

**编者按：**多黏菌素类抗生素是目前临床用于治疗难治性革兰阴性菌感染的重要药物，在国内临床应用也呈增多趋势，但对这类药物的认识尚有不足。日前美国临床药学院（ACCP）、欧洲临床微生物和感染病学会（ESCMID）、美国感染病学会（IDSA）、国际抗感染药学会（ISAP）、重症医学会（SCCM）和感染病药师学会（SIDP）等6家国际权威学会联合发布多黏菌素类合理应用共识指南[Pharmacotherapy, 2019, 39（1）：10-39. DOI: 10.1002/phar.2209]，其中基于近年来新的循证依据，对品种和剂型的选择、给药剂量及其调整、药动学/药效学治疗靶值等作了推荐。现将其中要点作成编译，以供读者参考。

## 多黏菌素类合理应用国际共识指南

陈轶坚



扫一扫下载指南原文

**关键词：**多黏菌素B；黏菌素；用药指南

**中图分类号：**R978.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1009-7708(2019)04-0460-04

**DOI:** 10.16718/j.1009-7708.2019.04.023

### International consensus guidelines for the optimal use of polymyxins

CHEN Yijian. (Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics, National Health Commission, Shanghai 200040, China)

多黏菌素类抗生素（包括多黏菌素和黏菌素）通过破坏革兰阴性菌外膜完整性而起抗菌作用。本类药物于上世纪50年代上市，未经历现代药物的发展规程。近年来多黏菌素类抗生素在临床上重新启用于治疗重症难治性革兰阴性杆菌感染。由于研发单位不同，多黏菌素和黏菌素制剂的配方、抗菌活性的含量表达和推荐剂量也各不相同。加上过时的药品说明书、药敏试验结果的不确定性等，导致多黏菌素类药物临床应用混乱。为了正确选用多黏菌素类抗生素并采用适当剂量，美国感染病学会（IDSA）等6家学会联合发起并签署本指南，旨在指导多黏菌素类抗生素在成人患者中的正确应用。指南提供了黏菌素和多

黏菌素B临床治疗的推荐意见，涵盖该类药物的药动学（PK）和药效学（PD）特性、不同品种的选择、给药剂量、剂量调整和血药浓度监测、鞘内注射、吸入治疗、毒性、多黏菌素类与其他抗菌药物的联合治疗，以及疗程中肾衰竭的预防等。

#### 1 指南制订

共识委员会由代表上述各学会的专家组成。本指南中所有的推荐意见都依据2018年12月31日前以英语发表的研究文章。研究通过美国国会图书馆、LISTA[Library, Information Science & Technology Abstracts (EBSCO)]和PubMed数据库，检索无日期限制的医学主题词进行。检索关键词为多黏菌素、黏菌素、多黏菌素B、肾毒性、药动学、药效学、药时曲线下面积、毒效动力学、耐药性、碳青霉烯类、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌。

委员会遵循与当代其他指南一致的流程评估证据。评估过程基于GRADE系统（the Grading of

**基金项目：**上海市自然科学基金（18ZR1405500）。

**作者单位：**复旦大学附属华山医院抗生素研究所，卫健委临床药理重点实验室，上海 200040。

**第一作者简介：**陈轶坚（1977—），男，博士，副主任医师，主要从事感染性疾病诊治。

**通信作者：**陈轶坚，E-mail: chen yijian@fudan.com.cn。

Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 进行评价。

## 2 临床问题和推荐意见

### 2.1 药物敏感性和PK/PD

① 药物敏感性如何测定? 采用多黏菌素治疗的最低抑菌浓度折点?

