

临床常用头孢菌素类抗菌药物药品说明书评价

赵磊¹, 何晓静¹, 李晓冰¹, 王乔丽², 菅凌燕^{1*} (1.中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004; 2.海军第九七一医院
崂山医疗区药剂科, 山东 青岛 266000)

摘要: 目的 将临床常用的头孢菌素类抗菌药物说明书进行对比分析, 为药品说明书的完善和合理使用提供参考。
方法 收集整理临床常用的 14 种头孢菌素类原研药和仿制药共计 28 份药品说明书, 依据相关法律法规和参考资料为评价标准对其进行对比分析。
结果 28 份药品说明书中, 主要在注意事项、药物相互作用、特殊人群用药、贮藏条件、修订日期等方面存在差异。此外, 亦存在适应症范围不一、同一说明书对应多种规格、用法用量存在差异、不良反应存在差异、药物过量描述不一、药动学描述不一等问题。
结论 头孢菌素类抗菌药物, 尤其是仿制药药品说明书的内容完整度有待提高, 说明书修订有待加强, 建议不断完善头孢菌素类抗菌药物药品说明书, 以保证患者用药安全。

关键词: 头孢菌素类; 抗菌药物; 药品说明书; 原研药; 仿制药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)15-1872-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.15.013

引用本文: 赵磊, 何晓静, 李晓冰, 等. 临床常用头孢菌素类抗菌药物药品说明书评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1872-1876.

Evaluation of Instructions of Clinical Common Cephalosporin Antibacterial Drugs

ZHAO Lei¹, HE Xiaojing¹, LI Xiaobing¹, WANG Qiaoli², JIAN Lingyan^{1*} (1.Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2.Department of Pharmacy, Laoshan Medical District, No.971 Hospital of the Navy of PLA, Qingdao 266000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the common clinical cephalosporin antibiotics instructions, and provide reference for the improvement and rational use of the drug instructions. **METHODS** A total of 28 drug instructions for 14 kinds of common clinical cephalosporin original research drugs and generic drugs were collected and compared according to relevant laws, regulations and references. **RESULTS** There were main problems such as differences in precautions, drug interactions, drug use of specific populations, storage conditions and revision date among the 28 drug instructions. In addition, there were problems such as different indications, specifications corresponding to the same instruction, usage and dosage, adverse reactions, descriptions of drug overdose, and pharmacokinetic descriptions. **CONCLUSION** The content integrity of the cephalosporin instructions, especially generic drug instructions needs to be improved, and the revision of the instructions needs to be strengthened. It is recommended to continuously improve the cephalosporin instructions to ensure the medication safety of patients.

KEYWORDS: cephalosporin; antibacterial; drug instruction; original research drugs; generic drugs

抗菌药物是临床上使用率较高的药物类型, 主要用于防控和治疗细菌感染。其中, 头孢菌素类抗菌药物对细菌选择作用强, 杀菌效果好, 过敏反应少, 临床使用广泛^[1-2]。药品说明书作为医务人员和患者安全、有效、合理使用药品的重要指导性文件^[3], 具有重要的法律意义^[4], 因此药品说明书项目是否完整, 内容是否科学、规范, 用语是否恰当, 成为了临床药物治疗和患者依从性的关键因素之一^[5-6]。本研究根据《国家药品说明

书和标签管理规定》(原国家食品药品监督管理总局令第 24 号), 以临床上常见的 14 种头孢菌素类抗菌药物原研药和仿制药的 28 份药品说明书为研究对象, 对药品说明书中存在的常见问题进行分析, 旨在为头孢菌素类抗菌药物药品说明书的完善提供参考, 进而促进临床合理用药。

1 资料来源

通过查阅文献, 确定并选取临床常用的 14 种头孢菌素类抗菌药物作为研究对象, 每种药物各

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(20042189)

