



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

2019年2月

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

第10卷第1期

电话：029-85323537

版权所有

网址：<http://pharmacy.xjtu.edu.cn>

翻印必究

药师之窗 — 抗菌药物临床应用重点环节管理专刊

关于印发碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识等3个技术文件的通知

自加强抗菌药物临床应用管理工作以来，我院抗菌药物的总体使用情况日趋合理，但是碳青霉烯类抗菌药物及替加环素的使用率和使用强度却呈上升趋势。为进一步规范我院碳青霉烯类抗菌药物和替加环素的临床应用，现将国家卫健委组织专家研究制定的《碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识》、《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》和《替加环素临床应用评价细则》等3个技术文件（国卫办医函〔2018〕822号）在本专刊刊出，以持续提高我院碳青霉烯类抗菌药物和替加环素等特殊使用级抗菌药物的临床应用水平，促进我院科学开展抗菌药物临床应用评价工作。

附件：1.碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识
2.碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则
3.替加环素临床应用评价细则

附件1

碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识

近年来，我国碳青霉烯类抗菌药物在临床应用中出现了一些不合理现象，部分细菌对其耐药性呈明显上升趋势。经相关领域专家多次研究论证，对碳青霉烯类抗菌药物的临床应用达成以下共识。

一、碳青霉烯类抗菌药物在治疗感染性疾病中发挥着重要作用

碳青霉烯类抗菌药物的抗菌谱广、抗菌活性强，对需氧、厌氧菌均具有抗菌作用，特别是对多重耐药革兰阴性杆菌，如产超广谱 β -内酰胺酶（ESBL）肠杆菌科细菌具很强抗菌活性。该类药物的临床适应证广，在多重耐药菌感染、需氧菌与厌氧菌混合感染、重症感染及免疫缺陷患者感染等的抗菌治疗中发挥着重要作用。

目前我国上市的碳青霉烯类抗菌药物有5个品种：亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、比阿培南和厄他培南。厄他培南抗菌谱相对较窄，对铜绿假单胞菌、不动杆菌等非发酵糖细菌抗菌作用差；其他4个品种的药效学特性相仿。亚胺培南、帕尼培南分别与西司他丁及倍他米隆组成合剂，后二者分别为肾脱氢肽酶抑制剂及近端肾小管有机阴离子输送系统抑制剂，并不起到抗菌作用。

二、碳青霉烯类抗菌药物临床应用存在的问题

（一）碳青霉烯类抗菌药物临床使用量逐年上升。全国抗菌药物临床应用监测网数据显示，自2011年我国开展抗菌药物临床应用专项整治以来，我国住院患者抗菌药物使用率由2011年的59.4%降至2017年的36.8%，抗菌药物使用强度同期由85.1 DDDs/100人·天降至49.7 DDDs/100人·天。多数类别抗菌药物包括第三代头孢菌素、喹诺酮类的使用强度均呈下降趋势，而同期该监测网中心成员单位的碳青霉烯类抗菌药物使用强度由1.83 DDDs/100人·天上升至3.28 DDDs/100人·天。在部分地区存在个别品种应用过多或上升过快的现象。

碳青霉烯类抗菌药物使用量增加的主要原因：1.多重耐药菌感染患者增多。近年来，全球范围内临床分离细菌对抗菌药物的耐药性总体呈上升趋势，因而选择该类药物的几率增加。2.免疫缺陷/免疫抑制治疗患者增多。3.部分医务人员临床应用不合理。

（二）革兰阴性杆菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药呈上升趋势。全国细菌耐药监测网显示，2017年全国碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的检出率平均为9.0%，较2014年上升了2.6个百分点，个别省份检出率最高达到26.9%。老年、儿童和成人患者碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的检出率依次为10.2%、9.1%

和7.8%。碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)的检出率持续较高,2017年全国平均检出率为56.1%,个别省份检出率最高达到80.4%。

