细询问患者先前是否有对头孢菌素类、青霉素类或其他药物的过敏史”。《新编药理学》(17版)^[5]指出,头孢菌素类药使用前是否需要做皮试尚无统一规定,有的产品在说明书中规定使用前需做皮试,应参照执行。皮试液的参考质量浓度为300 μg/ml,皮试结果的判断参照青霉素的皮试规定。一旦发生过敏性休克,可参照使用青霉素后发生休克的处理方法同法处理。

2009年6月,在“头孢类抗菌药物皮肤过敏试验高峰论坛”上,与会专家达成共识:如果药品说明书中明文规定使用某药前需要做皮试的,则必须做;未明确规定的,则需根据患者是否为过敏性体质、既往药物过敏史、患者的患病严重程度等综合考虑是否进行皮试。同时明确指出,在进行头孢菌素类药皮试时,必须使用原药配制皮试液。推荐的皮试液质量浓度为300~500 μg/ml,注射量为0.1 ml^[6]。

2 头孢菌素类药皮试的现状

司延斌等^[7]报道,在32家医院中要求对所有头孢菌素类药都进行皮试的占56.2%,仅对青霉素过敏者进行皮试的占40.4%;在医院不同病区,头孢菌素类药以原药作为皮试液的占69.7%,以青霉素作为皮试液的占12.0%,皮试液质量浓度及用量并不统一。卢岩^[8]报道,对于头孢菌素类药有的医院不需要做皮试可直接使用;有的医院会先询问患者的过敏史,对有过敏史者才进行皮试;有的医院依据药品说明书要求做。皮试方法一般有3种:一是用青霉素替代拟用药物;二是用某一种头孢菌素替代拟用药物;三是采用拟用药物本身。我院规定,临床应用头孢菌素类药时必须做皮试,皮试液原药采用拟用药品。

3 头孢菌素类药皮试现状的医疗风险

药品风险管理是通过采取各种有效的措施,发现、评估、预防和控制药品风险,以实现“患者用药收益最大化、风险最小化”的动态管理过程^[9]。风险的识别、评估是甄别已知风险、找出潜在风险并进行归类分析的动态过程,它是降低风险发生的首要前提。从药品风险识别视角梳理临床头孢菌素类药皮试,可将皮试风险分为天然风险和人为风险,具体见图1。

3.1 天然风险

天然风险是由于药品本身的属性或因当前医学技术的发展水平所限导致的医疗风险。其主要表现形式是ADR。而ADR是合格药品在正常用法用量使用时,出现的与用药目的

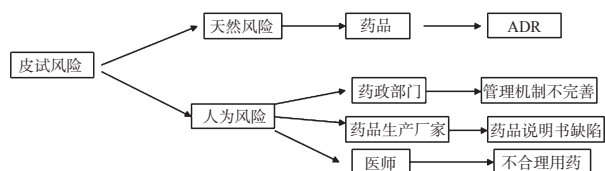


图1 皮试风险的分类

Fig 1 Classification of skin test risk

无关的其他作用。由于药品药理作用的两面性——既能治病,同样能致病,这就决定了药品的高风险性和特殊性。以往的研究表明,头孢菌素类药引发过敏的机制除了与药物本身的结构有关外,还与其在生产过程中混入的杂质及其聚合物有关^[3]。临床实例证明,过敏性休克是头孢菌素类药的严重ADR,能致人死亡^[2]。而皮试是临床广泛用于识别和防范过敏反应的有效医疗手段。

3.2 人为风险

人为风险是药品在流通及使用过程中因人为因素而产生的医疗风险。其导致原因大致包括以下方面。

3.2.1 管理机制不完善。在头孢菌素类药皮试医疗风险中,管理机制不完善是导致用药隐患的源头。药政管理部门是行业法规的制订者和监管者,行业规范是约束行业责任人的行为准则,其作用和能量是巨大而深远的,能校正行业责任人的工作准则与工作方法,进而改变其工作结果。由于药政管理部门尚未制订头孢菌素类药是否需要做皮试的行业规定,加之药品说明书及其他理论依据存在差异表述,直接导致国内头孢菌素类药皮试现状呈现多样性且缺乏安全性^[3-4,7-8]。