作者简介: 赵磊, 男, 硕士生 Tel: (024)96615-71101 E-mail: cmuzhaolei@163.com

E-mail: cmuzhaolei@163.com

*通信作者: 菅凌燕, 女, 硕士, 教授, 博导 Tel:

(024)96615-71101 E-mail: jianly@sj-hospital.org

收集 1 份原研药药品说明书和 1 份仿制药药品说明书, 共计 28 份, 见表 1。

表 1 14 种头孢菌素类抗菌药物基本信息

Tab. 1 Basic information of 14 cephalosporins

通用名	商品名	厂家
注射用(五水)头孢唑林钠	先锋霉素 V 号 立健灵	安斯泰来制药集团 深圳立健药业有限公司
头孢拉定胶囊	泛捷复 君必青	中美上海施贵宝制药有限公司 香港澳美制药厂
注射用头孢呋辛钠	西力欣 新福欣	葛兰素史克制药有限公司 广州白云山天心制药股份有限公司
注射用头孢美唑钠	先锋美他醇 美之全	第一三共株式会社 福建省福抗药业股份有限公司
注射用头孢孟多酯钠	孟得新 锋多欣	台湾生达化学制药股份有限公司 上海上药新亚药业有限公司
头孢克洛缓释片	希刻劳 新达罗	礼来苏州制药有限公司 山东淄博新达制药有限公司
注射用头孢他啶	复达欣 安塞定	葛兰素史克制药有限公司 东北制药集团沈阳第一制药有限公司
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	舒普深 海舒必	辉瑞制药有限公司 丽珠集团丽珠制药厂
注射用头孢曲松钠	罗氏芬 安塞隆	上海罗氏制药有限公司 东北制药集团沈阳第一制药有限公司
头孢克肟片	世福素 奥德宁	广州白云山制药股份有限公司广州白云山制药总厂 山东海山药业有限公司
注射用盐酸头孢甲肟	倍司特克 雷特迈星	武田药品工业株式会社光工场 桂林澳林制药有限责任公司
头孢地尼胶囊	全泽复 世扶尼	安斯泰来制药集团高冈工厂 天津医药集团津康制药有限公司
注射用头孢米诺钠	美士灵 奇仆	日本明治制药株式会社 扬子江药业集团有限公司
注射用盐酸头孢吡肟	马斯平 罗欣威	中美上海施贵宝制药有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司

2 方法

对已选取的药品说明书逐份详细阅读。以《中华人民共和国药品管理法》(2015 修正)、《国家药品说明书和标签管理规定》(原国家食品药品监督管理局令第 24 号)、《化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则》(国食药监注 202 号)(以下简称《规范细则》)等, 以及中国药典 2015 年版二部、《中国国家处方集》(2010 年版)等相关法律法规和参考资料为评价标准, 对药品说明书进行统计、对比和分析。

3 结果

对 28 份药品说明书进行对比分析, 发现主要在注意事项、药物相互作用、特殊人群用药、贮藏条件、修订日期等方面存在差异。此外, 亦存在适应证范围不一、同一说明书对应多种规格、用法用量存在差异、不良反应存在差异、药物过量描述不一、药动学描述不一等问题, 本研究对此类问题暂不做阐述。

