

大环内酯类药物在慢性鼻窦炎治疗中的应用现状调查

宋智慧¹, 黄振校², 徐姗姗¹, 李一曼¹, 周兵^{2*}

1. 首都医科大学附属北京同仁医院 药学部, 2. 耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100730

【摘要】目的 了解大环内酯类药物在慢性鼻窦炎(CRS)治疗中的使用现状,探讨大环内酯类药物用于CRS的合理性和安全性。**方法** 对中国耳鼻喉科医师开展问卷调查,评估为CRS患者处方大环内酯类药物的态度、处方习惯和安全性担忧。**结果** 共回收问卷478份,有效回收率为100.0%。受访者中,“有时”“经常”和“偶尔”为CRS患者处方大环内酯类药物占比分别为38.7%、31.0%和20.1%;药物种类以克拉霉素为主,其次是罗红霉素;使用剂量通常以常规剂量为主;约97.7%的医师会选择较短的疗程(3个月内),更多倾向于2~4周和1~2周;受访者处方大环内酯类药物前从未进行过血常规、IgE水平、过敏原和药敏试验检测比例分别为42.7%、17.8%、45.8%和37.4%;41.4%的受访者从未关注大环内酯类药物与其他药物的相互作用;对于特殊人群,1.5%、4.2%和47.9%的受访者会为CRS伴妊娠、哺乳期及儿童患者处方大环内酯类药物。**结论** 大多数耳鼻喉科医师基本遵循国内外相关指南使用大环内酯类药物,但在适用人群、剂量和疗程方面仍有差距,同时应加强对联合用药的关注度,以降低严重不良事件的发生风险。

【关键词】 大环内酯类药物;慢性鼻窦炎;耳鼻喉科;克拉霉素;罗红霉素

【中图分类号】 R978.15;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)02-0075-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.014

A survey of application status of macrolides in the treatment of chronic rhinosinusitis

SONG Zhi-hui¹, HUANG Zhen-xiao², XU Shan-shan¹, LI Yi-man¹, ZHOU Bing^{2*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To understand the current status of macrolides used in the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS), and to provide a basis for the rationality and safety of macrolides for CRS. **Methods** A questionnaire survey was conducted among Chinese otolaryngologists to assess attitudes, prescribing habits, and safety concerns about prescribing macrolides to patients with CRS. **Results** A total of 478 questionnaires were returned, with a validity rate of 100.0%. Most of the respondents believed that they would prescribe macrolides to patients with CRS when necessary, and "Sometimes", "often" and "infrequently" prescribed macrolides 38.7%, 31.0%, and 20.1%, respectively. Clarithromycin dominated, and was followed by roxithromycin, they were usually given in regular dosage, and about 97.7% of the otolaryngologists opted for a shorter course of treatment (less than 3 months), with a greater tendency to prefer 2 to 4 weeks and 1 to 2 weeks. 42.7%, 17.8%, 45.8%, and 37.4% of the respondents had never undergone blood routine tests, IgE level tests, allergen, and drug sensitivity tests before prescribing macrolides, respectively. 41.4% of the respondents had never paid attention to the interactions of macrolides with other drugs; for special populations, 1.5%, 4.2%, and 47.9% of respondents prescribed macrolides for chronic CRS patients during pregnancy, lactation, and children. **Conclusion** Most otolaryngologists follow relevant domestic and international guidelines to use macrolides, but there are still gaps in the applicable population, dosage, and course of treatment. At the same time, more attention should be paid to the combination of drugs to reduce the risk of serious adverse events.

基金项目:首都卫生发展科研专项基金(首发2020-1-2051);首都医科大学附属北京同仁医院基金(2021-YJJ-PY-013)

*通信作者:周兵,博士,主任医师、教授,研究方向:鼻外科、鼻颅底、鼻眼相关外科、鼻过敏性鼻炎等。E-mail:entzhou@263.net

【Key words】 macrolides; chronic rhinosinusitis; otolaryngologists; clarithromycin; roxithromycin