推荐意见1: 欧洲共同体抗菌药物敏感试验委员会 (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) 和美国临床和实验室标准化协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 多黏菌素折点联合工作组推荐使用肉汤微量稀释法测定其MIC。采用阳离子调节MH肉汤作为培养基、测定细菌对黏菌素硫酸盐 (不能使用黏菌素甲磺酸盐衍生物) 或多黏菌素硫酸盐的敏感性。琼脂稀释法、纸片扩散法和梯度扩散法误差率较高, 目前CLSI/EUCAST均不推荐。本指南推荐使用CLSI/EUCAST联合工作组制订的黏菌素临床折点 (表1)。

表1 CLSI/EUCAST黏菌素折点

微生物	黏菌素 MIC/(mg/L)		
	敏感	中介	耐药
CLSI <sup>a</sup>			
不动杆菌属	≤2	-	≥4
铜绿假单胞菌	≤2	-	≥4
EUCAST			
不动杆菌属	≤2		>2
铜绿假单胞菌	≤2		>2
肠杆菌科细菌	≤2		>2

<sup>a</sup> 对于产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和解鸟氨酸拉乌尔菌, CLSI 无法根据不充分的临床和 PK/PD 数据来确定基于 PK/PD 的折点, 但根据 MIC 分布数据制订了流行病学界值 (ECVs)。

② 推荐的PK/PD治疗靶值使黏菌素和多黏菌素B达到最大疗效?

推荐意见2: 黏菌素的推荐靶值为稳态时24 h血浆药时曲线下面积 (AUC<sub>ss, 24 h</sub>) 达到50 mg·h/L。即稳态时平均血药浓度 (C<sub>ss, avg</sub>) 达到2 mg/L。但需要注意的是该浓度已被认为是能耐受的最高暴露量, 高于此浓度将增加急性肾损伤的发生率和严重性。

推荐意见3: 有证据显示多黏菌素B AUC<sub>ss, 24 h</sub> 靶值达到50~100 mg·h/L, 相当于C<sub>ss, avg</sub> 2~4 mg/L, 从毒性反应的角度是可以接受的。

推荐意见4: 上述推荐意见应被视为黏菌素和多黏菌素B的最大可耐受暴露量。

### 2.2 多黏菌素类的PK

③ 应当首选哪种多黏菌素?

推荐意见5: 推荐临床医师均能获得黏菌素甲磺酸盐 (CMS) 和多黏菌素B的静脉制剂, 可以在特定环境下做出选择。

推荐意见6: 推荐首选多黏菌素B治疗侵袭性感染。因为多黏菌素B在人体内显示了更优越的PK特征, 更能减少肾毒性发生的潜在可能性。

推荐意见7: CMS为前体药, 在尿路中转换成活性成分并通过肾脏清除, 推荐治疗下尿路感染选用CMS。

### 2.3 黏菌素静脉给药

④ 文献中不同的CMS剂量如何换算?

推荐意见8: 推荐医院指南和处方CMS时根据特定国家的常规标注习惯, 同时标注CMS的国际单位 (IU) 数量和活性基质 (colistin base activity, CBA) 毫克数。100万IU相当于约33 mg CBA。

⑤ 初始应用CMS时, 需要给予静脉负荷剂量吗?

推荐意见9: 推荐在CMS初始静脉治疗时, 在0.5~1 h内输注300 mg CBA (约900万IU) 的负荷剂量。12~24 h后再开始用第1次维持剂量。

⑥ 对于肾功能正常患者, CMS每日维持剂量是多少?

推荐意见10: 肾功能正常患者每日应用300~360 mg CBA (约900万~1 090万IU) 的维持剂量, 分成2次给药, 1次/12 h, 输注0.5~1 h。监测肾功能并根据表2调整日剂量。见表2。

⑦ 当患者肾功能不全时需要调整CMS每日维持剂量吗?

推荐意见11: 当患者肾功能不全时, 推荐根据表2调整CMS剂量。

⑧ 肾脏替代治疗对CMS静脉剂量选择有影响吗?

推荐意见12: 推荐间歇性血液透析 (intermittent hemodialysis, IHD) 患者目标血浆黏菌素浓度C<sub>ss, avg</sub>达到2 mg/L。可遵循下述用药方案: 非透析日, 应用CMS 130 mg CBA/d (约395万IU/d); 透析日, 3 h或4 h透析时间分别追加CMS 40 mg CBA (约120万IU/d) 或50 mg CBA (约160万IU)。如果可能, 透析后的追加剂量与