三、碳青霉烯类抗菌药物临床应用的专家建议

(一) 严格掌握药物临床应用适应证。《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》明确碳青霉烯类抗菌药物临床应用适应证:多重耐药但对本类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染;脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者;病原菌尚未查明的严重免疫缺陷患者感染的经验治疗。对照这3个适应证,临床合理应用的重点有:

1.“重症感染”是指因感染导致患者出现低血压、低氧血症、脏器功能损害等临床表现的患者。而对于“重症患者”,则需要认真鉴别是否存在感染后,再决定是否需要使用抗菌药物,特别是碳青霉烯类药物。

2.多重耐药菌感染的重症患者才有使用碳青霉烯类抗菌药物的指征。应当提倡耐药菌感染抗菌治疗的多样化,对于一些轻中度的多重耐药菌感染,宜选择其他类别的抗菌药物,如产ESBL细菌所致的轻中度感染也可根据药敏结果选用其他类别抗菌药物。

3.有用药适应证的患者应当强调病原学诊断,及时降阶梯治疗。在应用碳青霉烯类抗菌药物前,必须送检标本做病原学检查,明确病原及药敏结果时,应当及时进行病情评估,合理采用降阶梯治疗。

4.按病原菌类别及抗菌药物药代动力学/药效学特性选择合适的碳青霉烯类品种。①亚胺培南、美罗培南、帕尼培南及比阿培南的体外抗菌活性相仿(最低抑菌浓度接近),对于某些重症感染及广泛耐药菌感染(如CRE感染)则应保证足够的用量,选择说明书或有循证医学证据的权威指南推荐给药剂量大品种。②厄他培南可用于中、重度细菌性感染,其半衰期长,可以一天一次给药。

5.除厄他培南可用于直结肠择期手术的预防用药外,碳青霉烯类抗菌药物无其他预防用药指征,不可作为预防用药。

6.多重耐药定植菌或携带状态,不宜使用碳青霉烯类抗菌药物治疗。

(二) 规范碳青霉烯类抗菌药物在儿童患者中的应用。近年来,儿童群体碳青霉烯类抗菌药物的使用量及耐药性明显上升,主要原因:1.感染患儿可以选用的抗菌药物较成人少,包括碳青霉烯类在内的 β -内酰胺类抗菌药物为主要选择。2.越来越多的医疗机构建立了儿科重症监护室,收治了更多重症感染患儿。

大于1月龄儿童的碳青霉烯类抗菌药物临床应用适应证与成人相仿,在新生儿及肾功能不全的儿童用药安全性尚未确定。为减轻细菌耐药选择性压力,

应当严格控制碳青霉烯类抗菌药物在感染患儿中的应用。1.严格掌握用药指征。临床科室应当严格掌握碳青霉烯类抗菌药物临床应用指征,按照规定会诊,由具有相应处方权的医师开具处方,并经药师审核后使用。2.制定合理的给药方案。患儿发生感染时,及时正确留取微生物标本,依据标本培养及药敏试验结果,合理选择相应的给药方案。强调通过病原学诊断尽早实施目标性治疗。

(三) 规范碳青霉烯类抗菌药物在特殊人群中的应用。该类药物主要通过肾脏排泄,肾功能不全患者或存在肾功能下降的老年人需要减量使用;肝功能不全患者使用时一般无需剂量调整。美罗培南与厄他培南为妊娠B类药物,有明确指征时可用于孕妇,其他品种为C类。

四、加大耐药菌医院感染防控力度,落实专档管理要求

(一) 加大医院感染防控力度。手卫生等医院感染基础防控措施适用于所有耐药菌的防控。应当重视CRE感染高危人群的主动筛查,逐步建立医院CRE等耐药菌的筛查制度,对感染及携带者需进行隔离。对于CRAB感染,则通过加强环境消毒、阻断接触传播来加强医院感染防控措施。通过强化医院感染防控,遏制碳青霉烯类抗菌药物耐药菌株的播散。

(二) 落实专档管理要求。作为特殊使用级抗菌药物,应当按照《关于进一步加强抗菌药物临床应用管理遏制细菌耐药的通知》(国卫办医发〔2017〕10号)要求,加强碳青霉烯类抗菌药物的专档管理。