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是耳鼻喉科的常见疾病,据估计,CRS影响全球5%~12%的普通人群^[1],中国人群的整体患病率为8%^[2]。CRS的症状主要有鼻塞、流涕(黏性或黏脓性),以及头面部胀痛、嗅觉减退或丧失等,严重影响患者的生活质量。CRS临床上可分为^[2]:慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)和慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)2种类型。其治疗药物主要包括激素类鼻喷雾剂、口服激素类药物、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂、抗菌药物(包括大环内酯类)等^[1-3]。大环内酯类药物具有抗炎、免疫调节作用^[4],可以用于CRS的治疗。《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[2]推荐大环内酯类药物用于嗜酸性粒细胞增多,血清总IgE水平低,过敏原检测阴性,并且常规药物治疗效果不佳的CRSsNP患者,对品种、剂量、疗程也给出了建议;《美国国际过敏与鼻科共识声明:鼻窦炎(2021)》(ICAR:RS 2021)^[3]指出,建议为CRSwNP患者使用大环内酯类药物,尤其是以中性粒细胞为主的息肉或对皮质类固醇无反应的患者。本研究拟通过问卷调查的方式了解目前大环内酯类药物用于CRS的现状,以期为大环内酯类药物用于CRS的合理性和安全性提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

本调查是一项对国内耳鼻喉科医师匿名的网络调查,调查对象均为诊疗过CRS患者的一线耳鼻喉科医师。

1.2 方法

1.2.1 问卷设计 依据《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[2]《美国国际过敏与鼻科共识声明:鼻窦炎(2021)》^[3]中关于大环内酯类药物在耳鼻喉科应用的推荐意见以及临床中可能存在的用药问题等,由医师与临床药师联合设计初始问卷,再经过3名高级职称的耳鼻喉科医师和3名高级职称的临床药师审阅修订后,形成问卷的最终版。问卷内容包括4个部

分:第1部分是受访者的基本信息,包括所在区域、所在医院的等级、职称;第2部分是调查大环内酯类药物在CRS患者中的应用情况,包括处方大环内酯类药物的频次、应用指征、用药前检查、具体品种、剂量、频次、给药途径、疗程;第3部分是受访者对于安全性的关注,包括用药前是否关注合并用药、既往病史,用药后是否关注耐药情况、不良反应、肝肾功能监测;第4部分是关于特殊人群用药,包括妊娠期、哺乳期、儿童用药、具体品种。

1.2.2 判定标准 “总是”界定为90%~100%;“经常”界定为50%~89%;“有时”界定为30%~49%;“偶尔”界定为1%~29%;“从不”界定为<1%。

1.2.3 问卷收集 本研究将设计好的调查问卷导入问卷星,将问卷星的链接或者二维码通过微信进行推送,收集数据。

2 结果

2.1 受访者基本情况

共回收478份有效问卷,有效回收率为100.0%。受访者分布区域以西南(130名,27.2%)、华东(117名,24.5%)、华北(97名,20.3%)为主。受访者主要来自三级医院(369名,77.2%)和二级医院(89名,18.6%);主任医师、副主任医师、主治医师、住院医师占比分别为21.3%、36.6%、32.4%和9.6%。

2.2 大环内酯类药物处方情况

2.2.1 处方大环内酯类药物的频次 受访者中,195名(40.8%)受访者认为有必要为CRS患者处方大环内酯类药物,而150名受访者(31.4%)认为有一定必要。受访者“有时”“经常”和“偶尔”为CRS患者处方大环内酯类药物的比例分别为38.7%、31.0%和20.1%;而“从不”和“总是”的受访者分别为4.4%和5.9%。受访者拒绝处方大环内酯类药物的主要原因是担心其不良反应(198名,41.4%)、超说明书用药风险(163名,34.1%)和认为药物对CRS的治疗效果有限(143名,29.9%)。

2.2.2 处方大环内酯类药物的指征 从大环内酯类药物使用指征来看,CRS术后复发(269名,56.3%)和

CRS急性加重(245名,51.3%)是处方大环内酯类药物最常见的情况。413名(86.4%)受访者对于出现鼻腔脓液(最常见的症状)的CRS患者处方大环内酯类药物;当患者存在面部胀痛、头痛、发热、鼻塞时处方大环内酯类药物的受访者分别为244名(51.0%)、228名(47.7%)、180名(37.7%)和151名(31.6%)。

2.2.3 处方大环内酯类药物前的相关检查 少有耳鼻喉科医师在使用大环内酯类药物前常规检测血常规(关注嗜酸粒细胞水平)、血清总IgE水平、过敏原和药敏检测。从未进行以上检测项目的受访者分别为204名(42.7%)、85名(17.8%)、219名(45.8%)和179名(37.4%)。

