

如何看待抗感染药物超说明书应用

合理有序行超说明书用药是对现有药物潜力的发挥，有时是抢救生命的唯一手段

▲ 中国医药教育协会感染疾病专业委员会主任委员、解放军呼吸病研究所所长 刘又宁

不必不分青红皂白按说明书用药 应更好发挥现有药物潜力

超说明书用药又称为非注册用法。据统计，在各国7亿2千万张针对重症患者的处方中，抗感染药物超说明书用法占19%~43%，普通处方中也占到23%。说明抗感染药物的超说明书应用在各国都很普遍。FDA明确表示，“不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书”，赫尔辛基宣言曾指出，“当无有效的现存预防、诊断和治疗方法时，若医生认为有挽救生命、恢复健康或减轻痛苦的可能，在取得患者知情同意的情况下，应不受限制地使用尚未证实的或新的预防、诊断和治疗方法”。

一般来说，凡是说明书中已批准的用法，都是在所应用国家经过科学验证后的适应证与剂量、疗程，基本可保证用药安全与有效，所以在按说明用药就能解决患者临床问题的前提下，医生应尽量避免超说明书用法。但是，药品在临床上市后，不断有新的发现与经验积累，再加上药物临床注册试验周期长、药品说明书的更新相对滞后，超说明书用药有一定的科学性与合理性。在更有效安全的新药诞生前，合理的超说明书用药是更好发挥现有药物潜力的重要手段之一，也是对新药研发与在我国上市滞后的弥补。

超说明书用法

为何抗感染药物更普遍

如前所述，抗感染与纠正人体代谢紊乱等药物的最大区别是，它主要作用于致病原，优秀的抗感染药对人体器官与细胞的影响很小，所以针对敏感致病原的超适应证用法与针对不够敏感致病原的超剂量用法更为普遍。另一个重要原因是，在全世界范围内，抗感染药的研发严重落后于致病原耐药增长速度，许多严重多重耐药致病原感染正在或将要面临无药可用的境地，面对这样的尴尬局面，全人类的健康都受到了威胁。改变用法、发挥现有药物的潜在效力，是对这一严重局面的适当补救。

抗感染新药的开发，比其他

药物更困难，耗时更长、耗资更巨，以至令许多企业望而却步。抗感染药疗程、用量有限，而糖尿病、高血压、支气管哮喘等几乎要终身用药。因此，一些既往以研发抗感染药物为主的企业，也改弦易帜，将主要精力放在研发更有利润空间的抗代谢病、抗肿瘤药物上。对于已上市的药物若想注册增大剂量，增加适应证也非易事，同样既费钱又费力。对此，西方国家政府已开始带头在政策倾斜、资金援助、改变准入规则等方面发挥作用。即使这些手段真能奏效，“细菌耐药胜过抗感染药物”的局面，在短期内也并不能迅速扭转，甚至永远无法逆转。

抗感染药的超说明书应用无法制止，也不应该制止，甚至会越来越普遍。有关部门应既注重管理又要给医生们创造一宽松的环境。同时笔者也提倡，医生应在时刻权衡患者利益的前提下，慎重谨慎、有理有据地选择药物的超说明书用法。



刘又宁 教授

抗感染药物超说明书用法 专家共识正在制定

超说明书用药的现象在临床上普遍存在。但在我国，一旦发生医疗纠纷时，被告方如果未经患方同意采用超说明书用药（即使征得同意也会有问题），将会陷入十分被动的境地。

抗感染药的作用对象是各种致病原，并非人体器官和细胞本身，优秀的抗感染药对致病原以外的作用微小。因此，针对敏感菌的超适应证用法与对不够敏感致病原的超剂量用法相当普遍。此外，抗感染新药的研发远落后于致病原耐药的快速增长，因此，此类药物的超说明书用药比其他药物更普遍，有时甚至作为挽救生命的唯一手段而在“被逼无奈”下使用。

为了给临床医生提供有科学根据的抗感染药超说明书用法的参考资料，中国医药教育学会感染疾病专业委员会（IDSC）与中华结核和呼吸杂志编委会及中国药学会药物研究评价专业委员会联合，正在制定“抗感染药超说明书用法专家共识”。



主 编：刘又宁

执行主编：
王 睿 徐英春 黄晓军
邱海波 俞云松 王明贵
陈佰义 胡必杰

本期轮值主编：刘又宁

编 委：
陈良安 解立新 施 毅
曹 彬 李光辉 马晓春
张湘燕 刘开彦

病例分享

百岁老者救治经历启示

2012年3月，笔者医院收治了一位百岁老年患者，他既往有慢性阻塞性肺病、肺切除史（良性肺癌），以及右粗隆骨折手术史。3月4日不慎再次摔倒致左股骨颈骨折，来院途中已意识模糊，呼吸急促，两肺一致性透过不良，鼻导管吸氧3 L/min，PaO₂仅53.3 mmHg。该患者在急诊室就已行气管插管，机械通气。应家属坚决要求，院方同意后，3月11日，在机械通气条件下成功行人工股骨头置换术，但术后不能脱机。3月23日起发热、咳脓性痰，体温最高39.2℃，伴寒颤，CT示两肺片絮影。多次血与痰培养，均有分离到同样耐药谱的鲍曼不动杆菌，仅对头孢哌酮/舒巴坦中敏，其他全耐药（未做多黏菌素与替加环素）。转入笔者科室后开始行替加环素（前剂100 mg，后50 mg、q12h）、舒巴坦（4 g/d）治疗，应用卡泊芬静预防真菌感染。采用上述治疗方案后，患者出现“戏剧性”好转，48 h后体温降至正常，两周后肺部阴影消失，脱掉机械通气，最终治愈出院。



本病例是典型采用超说明书用法获得成功的案例。因当时替加环素在我国只批准了皮肤软组织与腹腔感染的适应证（后来也批准了社区获得性肺炎），医院获得性肺炎（HAP）与血流感染均不是适应证。且由于替加环素在血清中浓度较低，将来也没有批准其用于血流感染的可能。

该患者系鲍曼不动杆菌引发的肺炎与菌血症，除替加环素与多黏菌素外皆耐药，而多黏菌素至今在我国仍未获批，即使批准，因其肾与神经系统毒性，用于此位超高龄患者也要下很大决心。而替加环素虽尚未获批 HAP 适应证，国外却已有研究证实了其有效性。至于为何本例菌血症也能迅速治愈，笔者认为可能因菌血症是继发于 HAP，且除替加环素外又联合了舒巴坦的结果。试想一下，如果该老年患者不采用或不被允许采用超说明书

用药，其结果会怎样？

替加环素在国内外都尚未批准用于 HAP，但同样是肺炎的社区获得性肺炎（CAP）却得到批准。因扩大适应证注册试验的艰辛与昂贵，估计近期内 HAP 也不可能注册成功。笔者牵头的研究表明，我国教学医院中，HAP 的首要致病菌为鲍曼不动杆菌，而这些细菌又有约 80% 对碳氢霉烯耐药。因此在我国临床，大部分替加环素被用于治疗鲍曼不动杆菌 HAP。这首先是由于我国特殊的耐药情况，在欧、美耐碳氢霉烯不动杆菌仅为 20%；其次是我国目前尚未批准多黏菌素用于临床，医生们迫于无奈，只能“明知故犯”。

任何药物过于频繁用于临床都会较快产生耐药，有迹象表明，替加环素在我国耐药产生速度也是惊人的。为了尽量延长该药使用寿命，笔者一开始就提倡要严格掌握适应证，并采取联合用药的方案。