附件2

碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则

一、评价细则说明

1.本评价细则是为评价碳青霉烯类抗菌药物临床应用合理性提供参考,供专档管理和督导检查时使用。

2.所指碳青霉烯类抗菌药物包括以下品种:亚胺培南、美罗培南、帕尼培南、比阿培南、厄他培南。

3.评价表中权重分数高的部分仅代表管理侧重点,并不代表在临床应用中权重分数低的部分不重要。

4.评价表分为5部分:适应证、品种选择、给药方案、病原学及疗效评估、会诊权限。

5.每张表针对1个病例进行评价,如病例中使用1个以上碳青霉烯类抗菌药物时,进行总体评价。根据不合理情况,予以扣分。

6.评价表共100分,实行扣分制,扣完为止,最低0分。

二、碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则

第一部分：适应证	评分说明	分数
①多重耐药但对该类药物敏感的需氧革兰阴性杆菌所致严重感染，包括血流感染、肺炎、上尿路感染、中枢神经系统感染、腹腔感染等； ②脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染的重症患者； ③粒缺伴发热等病原菌尚未查明的免疫缺陷患者中重症感染的经验治疗； ④耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染 ^[1] 。	不符合①-④，扣100分。	
第二部分：品种选择评价		
①中枢神经系统感染应选用美罗培南和帕尼培南，如考虑耐药革兰阴性杆菌所致应选用美罗培南；不宜选用亚胺培南、比阿培南和厄他培南； ②CRE 感染及重症感染应选用推荐剂量较大的亚胺培南和美罗培南； ③铜绿假单胞菌、不动杆菌属等非发酵菌的感染不应选用厄他培南； ④妊娠患者不推荐选用亚胺培南、帕尼培南和比阿培南； ⑤儿童不推荐选用比阿培南。	违反①-⑤中任意一条，每条扣10分。	
第三部分：用法、用量及配伍		
①用法错误； ②用量错误 ^[2] ； ③肾功能不全患者，给药方案根据肾功能进行调整 ^[2] ； ④宜单瓶输注，不与任何药物配伍； ⑤厄他培南不得使用含葡萄糖的液体作为溶媒； ⑥本类药物均应避免与丙戊酸联合使用； ⑦亚胺培南应避免与更昔洛韦联合使用。	违反①-⑦中任意一条，每条扣10分。	
第四部分：病原学及疗效评估		
①使用抗菌药物前有相应病原学送检，指细菌培养（含院外有效病原学证据）； ②治疗中应有对疗效进行评估的动态实验室检查，如血常规、降钙素原及细菌培养等。	不符合①扣20分； 不符合②扣10分	
第五部分：特殊使用级抗菌药物处方与会诊 ^[3]		
①处方由具有高级职称的医生开	不符合	

具，须有信息化支持； ②及时请院内或院外特殊使用级抗菌药物会诊专家进行会诊，并有会诊记录； ③越级使用仅限24小时内，并有相应病程记录； ④按照“国卫办医发〔2017〕10号”文件规定进行专档登记管理； ⑤对授予特殊使用级抗菌药物处方权的医师有定期培训及考核并有记录。	①-⑤，每条扣10分。	
总得分：		

注释：

[1]适用于 MIC≤8μg/ml 的 CRE 感染（如与多黏菌素联用时则 CRE 的 MIC 可为 16—32μg/ml），使用时应加大剂量、延长输注时间并联合其他抗菌药物。

[2]推荐剂量（见附录）

[3]部分地区厄他培南在抗菌药物分级管理目录中属于限制使用级，遇此情况无需进行第五部分评价。

附录

碳青霉烯类抗菌药物推荐给药剂量

1. 亚胺培南（剂量以亚胺培南计算）

一般为静脉滴注给药，亦可肌肉注射给药，严禁静脉注射给药。

（1）静脉给药

①成人：肾功能正常患者根据感染严重程度、细菌敏感性以及患者体重而定，每日 2~3g 每 6~8 小时给药 1 次；每日最大剂量不得超过 50mg/kg 或 4g，且无资料显示剂量超过 4g 可提高疗效。