3.2.2 药品说明书存在缺陷。文献报道,头孢菌素类药说明书存在的皮试警示内容的不完整及表述的不明确,已经给临床用药埋下了隐患^[3-4]。药品说明书中的皮试液原药、皮试液质量浓度、皮试判定标准及ADR抢救措施等,是护士准确配制皮试液、正确判断皮试结果和及时处理皮试危急症的心理理论与法定依据。这些内容的不完整、不明确或缺失,将直接导致临床皮试工作的无证可循、无据可依,直接威胁到患者的用药安全,给临床用药带来不可小觑的医疗风险。

根据《侵权责任法》,虽然药品生产企业对于药品的警示缺陷承担无过错责任,但是其同时规定因药品缺陷造成患者损害的,患者可向药品生产者请求赔偿,也可向医疗机构请求赔偿。医疗机构先行对患者赔偿后,再向药品生产企业追偿。由于责任主体的可选择性,必然导致医疗机构承担侵权责任法律风险增大,同时增加医疗机构的人力、财力乃至医疗信誉的损失。笔者在工作中发现,部分头孢菌素类药说明书与临床其他理论依据对皮试的建议也有不同,具体见表1。

表1 部分头孢菌素类药说明书与其他理论依据的皮试建议比较

Tab 1 Comparison of cephalosporin drug package insert with recommendations based on other theories for skin test

药品名称	药品说明书	《中国医师药师临床用药指南》 ^[10]	《国家基本药物处方集》(化学药品和生物制品) ^[11]
注射用头孢唑林钠	无	有青霉素类药过敏史者,用药前须做皮试	须做皮试
注射用头孢吡辛钠	无	有青霉素类药过敏史者,用药前须做皮试	须做皮试
注射用头孢曲松钠	须做皮试	无	无
注射用头孢他啶	无	有青霉素类药过敏史者,用药前须做皮试	无

依据《综合医院分级管理标准(试行草案)》^[12]对医院等级

的划分,可知医院等级的不同,表明医院的医疗技术水平、管理水平和硬件设施等存在一定差异。同时,由于我国医疗发展水平存在地域及城乡差别,加之不同医师知识背景的差异,造成在临床工作中所选择的临床理论依据就很可能不尽相同。从表1可见,其结果是同一药品在不同医院使用,因理论依据不同,有的医院的医师在处方时要求必须做皮试,有的则没有这一要求。加上医疗技术的专业特性、医疗信息流通的不对称,患者必然难以理解和接受同一药品在不同医院截然不同的用药方法,由此会不可避免地导致医患纠纷发生。

3.2.3 不合理用药。在现行的医疗体制下,医师是患者临床诊疗的技术决策人。医师不但决定患者的治疗方案,而且其处方还是药师调剂药品的法定依据。文献指出,抗菌药物的广泛应用或不当应用与加速耐药菌的产生、发展与传播有密切的关系^[13]。由2006年“欣弗”(商品名,克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液)药害事件的调查结果表明,“克林霉素”并非部分受害者所患疾病的首选治疗药,但医师的用药决策导致其成为了受害者。因此,医师的不合理用药不仅导致药物治疗失败或造成有限医疗资源的浪费,而且也导致患者健康受到损害。

4 识别头孢菌素类药皮试医疗风险的启示

近年来,我国药害事件接二连三发生。有的是因药品本身的质量问题,有的是因药品在生产过程中遭到了污染,有的是则是因药品本身是假药……医疗风险问题已成为全社会关注的焦点。研究医疗行业中存在的风险势在必行。基于我国医疗发展水平存在地域及城乡差别,公众认知水平又参差不齐,为有效降低医疗风险,笔者建议可从下面几个方面做起。

4.1 确立具有指导性的行业规范

药政管理部门作为医药行业的管理者,应牵头组织有计划的多中心、大样本的头孢菌素类药皮试适宜性研究。在一定时期,明确行业的应用规范,从源头上杜绝临床头孢菌素类药皮试的多样性及不规范性,切实有效地遏制医疗风险。