3.1 注意事项

有 10 种药物的原研药与仿制药说明书在注意事项方面存在差异, 见表 2。

表 2 注意事项存在差异的药物及具体差异

Tab. 2 Drugs with different precautions and specific differences

通用名	商品名	注意事项存在的差异
注射用(五水)头孢唑林钠	先锋霉素 V 号 立健灵	本品配置后未及使用请避光保存, 室温保存不得超过 24 h 本品配置后请避光保存, 室温保存不得超过 48 h
头孢拉定胶囊	泛捷复 君必青	有询问过敏史、伪膜性肠炎、长期使用可产生耐药等描述 无以上描述
注射用头孢呋辛钠	西力欣 新福欣	有合用强效利尿剂可能引起肾功能损害的描述 无以上描述
注射用头孢美唑钠	先锋美他醇 美之全	有建议使用期间定期检查肝功能、肾功能、血液的描述 无以上描述
头孢克洛缓释片	希刻劳 新达罗	有腹泻、伪膜性肠炎等描述, 无临床检验的相关描述 有临床检验的相关描述, 无腹泻、伪膜性肠炎等描述
注射用头孢他啶	复达欣 安塞定	有长期使用可产生耐药、配伍禁忌等描述, 无对诊断的干扰、不同存放条件粉末可变暗、稀释后存放不宜超过 24 h 等描述 有对诊断的干扰、不同存放条件粉末可变暗、稀释后存放不宜超过 24 h 等描述, 无长期使用可产生耐药、配伍禁忌等描述
注射用头孢曲松钠	罗氏芬 安塞隆	有双重感染、溶血性贫血、儿科用药、血液检测、胰腺炎、可致头晕等描述, 无肾功能不全用药、对诊断的干扰、25℃以下保存等描述 有肾功能不全用药、对诊断的干扰、25℃以下保存等描述, 无双重感染、溶血性贫血、儿科用药、血液检测、胰腺炎、可致头晕等描述
头孢克肟片	世福素 奥德宁	有药物在动物实验中抑制精子形成的相关描述 无以上描述
注射用盐酸头孢甲肟	倍司特克 雷特迈星	有药物在动物实验中抑制精子形成的相关描述 无以上描述
注射用头孢米诺钠	美士灵 奇仆	有过敏时采取措施、用法用量、对临床检验结果的影响、用药须知、动物实验中抑制精子形成等描述, 无应进行皮试的描述 有应进行皮试的描述, 无过敏时采取措施、用法用量、对临床检验结果的影响、用药须知、动物实验中抑制精子形成等描述

3.2 药物相互作用

有 8 种药物的原研药和仿制药说明书在药物相互作用方面存在差异, 见表 3。

表 3 药物相互作用存在差异的药物及具体差异

Tab. 3 Drugs with different drug interactions and specific differences

通用名	商品名	药物相互作用存在的差异
头孢拉定胶囊	泛捷复	有与苯妥英钠、保泰松、强利尿剂、美西林、丙磺舒作用的描述
	君必青	有与丙磺舒作用的描述, 无其他药物的相关描述
注射用头孢哌酮钠	西力欣	有不干扰糖基的酶基试验、检验方法的描述, 未列出有配伍禁忌的众多药物
	新福欣	列出了有配伍禁忌的 30 余种药物, 无不干扰糖基的酶基试验、检验方法的描述
注射用头孢孟多酯钠	孟得新	有与含钙或镁的溶液有配伍禁忌的相关描述
	锋多欣	无以上描述
头孢克洛缓释片	希刻劳	有与镁剂、氢氧化铝、丙磺舒、实验室检验相互作用的描述
	新达罗	列有“未进行该项实验且无可靠参考文献”
注射用头孢他啶	复达欣	仅有与雌激素、氯霉素作用的描述
	安塞定	列出有配伍禁忌的 30 余种药物以及与碳酸氢钠、氨基糖苷类、强效利尿剂的作用, 无与雌激素、氯霉素作用的描述
注射用头孢曲松钠	罗氏芬	有与氨基糖苷类、含钙稀释液、维生素 K 作用的描述, 无与红霉素、四环素、两性霉素 B、血管活性药物、苯妥英钠、氯丙嗪、异丙醇、维生素 B 族、维生素 C 等作用的描述
	安塞隆	有与红霉素、四环素、两性霉素 B、血管活性药物、苯妥英钠、氯丙嗪、异丙醇、维生素 B 族、维生素 C 等作用的描述, 无与氨基糖苷类、含钙稀释液、维生素 K 作用的描述
头孢克肟片	世福素	有与苯丙酮香豆素作用的描述, 无与卡马西平、华法林和抗凝药物作用的描述
	奥德宁	有与卡马西平、华法林和抗凝药物作用的描述, 无与苯丙酮香豆素作用的描述
注射用头孢米诺钠	美士灵	有与利尿剂、酒精作用的描述
	奇仆	除利尿剂、酒精外, 还有与氨茶碱、磷酸吡哆醛、吡喃硫铵、硫辛酸、氢化可的松琥珀酸钠及腺苷钴胺作用的描述