表2 CMS日剂量表<sup>a</sup>

肌酐清除率 <sup>b</sup> (mL/min)	使血浆黏菌素浓度 $C_{ss, avg}$ 达 2 mg/L 的 CMS 日剂量 <sup>c</sup>	
	mg CBA/d	100 万 IU/d
0	130	3.95
5~<10	145	4.40
10~<20	160	4.85
20~<30	175	5.30
30~<40	195	5.90
40~<50	220	6.65
50~<60	245	7.40
60~<70	275	8.35
70~<80	300	9.00
80~<90	340	10.30
≥90	360	10.90

CBA=黏菌素活性基质；CMS=黏菌素甲磺酸盐； $C_{ss, avg}$ =稳态时平均血药浓度。

<sup>a</sup> 为达到理想目标血浆黏菌素  $C_{ss, avg}$  为 2 mg/L，根据狭窄的患者肌酐清除率范围进行调整。根据 CID, 2017, 5:565-571 做了些许修改。

<sup>b</sup> 采用校正体重估计肌酐清除率。

<sup>c</sup> 日剂量分成 2 次，1 次 /12 h 进行应用。

下一次常规剂量一起应用。在 CMS 给药间期尽可能推迟进行透析，以减少体内 CMS 和业已形成的黏菌素丢失。

推荐意见 13：持续低效率透析（sustained low-efficiency dialysis, SLED）患者目标血浆黏菌素浓度  $C_{ss, avg}$  达到 2 mg/L，每进行 1 h SLED，在 CMS 基础日剂量上增加 10% 的 CMS 剂量。

推荐意见 14：推荐持续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）为使患者目标血浆黏菌素浓度  $C_{ss, avg}$  达到 2 mg/L，应用 CMS CBA 440 mg/d（约 1 330 万 IU/d），相当于给予 CMS CBA 220 mg/12 h（约 665 万 IU/12 h）。

## 2.4 多黏菌素 B 静脉给药

⑨ 初始应用多黏菌素 B 时，需要给予静脉负荷剂量吗？

推荐意见 15：推荐使用多黏菌素 B 时，根据总体重（total body weight, TBW）给予 2.0~2.5 mg/kg（相当于 2 万~2.5 万 IU/kg）的负荷剂量，输注时间大于 1 h。

⑩ 正常肾功能患者应用多黏菌素 B，推荐的初始每日维持剂量是多少？

推荐意见 16：在重症感染患者每 12 小时给予多黏菌素 B 1.25~1.5 mg/kg（相当于 1.25 万~1.5

万 IU/kg TBW），输注时间大于 1 h。

⑪ 患者肾功能不全时，需要调整多黏菌素 B 的每日维持剂量吗？

推荐意见 17：肾功能不全患者不调整多黏菌素 B 的每日维持剂量。

⑫ 肾脏替代治疗对静脉用多黏菌素 B 的剂量用法有影响吗？

推荐意见 18：接受肾脏替代治疗的患者，不论是负荷剂量还是维持剂量都不需要进行调整。

⑬ 治疗药物监测（TDM）在黏菌素或多黏菌素 B 应用中具有什么地位？

推荐意见 19：对黏菌素和多黏菌素 B 都进行 TDM 和自适应回馈控制（adaptive feedback control, AFC）。

⑭ 在接受黏菌素或多黏菌素 B 治疗的患者中采用什么策略来减少急性肾损伤的发生？

推荐意见 20：患者在接受黏菌素或多黏菌素 B 治疗时，均应避免伴随使用其他肾毒性药物（强推荐，中等质量证据）。

推荐意见 21：在没有 TDM 时应用黏菌素或多黏菌素 B，避免使用比本指南所列剂量更高的剂量（最佳实践推荐）。

推荐意见 22：在两种制剂都能获得的国家，推荐使用多黏菌素 B，因其相关性急性肾损伤发生率较低（弱推荐，低质量证据）。

推荐意见 23：直至获得更多的证据，不推荐常规应用抗氧化剂来减少多黏菌素相关性肾毒性（弱推荐，非常低质量证据）。

⑮ 如果患者在应用黏菌素或多黏菌素 B 期间出现急性肾损伤，该怎么减量？

推荐意见 24：如果患者在应用黏菌素期间出现急性肾损伤，应将日剂量减至表 2 相应的肾功能调节剂量，以达到血浆黏菌素浓度  $C_{ss, avg}$  为 2 mg/L。