2.2.4 大环内酯类药物处方情况 药物种类以克拉霉素(304名,63.6%)最多,其次是罗红霉素(201名,42.1%)和阿奇霉素(128名,26.8%),很少有受访者选择红霉素或其他大环内酯类药物。给药剂量多选择常规剂量,克拉霉素250 mg每日2次(27.0%),罗红霉素150 mg每日2次(23.4%),阿奇霉素250 mg每日1次(14.6%)。99.0%的受访者倾向于口服大环内酯类药物,其他给药途径很少,见表1。

关于大环内酯类药物的使用疗程,超过97.7%(467名)的受访者认为3个月以内即可,大部分为2~<4周(32.8%)和1~<2周(32.6%),极少数受访者给予更长的疗程,见表1。

2.2.5 对大环内酯类药物不良反应、细菌耐药性、药物相互作用以及特殊人群用药的关注情况 不良反应方面,胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻等)是受访者响应最多的不良反应(93.3%),其次是过敏反应(如皮疹和瘙痒(16.9%))以及肝功能异常(14.0%),见表2。

大多数受访者处方大环内酯类药物后未关注鼻分泌物的细菌耐药情况,48.3%和31.8%的受访者分别选择“从不”和“偶尔”,见表2。

对于药物相互作用,41.4%受访者从未关注大环内酯类药物与抗组胺药、华法林、地高辛等药物之间的相互作用,见表2。

在用药前问诊病史方面,多数受访者在处方大环内酯类药物前会询问患者肝肾功能(373名,78.0%)、消化道疾病(69.7%)和心脏病(37.2%),但对听力障碍、电解质紊乱及其他伴发疾病则较少关注。45.2%(216名)的受访者会建议患者定期监测肝肾功能,频

表1 478名受访者处方大环内酯类药物情况

类别	例数(%)
品种与剂量	
克拉霉素	
250 mg 每日1次	121(25.3)
250 mg 每日2次	129(27.0)
500 mg 每日1次	45(9.4)
500 mg 每日2次	5(1.0)
其他	4(0.8)
罗红霉素	
150 mg 每日1次	63(13.2)
150 mg 每日2次	112(23.4)
300 mg 每日1次	24(5.0)
300 mg 每日2次	1(0.2)
其他	1(0.2)
阿奇霉素	
250 mg 每日1次	70(14.6)
500 mg 每日1次	57(11.9)
其他	1(0.2%)
红霉素	
250 mg 每日4次	18(3.8)
500 mg 每日2次	17(3.6)
125 mg 每日4次	1(0.2)
给药途径	
口服	473(99.0)
静脉滴注	19(4.0)
肌肉注射	2(0.4)
局部冲洗	11(2.3)
其他	1(0.2)
用药疗程(周)*	
<1	36(7.5)
1~<2	156(32.6)
2~<4	157(32.9)
4~<8	63(13.2)
8~<12	55(11.5)
12~<24	9(1.9)
≥24	0(0.0)

注:*表示存在缺失

率以每2~<4周1次为最多,其次是每4~<8周1次,见表2。

对于特殊人群,为CRS伴妊娠、哺乳期处方大环内酯类药物的受访者仅7名(1.5%)、20名(4.2%);为儿童处方的有229名(47.9%),品种以阿奇霉素

表 2 478 名受访者对大环内酯类药物不良反应、细菌耐药性、相互作用以及特殊人群用药的关注情况

类别	例数(%)
不良反应	
胃肠道反应	446(93.3)
过敏反应	81(17.0)
肝功能异常	67(14.0)
头疼、头晕及失眠	29(6.1)
疲劳、发热及疼痛	24(5.0)
心脏不适	19(4.0)
耳鸣、听力下降	16(3.4)
其他	11(2.3)
细菌耐药性	
总是	13(2.7)
经常	16(3.4)
有时	66(13.8)
偶尔	152(31.8)
从不	231(48.3)
相互作用	
未关注	198(41.4)
抗组胺药物	173(36.2)
华法林	101(21.1)
地高辛	101(21.1)
他汀类降脂药	94(19.7)
镇静催眠药	80(16.7)
环孢素	69(14.4)
其他	8(1.7)
既往病史	
肝肾功能异常	373(78.0)
消化道疾病	333(69.7)
心脏病	178(37.2)
听力障碍	76(15.9)
电解质紊乱	47(9.8)
其他	6(1.3)
肝肾功能监测周期(周)	
<1	9(1.9)
1~<2	72(15.1)
2~<4	157(32.9)
4~<8	120(25.1)
8~<12	26(5.4)
12~<24	30(6.3)
≥24	34(7.1)
其他	30(6.3)