3.3 特殊人群用药

有 6 种药物的原研药和仿制药说明书在特殊人群用药方面存在差异, 见表 4。

3.4 贮藏条件

28 份说明书中, 有 7 份说明书未写明贮藏温度, 占 25%。将各原研药与仿制药对比发现, 西力欣说明书要求“25℃以下避光保存, 配成溶液后应在 2~8℃以下保存不超 24 h”, 与之对应的新福欣说明书为“不超过 20℃”; 先锋美他醇说明书要求“室温保存, 溶解后尽快使用, 需保存时

室温下应在 24 h 内用完”, 而美之全为“避光并不超过 20℃”; 复达欣要求“25℃以下, 避光保存”, 安塞定为“避光并不超过 20℃”; 美士灵为“室温(不超过 30℃)保存”, 奇仆为“不超过 20℃”。另有原研药泛捷复、全泽复说明书要求“避光并不超过 20℃”, 而与之对应的仿制药说明书仅为“不超过 20℃”, 无避光要求。

表 4 特殊人群用药存在差异的药物及具体差异

Tab. 4 Drugs with different use of special populations and specific differences

通用名	商品名	孕妇及哺乳期妇女用药	儿童用药	老年用药
头孢拉定胶囊	泛捷复	可进入胎儿血循环, 也可进入乳汁, 提示慎用	提示可能致血尿	提示肾功能减退者减少剂量或延长给药间期
	君必青	提示安全性尚未确定	提示儿童较难吞服	无剂量调整的特别指示
头孢克洛缓释片	希刻劳	通过动物实验提示慎用		
	新达罗	提示可透过胎盘, 应慎用		
头孢克肟片	世福素	动物实验未见对胎鼠损害, 但提示慎用, 且使用本品时应考虑暂停授乳		肌酐清除率(Ccr)≥60 mL·min ⁻¹ 者按普通剂量使用, Ccr 为 21~60 mL·min ⁻¹ 者按标准剂量的 75% 给药, Ccr<20 mL·min ⁻¹ 者按标准剂量的一半给药
	奥德宁	提示慎用, 且使用时应考虑暂停授乳		提示用药酌减
注射用盐酸头孢甲肟	倍司特克		无相关描述	
	雷特迈星		提示安全性尚不确定	
头孢地尼胶囊	全泽复	提示慎用	无相关描述	提示可能出现不良反应以及出血倾向
	世扶尼	动物实验未见对子代有影响, 但提示慎用	提示可用于儿童急性上颌鼻窦炎, 其他慎用	严重肾功能障碍者需调整剂量
注射用盐酸头孢吡肟	马斯平			提示肾功能不全患者发生过可逆性脑病、肌痉挛和癫痫和/或肾功能衰竭
	罗欣威			无以上描述

3.5 头孢菌素类抗菌药物药品说明书修订日期对比

在 28 份药品说明书中, 原研药共计修订 46 次, 平均每份药品说明书修订 3.29 次; 仿制药共计修订 27 次, 平均每份药品说明书修订 1.93 次。

原研药中修订次数最多的是舒普深,为11次;仿制药中修订次数最多的是罗欣威,为7次。原研药与仿制药中均有未修订过的药品说明书,分别为倍司特克和君必青。

3.6 皮肤过敏试验

在收集的28份说明书中,每份说明书都在禁忌或注意事项处说明“对青霉素或头孢菌素过敏者禁用”“对本品成分有过敏性休克史的患者禁用”“对青霉素过敏患者应用本品时应权衡利弊后决定”等;有17份说明书中提及“仔细询问患者、双亲有无过敏史”等;此外,注射用盐酸头孢甲肟原研药与仿制药说明书中“建议在注射前做皮肤过敏反应试验”;注射用头孢米诺钠仿制药说明书中建议“如欲使用,应进行皮试”。