推荐意见 25：在依据肾功能调整剂量之外，不再对黏菌素进行减量。特别是该急性肾损伤患者面临威胁生命的感染或深部感染，或当感染病原菌的黏菌素 MIC > 1 mg/L（强推荐，低质量证据）。如果感染病原菌的黏菌素 MIC 和/或感染的性质决定达到一个较低的目标血浆浓度是足够的，则可以考虑减少剂量到不同的  $C_{ss, avg}$  靶值（最佳实践推荐）。

推荐意见 26：在感染诊断不明确或有其他肾毒性小的替代药物时，停止对急性肾损伤患者使用多黏菌素（最佳实践推荐）。

## 2.5 多黏菌素联合治疗

⑩治疗耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌（CRE）感染患者时应用多黏菌素B或黏菌素，应该单药还是联合治疗？

推荐意见27：对于CRE引起的侵袭性感染，应用多黏菌素B或黏菌素时，推荐加用对病原菌MIC显示敏感的1个或更多的药物联合治疗（强推荐，非常低质量证据；委员会投票14比1主张联合治疗）。

推荐意见28：如果治疗CRE感染并没有第二个MIC显示敏感的药物，推荐多黏菌素B或黏菌素与1种和/或2种非敏感药物（如碳青霉烯类）联合使用。应当选择非敏感药物中相对于折点来说最低MIC的药物（最佳实践推荐；委员会投票11比4主张联合治疗）。

⑪治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）感染患者时应用多黏菌素B或黏菌素，应该单药还是联合治疗？

推荐意见29：对于CRAB引起的侵袭性感染，应用多黏菌素B或黏菌素时，推荐加用对病原菌MIC显示敏感的1个或更多的药物联合治疗（最佳实践推荐；委员会投票10比5主张联合治疗）。

推荐意见30：如果治疗CRAB感染并没有第二个MIC显示敏感的药物可以获得，推荐单独使用多黏菌素B或黏菌素（弱推荐，中等质量证据；委员会投票8比7主张单药治疗）。

⑫治疗耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌（CRPA）感染患者时应用多黏菌素B或黏菌素，应该单药还是联合治疗？

推荐意见31：对于CRPA引起的侵袭性感染，

应用多黏菌素B或黏菌素时，推荐加用对病原菌MIC显示敏感的1个或更多的药物来联合治疗（最佳实践推荐；委员会投票14比1主张联合治疗）。

推荐意见32：如果治疗CRPA感染并没有第二个MIC显示敏感的药物可以获得，推荐多黏菌素B或黏菌素与1种和/或2种非敏感药物（如碳青霉烯类）联合使用。应当选择非敏感药物中MIC相对最低的药物（最佳实践推荐；委员会投票11比4主张联合治疗）。

⑬医疗保健相关性肺炎（HAP）或呼吸机相关性肺炎（VAP）患者应当给予多黏菌素吸入治疗吗？如果是，选择哪种制剂？

推荐意见33：怀疑或确诊广泛耐药（XDR）革兰阴性菌HAP或VAP患者，推荐在多黏菌素静脉治疗时进行附加多黏菌素雾化吸入治疗（弱推荐，低质量证据）。

推荐意见34：进行多黏菌素雾化吸入治疗时，黏菌素或多黏菌素B都是适合的（弱推荐；非常低质量证据）。

## 2.6 多黏菌素的鞘内注射或脑室内注射

⑭脑膜炎或脑室炎需要鞘内注射或脑室内注射多黏菌素吗？

推荐意见35：多重耐药（MDR）或XDR革兰阴性菌引起的脑室炎或脑膜炎患者，静脉应用多黏菌素的同时，推荐每天脑室内注射或鞘内注射12.5万IU CMS（约4.1 mg CBA）或5 mg（5万IU）多黏菌素B。

推荐意见36：由于应用多黏菌素B经验较少，更推荐CMS用于脑室内注射或鞘内注射。

收稿日期：2019-03-19 修回日期：2019-03-24