(109 名, 22.8%)为最多,其次是克拉霉素(57 名, 11.9%)。

3 讨论

本研究从医师为 CRS 患者处方大环内酯类药物的习惯及关注点展开调查,发现医师处方大环内酯类药物基本遵循国内外相关指南^[2-8],但应用过程中仍存在一些合理性及安全性方面的问题。

3.1 慢性鼻窦炎适用人群选择的合理性

本研究发现,超过一半的受访者在使用大环内酯类药物治疗 CRS 前很少或从未对患者进行血常规、IgE 水平、过敏原检测。而国内指南则推荐大环内酯类药物用于无嗜酸性粒细胞增多,血清总 IgE 水平低,过敏原检测阴性的慢性 CRSsNP 患者^[2]。提示耳鼻喉科医师对于大环内酯类药物更适用于哪些 CRS 患者并不完全清晰,可能存在过度使用的风险。

3.2 药物选择及使用疗程的合理性

本调查结果表明,克拉霉素是国内耳鼻喉科医师最常为 CRS 患者处方的大环内酯类药物,其次是罗红霉素,均为十四元环类,品种选择比较符合国内指南推荐。克拉霉素治疗 CRS 的临床疗效研究报道较多^[4-7],因此选用最多,这可能也是克拉霉素成为耳鼻喉科最常处方的大环内酯类药物原因之一^[8-9]。

根据本次调查,多数医师通常会选择常规剂量,予以较为短期的治疗(3 个月内),很少选择指南中推荐的小剂量长疗程^[2-3]。这可能与耳鼻喉科医师担心长期使用大环内酯类药物的不良反应有关。既往研究表明,大环内酯类药物用于鼻窦炎的疗效,用药后 4~8 周才会显现出来,长期使用会增加疗效,因此建议至少使用 12 周^[4]。疗程偏短可能不利于临床疗效的评估与确定,并可能增加耐药的风险。

3.3 安全性关注亟待加强

本次调查结果显示,耳鼻喉科医师对不良反应关注度较高,但较少关注药物相互作用及询问既往病史。大环内酯类药物可能会导致 QT 间期延长,进而导致致命的心律失常和尖端扭转型室速,因此,一般不建议患有 QT 间期延长、室性心律失常、心动过缓、电解质异常(如低镁血症、低钾血症)或其他危险因素的患者使用大环内酯类药物^[4]。红霉素、克拉霉素均为肝药酶 CYP3A4 的强抑制剂,与多种药物联合应用,易增加其他联用药物的不良反应,如与抗组胺药

物、抗心律失常药联合使用,可能增加心脏毒性风险;与辛伐他汀联合使用,增加肝毒性、肌肉毒性的风险,应高度警惕。

本研究存在一定的局限性:未能设计针对不同临床表型的使用问题,例如2型和非2型CRS、CRS_{NP}和CRS_{NP},这可能会影响对几个问卷项目的回答;此外,由于问卷传播的限制,调查对象主要来自西南和西部地区,且以三甲医院居多,因此可能存在一定的地域偏差。

综上所述,从调查结果来看,大多数耳鼻喉科医师比较遵循国内外指南,选择性地为CRS患者处方大环内酯类药物。但对于适用人群、剂量和疗程方面,与指南的建议有一定差距。同时,应加强对联合用药的关注度,以降低严重不良事件的发生风险。

【参考文献】

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl 29):S1-S464.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻喉咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2):20-25.
- [3] Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021 [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2021, 11(3):213-739.
- [4] Lees KA, Orlandi RR, Oakley G, et al. The role of macrolides and doxycycline in chronic rhinosinusitis [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2020, 40(2):303-315.
- [5] Chen H, Zhou B, Huang Q, et al. Efficacy and safety of long-term low-dose clarithromycin in patients with refractory chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery: a prospective clinical trial [J]. *Ear Nose Throat J*, 2024, 103(1):NP31-NP39.
- [6] Bezerra TFP, Pezato R, de Barros PM, et al. Prospective evaluation of clarithromycin in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87(3):298-304.
- [7] Huang Z, Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(5):545-555.
- [8] Yan J, Shen J, Li Y, et al. Survey about the use of clarithromycin in an ENT outpatient department of a tertiary hospital [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(8):3103-3107.
- [9] Hopkins C, Williamson E, Morris S, et al. Antibiotic usage in chronic rhinosinusitis: analysis of national primary care electronic health records [J]. *Rhinology*, 2019, 57(6):420-429.

收稿日期:2023-09-02 本文编辑:杨昕