

由于感染致病原的不断变化和发展，而药物临床注册试验周期长、药品说明书更新相对滞后，抗感染药物的超说明书应用在临床中往往不可避免，有时甚至成为挽救生命的唯一手段。如何看待抗感染药物的超说明书应用？临床超说明书用药需注意哪些问题？解放军总医院呼吸病研究所所长刘又宁教授、解放军总医院临床药理研究室主任王睿教授、兰州军区乌鲁木齐总医院呼吸科主任张羽教授、海南省人民医院呼吸科主任黄奕江教授，就此问题展开了讨论。



# 科学面对抗感染药物超说明书应用

▲本报记者 裘佳

## 话题

## 专家讨论

### 理性看待 抗感染药物超说明书应用

▶▶▶ 抗感染药超说明书用药有其合理性和必要性

刘又宁教授介绍，抗感染药物的研发严重落后于致病原耐药的增长速度。近10年来，未出现实质上的创新抗感染药物，原因是研发难度增大、成本增高，一些曾专门从事抗感染药物的企业现已转向从事抗肿瘤药物等的研发。而许多抗菌药由微生物产生，化学合成的抗菌药筛选也已非常饱和，因此，未来抗菌药的新药研发并不乐观。同时，现有抗感染药物说明书的更新又远落后于临床实践。

如何应对日渐严峻的感染致病原耐药形势？刘教授表示，目前已有的抗感染药物有上百种，常用的也有几十种。以PK/PD为指导，设计合理的用药方案，使现有抗感染药物进一步发挥其潜力成为一种选择，其中就包括抗菌药物的超说明书应用。

抗感染药物超说明书用药在国内外临床上普遍存在。如替加环素在国内的适

应证仅为皮肤软组织及腹腔感染，后又批准用于社区获得性肺炎（CAP），并未批准医院获得性肺炎（HAP）的适应证。但临床中，近90%的替加环素用于治疗HAP。又如替考拉宁说明书的负荷剂量和维持剂量都很小，是临床实际应用的1/2，以说明书剂量用药无法充分发挥其抗菌作用，临床上加大给药剂量十分必要。此外，临床上只有“超说明书用药”才能挽救危重患者生命的情况也时有发生。

抗感染药物是对病原体的直接作用，其超说明书用药合理性和必要性较其他类型药物更明确。如某种细菌对某种药物敏感，而这种药物在该细菌肺部感染上没有适应证，那么从药代动力学角度该药物该细菌肺部感染可能有效。再如有些抗感染药物的毒性和剂量不呈线性关系，增加剂量可提高疗效的同时不增加毒副作用。

▶▶▶ 抗感染药物超说明书应用最常见超适应证和超剂量

超说明书用药包括超适应证、超剂量、超疗程、超适应人群及改变说明书中规定的用药途径与用药间隔时间等。最常见的是超剂量和超适应

证。超给药途径上目前讨论最多的是吸入途径，要求保持吸入局部的浓度和浓度维持时间，需做成缓释制剂，吸入黏膜后有较长的半衰期。

▶▶▶ 权衡风险获益 强调合理用药

如何决定是否需要抗感染药物超说明书应用？刘教授表示，首先应强调不鼓励超说明书用药，若按说明书给药即可解决问题，无需超说明书用药。患者能否获益是决定是否超说明书用药的立足点。如存在不超说明书用药患者就有生命危险，或延长住院时间、病情加重等情况，就应该使用。需强调的是，超说明书用药并非不科学、

没有管制的滥用，而是在一定循证依据下的合理使用。

2015年6月，中国医药教育协会感染疾病专业委员会、中华结核和呼吸杂志编辑委员会、中国药学会药物临床评价研究专业委员会共同制定了《抗菌药物超说明书用法专家共识》，以求为临床医生提供有参考价值的、常用且重要的抗菌药物超说明书应用的科学信息。