4 讨论

4.1 注意事项

《规范细则》中关于注意事项规定:列出使用时必须注意的问题,包括需要慎用的情况(如肝、肾功能的问题),影响药物疗效的因素(如食物、烟、酒),用药过程中需观察的情况(如过敏反应,定期检查血象、肝功、肾功)及用药对于临床检验的影响等。在原研药与仿制药的对比中发现,有5种药物原研药与仿制药药品说明书在对注意事项的描述上存在差异,另有5种药物的原研药药品说明书对注意事项的描述比仿制药更加详尽,详见表2。药品说明书中注意事项是患者用药安全的重要保障,也是临床医师在为患者用药时的重要依据。相较而言,注意事项描述不够全面的情况发生在仿制药药品说明书的居多。因此,建议国内制药企业及时更新和完善药品说明书中的注意事项,加强相关监测及对监测数据的分析评价,以确保患者用药的安全性。

4.2 药物相互作用

药品说明书中药物相互作用可提醒临床联合用药时,充分发挥各种药物的药理作用,以达到最好的疗效和最少的不良反应,从而提高用药安全性和疗效。《规范细则》规定此项应列出与该药产生相互作用的药品或者药品类别,并说明相互作用的结果及合并用药的注意事项。统计发现,原研药与仿制药均存在药物相互作用描述不足的情况,且有新达罗缓释片对此项描述为“未进行该项实验且无可靠参考文献”的情况。这种现象虽符合相关规定,但患者用药的安全性难以得

到保障。建议生产企业加强安全性评价,及时补充、更新药物相互作用的相关内容,保障患者用药安全。

4.3 特殊人群用药

特殊人群用药是临床用药时应特别重视的领域,《规范细则》规定说明书应写明特殊人群可否应用本品及用药注意事项,未进行该项实验且无可靠参考文献的,应当在该项下予以说明。统计发现,原研药与仿制药对特殊人群用药描述存在详细程度不同的情况,且有9份说明书描述为“尚不明确”或“未进行该项实验且无可靠参考文献”等。此外,统计时发现12份药品说明书在药物过量方面也存在此类情况。因此建议生产企业及时补充、更新关于特殊人群用药、药物过量的说明书内容,以保障特殊人群等的用药安全。

4.4 贮藏条件

《规范细则》规定具体条件的表示方法按中国药典要求书写,并注明具体温度。如:阴凉处($\leq 20^{\circ}\text{C}$)保存。在统计中发现,有21份药品说明书有明确标注贮藏温度,占75%;有7份药品说明书未标明贮藏温度,占25%;另有4种药物原研药与仿制药贮藏温度描述不一。中国药典对贮藏温度要求大致分为阴凉处($\leq 20^{\circ}\text{C}$)、凉暗处(避光并 $\leq 20^{\circ}\text{C}$)、冷处($2\sim 10^{\circ}\text{C}$)、常温($10\sim 30^{\circ}\text{C}$)。然而,实际储存的条件需求多达十几种,这给医疗机构及患者造成了一定的困扰。因此,建议一方面生产企业进一步量化和细化药品贮藏条件,调整药品贮藏温度的要求;另一方面相关部门可根据国内实情并参考国外药典,调整药品贮藏温度规范,敦促并监督生产企业对温度要求的调整。

4.5 说明书修订

药品说明书的内容信息并非一成不变。随着药品在临床的广泛使用和深入研究,以及药品不良反应监测的开展,关于药品安全性、有效性等方面的信息会越来越多,需及时对说明书进行更新和完善。因此,修订药品说明书成为完善药品信息、防控药品风险、促进合理用药的重要措施^[7]。在对比说明书时发现,原研药说明书修订明显较仿制药频繁,是其1.7倍。仿制药修订较少的现象使临床医师不能及时获得药品更新信息,不利于临床工作和合理用药的开展。因此,一方面建议生产企业强化主体责任,变被动修订为主动修订;另一方面建议相关部门加强关于药