②肾功能减退成人：肾功能减退患者需调整剂量，内生肌酐清除率 50~90ml/min 者每次 0.25~0.5g，每 6~8 小时给药 1 次；内生肌酐清除率 10~50ml/min 者每次 0.25，每 6~12 小时给药 1 次；内生肌酐清除率 6~9ml/min 者每次 0.125~0.25g，每 12 小时给药 1 次。血液透析患者应在透析后给药，连续性非卧床腹膜透析（CAPD）患者剂量与内生肌酐清除率 < 10ml/min 者同，连续肾脏替代疗法（CRRT）每次 0.5~1g，每日 2 次。内生肌酐清除率 < 20ml/min 者超过推荐剂量时癫痫发生率上升。

③新生儿：<7 天新生儿，一次 20mg/kg，每 12 小时 1 次；7-21 天新生儿，一次 20mg/kg，每 8 小时 1 次；21-28 天新生儿，一次 20mg/kg，每 6 小时 1 次。

④儿童：1-3 个月婴儿，一次 20mg/kg，每 6 小时 1 次；3 个月-18 岁或者体重 < 40kg 儿童，一次 15mg/kg（最大剂量 500mg），每 6 小时 1 次；体重 ≥ 40kg 儿童，一次 250-500mg，每 6 小时 1 次。

⑤对肾功能损害的儿童（血清肌酐 > 2mg/dl），尚无足够的临床资料作为推荐依据。

（2）肌肉注射

剂量为每次 0.5~0.75g，每 12 小时给药 1 次。本品 0.5g 和 0.75g 应分别溶解于 1% 利多卡因溶液 2ml 和 3ml 中供肌肉注射。

2. 美罗培南

①成人：肾功能正常患者根据感染严重程度、细菌敏感性以及患者体重等而定，常用量为每次 0.5~1g，每 8~12 小时给药 1 次；细菌性脑膜炎患者可增至每次 2g，每 8 小时给药 1 次；每日最大剂量不得超过 6g。

②肾功能减退成人：肾功能减退患者需调整剂量，内生肌酐清除率 $>50\sim 90\text{ml/min}$ 者每次1g，每8小时给药1次；内生肌酐清除率 $26\sim 50\text{ml/min}$ 者每次1g，每12小时给药1次；内生肌酐清除率 $10\sim 25\text{ml/min}$ 者每次0.5g，每12小时给药1次；内生肌酐清除率 $<10\text{ml/min}$ 者每次0.5g，每24小时给药1次。血液透析患者剂量为每次0.5g，每24小时给药1次，每次透析结束后应补充0.5g。CAPD患者剂量与内生肌酐清除率 $<10\text{ml/min}$ 者同。

③老年人内生肌酐清除率 $>50\text{ml/min}$ 者不需调整剂量， $<50\text{ml/min}$ 者按肾功能来调整剂量。

④新生儿： <7 天新生儿，一次 20mg/kg ，每12小时1次； $7\sim 28$ 天新生儿，一次 20mg/kg ，每8小时1次。治疗脑膜炎时： <7 天新生儿，一次 40mg/kg ，每12小时1次； $7\sim 28$ 天新生儿，一次 40mg/kg ，每8小时1次。

⑤儿童：1个月-12岁或者体重 $<50\text{kg}$ 儿童，一次 10mg/kg ，每8小时1次； $12\sim 18$ 岁或者体重 $\geq 50\text{kg}$ 儿童，一次 500mg ，每8小时1次。治疗院内感染肺炎、腹膜炎、血流感染以及中性粒细胞缺乏的感染时，剂量可加倍。治疗脑膜炎时：1个月-12岁或者体重 $<50\text{kg}$ 儿童，一次 40mg/kg ，每8小时1次； $12\sim 18$ 岁或者体重 $\geq 50\text{kg}$ 儿童，一次2g，每8小时1次。