刘又宁 教授



王睿 教授



张羽 教授



黄奕江 教授

### 王睿： 抗感染药物超说明书应用期待更多循证依据

#### 一些抗感染药物有效剂量已改变

目前已上市的抗感染药物在临床应用过程中确实存在一些局限性。一些抗感染药物说明书上用药剂量在其刚上市时或许有效，而随着致病原耐药性的变迁，原来的剂量或已与疗效不符。最突出的就是替考拉宁和替加环素，说明书剂量如今在治疗严重感染时都已略显不足。去甲万古霉素在研制时发现其400 mg相当于万古霉素500 mg，即用去甲万古霉素可降低剂量，减少不良反应。而如今，万古霉素已是1.0 g，q12 h给药，去甲万古霉素仍是0.4 g，q3 h，远低于对重症阳性球菌感染的剂量。

比阿培南也存在这一问题。根据说明书比阿培南日剂量最多1.2 g，尤其在治疗重症感染上，远低于美罗培南和亚胺培

南。目前已有研究在铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌感染等治疗中，增加比阿培南剂量至0.6 g，q8 h，提高了临床治疗的有效率。此外，由于2002年比阿培南研发时，PK/PD理论尚未真正用于抗感染药物领域，对于时间依赖性药物的最佳给药持续时间没有相关认识。因此说明书限制其滴注时间为0.5~1 h。而目前有研究显示，对铜绿假单胞菌延长静注时间至3 h，提高了PK/PD目标达成概率。

以上都是与抗感染领域理论进展、致病原耐药性变迁MIC值提高，以及目前临床面临的现实问题存在极大差距的表现。

#### 适应证变化

临床适应证方面，如替加环素的3个主要适应证为腹腔感染、复杂性皮肤软组织感染、CAP。如今，随着临床应用的发展，欧洲近70%替加环素用于HAP、骨髓炎、血流

感染等超适应证范围；在我国主要用于鲍曼不动杆菌等超级耐药菌引起的HAP，很少用于CAP、皮肤软组织感染，仅在一些重症烧伤或腹腔感染等个别应用。

#### 抗感染药物超说明书应用需循证证据支持

由于一些抗感染药物对于重症感染、多耐药菌感染，受说明书限制或缺乏说明书的剂量依据，《抗菌药物超说明书用法专家共识》在查找大量国内外文献，包括一些指南、国外的说明书，及一些RCT文章基础上应运而生。该共识为临床医生选择抗感染药物超说明书应用时提供了信息支撑和依据，然而其并非法规性文件，没有法律效应，不承担相关责任。具体患者是否需要超说明书用药还要根据临床医生判断，并与患者做好沟通，避免一些医疗纠纷。

### 张羽：特殊人群抗感染药物选择更难权衡

对于妊娠女性、儿童等特殊人群的抗感染药物选择是临床医生面临的一大难题。根据说明书，喹诺酮类、青霉素类、大环内酯类等药物对于妊娠女性都是禁忌。尤其在开放

二胎后，大龄妊娠女性逐渐增多，面对妊娠女性的感染用药选择陷入了极难权衡的境地。

目前《抗菌药物超说明书用法专家共识》不涉及婴幼儿、妊娠女性及哺

乳期女性等特殊人群。因此，期待今后更多在专家层面对抗感染药物超说明书应用的具体用药、具体疾病进行规范化，使临床医生有更多明确依据，保证用药的规范与安全。

### 黄奕江：遵循说明书下的“超说明书”思考

由于临床药物试验在患者选择上较苛刻，病情都相对较轻，或感染的菌株不耐药，依照这类研究结论撰写的说明书肯定难以适应难治性感染或重症

感染患者。因此，说明书本身存在局限性，其局限性在于临床药物试验的方案设计上。

尽管超说明书用药有其存在的必要性，然而面

对难治性感染或重症感染时，有时在说明书规定的最大剂量下巧妙改变用药时间间隔，维持相对稳定的血药浓度，可能起到“增效不增毒”的作用。