品说明书修订的监督,共同促进药品说明书的更新和完善。

4.6 皮肤过敏试验

临床上在使用头孢菌素类抗菌药物前是否做皮试一直存在争议,并且相关法律法规、药典及说明书没有确切统一的规定^[8]。虽然头孢菌素类抗菌药物不良反应报告数量居首,但其过敏性休克发生率仅为0.001%~0.1%,并未高于其他抗菌药物^[9]。目前,美国和欧洲大部分国家对头孢菌素类抗菌药物不再进行皮肤过敏试验,日本也于2004年宣布取消了对使用抗菌药物前进行皮试的推荐内容,而增加详细询问病史、早期过敏反应监测及出现过敏反应需立即采取措施的注意事项^[10-12]。中国药典2015年版临床用药须知及《抗菌药物临床应用指导原则》亦规定:用药前必须详细询问患者先前有否对头孢菌素类、青霉素类或其他药物的过敏史,并未明确要求进行皮试。

药品说明书应当包含药品安全性、有效性的依据、结论和相关信息,以指导临床安全、合理用药。因头孢菌素类抗菌药的广泛使用以及细菌耐药等情况,本研究将头孢菌素类抗菌药物说明书作为研究对象,进行对比分析。根据分析结果,提出以下建议:①生产企业应不断更新、完善药品信息,加强临床研究,积极丰富药品说明书的内容;②相关部门应加强对企业更新说明书的监督,促进药品说明书内容的丰富;③医疗机构应积极上报不良反应事件,促进不良反应监测的运行,参与完善药品说明书内容。

REFERENCES

- [1] 蔡小华. 药房头孢类抗菌药的使用调查分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(18): 129-130.
- [2] 董明伟. 头孢菌素类抗菌药物门诊使用合理性情况探究[J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 253-254.
- [3] HONG L, ZHU J Y. Comparison of related content of warnings in drug labels and package inserts at home and abroad [J]. China Pharm(中国药房), 2014, 25(33): 3161-3164.
- [4] 徐昕, 董松飞. 现今部分药品说明书的不足[J]. 海峡药学, 2009, 21(4): 189-191.
- [5] BAILEY S C, SARKAR U, CHEN A H, et al. Evaluation of language concordant, patient-centered drug label instructions [J]. J Gen Intern Med, 2012, 27(12): 1707-1713.
- [6] WU C, BELL C M, WODCHIS W P. Incidence and economic burden of adverse drug reactions among elderly patients in Ontario emergency departments [J]. Drug Saf, 2012, 35(9): 769-781.
- [7] XIA D S. Analysis of the situation and tendency on official documents requiring manufacturers to revise the package inserts issued by Chinese drug regulatory authority in the late 8 years [J]. China Pharm(中国药房), 2014, 25(41): 3853-3856.
- [8] CHENG Q, WANG X C, ZHANG H X, et al. Urgency of regulations for skin test by government based on domestic and international current status of β -lactam antibiotics [J]. J Pediatr Pharm(儿科药理学杂志), 2018, 24(11): 25-30.
- [9] ZHAO C C, BANH H, LIU Y P, et al. The intradermal test of cephalosporins: Half a century misunderstanding [J]. Pharm Care Res(药学服务与研究), 2018, 18(4): 318-320.
- [10] LIEBERMAN P, NICKLAS R A, OPPENHEIMER J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(3): 477-480. e42.
- [11] MIRAKIAN R, EWAN P W, DURHAM S R, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy [J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(1): 43-61.
- [12] 郑波. 客观对待头孢菌素类抗生素的皮试[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(6): 435-436.

收稿日期: 2019-05-29

(本文责编: 曹粤锋)