⑥对肾功能损害患者，如果肌酐清除率每分钟 $25\sim 50\text{ml}/1.73\text{m}^2$ ，正常剂量每12小时1次；如果肌酐清除率每分钟 $10\sim 25\text{ml}/1.73\text{m}^2$ ，正常半量每12小时1次；如果肌酐清除率每分钟 $<10\text{ml}/1.73\text{m}^2$ ，正常半量每24小时1次。

3. 帕尼培南

①成人每日 $1\sim 2\text{g}$ ，每8~12小时给药1次；

②儿童每日 $30\sim 60\text{mg/kg}$ ，每8小时给药1次；

③重症或难治感染可增加至每日 100mg/kg ，每6~8小时给药1次，最大剂量不超过每日2g。

4. 比阿培南

①成人每次 300mg ，每12小时1次静脉滴注。重症患者可适当增加剂量，每日最大剂量 1.2g 。

5. 厄他培南

①肾功能正常成人和13岁以上儿童剂量为每日1次，每次1g；3个月~12岁儿童为每日2次，每次 15mg/kg ，每日剂量不超过1g。

②内生肌酐清除率 $>30\text{ml/min}$ 者无需调整剂量，内生肌酐清除率 $\leq 30\text{ml/min}$ 者剂量调整为每日1次，每次0.5g。

③血透患者如在血液透析前6小时内给药，透析后需补充给药0.15g；如在血透时间前超过6小时给药，则透析后不需要补充给药。

附件3

替加环素临床应用评价细则

一、评价细则说明

1.本评价细则是为评价替加环素临床应用合理性提供参 考，供专档管理和督导检查时使用。

2.评价表中权重分数高的部分仅代表管理侧重点，不代表在临床应用中权重分数低的部分不重要。

3.评价表分为4部分：适应证、给药方案、病原学及疗效评估、特殊使用级抗菌药物处方与会诊。

4.每张表针对1个病例进行评价，根据不合理情况，予以扣分。

5.评价表共100分，实行扣分制，扣完为止，最低0分。

二、替加环素临床应用评价细则

第一部分：适应证	评分说明	分数
①复杂性腹腔感染、复杂性皮肤和软组织感染、社区获得性肺炎的重症患者； ②多重耐药鲍曼不动杆菌感染（不包括中枢神经系统和尿路感染）； ③碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染（不包括中枢神经系统和尿路感染）。	不符合 ①-③， 扣100分。	
第二部分：给药方案		
①治疗广泛耐药革兰阴性菌感染不宜单药治疗； ②首剂负荷量 100mg ，维持量 50mg q12h ； ≥ 8 岁儿童： $8\sim 11$ 岁，每12小时 1.2mg/kg ，最大剂量为每12小时输注 50mg ； $12\sim 17$ 岁，每12小时 50mg ； ③肝功能不全：轻中度肝功能不全患者（Child Pugh分级A和B级）无需调整剂量；重度肝功能损害者（Child Pugh分级C级）剂量应调整为首剂 100mg ，然后每12小时 25mg ； ④治疗HAP或VAP时，可增加剂量，维持剂量可达 100mg q12h ；治疗考虑是CRE、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）引起的重症感染可考虑剂量加倍。	违反 ①-④中任意一条，每条扣15分	
第三部分：病原学及疗效评估		
①使用抗菌药物前有相应病原学送检，指细菌培养（含院外有效病原学证据）； ②治疗中应有对疗效进行评估的动态实验室检查，如血常规、降钙素原及细菌培养等。	不符合 ①扣20分； 不符合 ②扣10分	
第四部分：特殊使用级抗菌药物处方与会诊		
①处方由具有高级职称的医生开具，须有信息化支持； ②及时请院内或院外特殊使用级抗菌药物会诊专家进行会诊，有记录； ③越级使用仅限24小时内，并有相应病程记录； ④按照“国卫办医发〔2017〕10号”文件规定进行专档登记； ⑤对授予特殊使用级抗菌药物处方及会诊权限的医师有定期培训及考核并有记录。	不符合 ①-⑤， 每条扣10分	
总得分：		