4.2 明确药品生产厂家的责任

生产厂家作为药品的生产者,是药品质量的责任主体,是药品说明书的唯一撰写者和修改者。其具有承担和保障药品质量的义务与责任,负责药品说明书的修订、ADR信息的收集及上报。而药品说明书是指导临床正确使用药品的技术性资料和法定依据,在医患纠纷官司中,其是法庭采信的法律文书。因此,在临床实践中其常被作为用药的理论依据。然而由于多种因素,目前我国药品说明书普遍存在各种缺陷,这为临床不合理用药的发生埋下了隐患。笔者建议,应强化药品生产厂家的责任主体作用,培养其形成药品说明书即是药品的“第二张脸”的意识,让厂家由被动变主动尽力提高药品质量,不断完善药品说明书,真正做到以质量求生存、以质量求发展。同时,药政管理部门需强化药品说明书的审批和监管,切实保证其在临床用药的指导及法律地位。

4.3 明确理论参考依据价值

《中国药典》作为我国的药品法典,其临床参考价值列第一位,这是毋庸置疑的;药品说明书由于所具有的药品技术资料及法律地位排第二位,这也是众所周知的。那么其他参考理论的临床意义又是什么?笔者建议,对其他参考理论与药品说明书的差异化表述,应有限制性规定,以避免同一药品出

现完全不同的用药建议,进而减少可以避免的不合理用药。

4.4 重视专业和医德继续教育

古人云:“无德不成医”。无论是我国古代医学家的“大医精诚篇”,还是西方的“希伯克拉底宣言”,都强调要成为一名合格的医师,首先必须培养自己完美的人格。其次,随着制药技术的发展,新药层出不穷,为临床治疗提供了极大的选择空间,然而也增加了用药的复杂性及不确定性。因此,要重视专业和医德教育。医学继续教育为医师改变知识结构、学习新知识和新技能提供了平台,同时也是传播合理用药的媒介,是医师终身学习的不可或缺的优质资源。

5 结语

综上所述,头孢菌素类药皮试的医疗风险有天然风险和人为风险,药品的ADR、行业管控机制的不完善、药品说明书的缺陷和临床不合理用药等都是导致发生医疗风险的重要因素。建议确立指导性的行业规范,强化药品生产厂家的责任主体意识,规范临床理论依据的差异化表述,加强医师的专业及医德水平的培训,以最小化用药风险,最大化患者的效益。

参考文献

- [1] 张廷召,王立峰.头孢市场城头变幻大王旗,各领风骚三两年[J].中国医药技术经济与管理,2008,2(2):23.
- [2] 范铭,汪昊瑜,梅华.头孢菌素致过敏性休克459例文献分析[J].药物流行病学杂志,2013,22(3):144.
- [3] 韩梅,宋志勇,刘海净.基于药品说明书分析头孢菌素类抗菌药物皮肤过敏试验[J].中国药房,2013,24(22):2098.
- [4] 戴德银,刘英,李宏斌,等.关于抗生素药品说明书警示过敏反应的分析[J].中国药业,2009,18(16):12.
- [5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:47.
- [6] 赖庆敏,王晓玲.头孢菌素类抗生素皮试初探[J].临床合理用药,2011,4(2):116.
- [7] 司延斌,赵志刚.对全国部分地区医疗机构头孢菌素类抗生素皮肤过敏试验的调查与分析[J].中国临床药理学杂志,2009,25(2):161.
- [8] 卢岩.对β-内酰胺类抗生素皮肤过敏试验的探讨[J].中国药房,2008,19(2):157.
- [9] 赵阿娜,刘磊.浅谈医院药品风险管理[J].中国药事,2010,24(5):419.
- [10] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].重庆:重庆出版社,2009:38-66.
- [11] 国家基本药物临床应用指南和处方集编委会.国家基本药物处方集:化学药品和生物制品[M].2012年版.北京:人民卫生出版社,2013:30-36.
- [12] 卫生部.综合医院分级管理标准:试行草案[S].2006-10-25.
- [13] 洪辉波,陈萍花,郭少君,等.抗菌药物的使用量与医院感染常见病原菌耐药性的相关性研究[J].中国药房,2010,21(42):3968.

(收稿日期:2014-04-24 修回日期:2014-06-09)