



一附院药讯

The First Affiliated Hospital Drug Bulletin

2022年10月

出版：西安交通大学第一附属医院药学部临床药理学室

电话：029-85323537

版权所有

第13卷第5期

网址：<http://pharmacy.xjtu.edu.cn>

翻印必究

药师之窗

中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识（节选）

多黏菌素类抗菌药物问世于20世纪50年代末，后来因同样有效但更安全的新药不断问世而逐渐淡出临床。到了20世纪80年代，随着多重耐药革兰阴性菌的增多，此类药物重新受到重视而重返临床。但由于其上市时间早，至今仍有许多问题给临床造成困惑。因此，本期药讯节选了共识中关于用药剂量及TDM相关问题，希望为临床医生合理应用多黏菌素类药物提供切实可行的参考。

一、多黏菌素类药物为什么会重新回归临床？

多黏菌素类抗菌药物主要包括硫酸多黏菌素B（polymyxin B sulfate）、多黏菌素E甲磺酸钠（polymyxin E methanesulfonate sodium）和硫酸多黏菌素E（polymyxin E sulfate）。近年来随着碳青霉烯类耐药革兰阴性菌（carbapenem-resistant organisms, CRO）主要是碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌（carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE）、鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, CRAB）和铜绿假单胞菌（carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa, CRPA）感染的出现及流行，使临床医生经常陷入无抗菌药物可用的困境。面对如此严峻的耐药现状以及有限的治疗药物选择，对几乎所有CRO均有疗效的多黏菌素类药物重新回归临床并用于一线治疗。

二、为什么要撰写中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识？

多黏菌素类药物主要用于CRO引起的血流感染、尿路感染、下呼吸道感染、中枢神经系统感染及皮肤软组织感染等。虽然多黏菌素类药物应用于临床已有60余年，但由于早期研发中对其药效学、药代动力学等相关研究并不充分，并且缺乏高质量的临床随机对

照研究（randomized controlled trial, RCT），因此如何准确合理地使用多黏菌素类药物一直困扰着一线临床医生。为优化多黏菌素类药物在临床合理应用，规范其联合治疗方案，尽可能降低不良反应，减缓耐药性的发生，在参阅国内外对多黏菌素类药物的临床应用进展及相关指南共识基础上，由我国感染领域多学科著名专家发起，特制定本共识。

三、如何正确理解多黏菌素类药物的剂量单位及其换算？

多黏菌素E甲磺酸钠（CMS）的剂量单位主要有两种表示方法：第一种是国际单位（U），多见于欧洲、印度等国家和地区；第二种是多黏菌素E基质（colistin base activity, CBA），多见于美洲、南非、澳大利亚等国家和地区；有的国家采用一种剂量单位，有的国家如澳大利亚同时采用两种剂量单位。根据各国药典，已经上市的注射用多黏菌素类药物剂量单位的换算见表1。其中多黏菌素E甲磺酸钠需应用CBA的mg数表示（注意：这是一个活性单位，不是一个质量单位）。通常的换算方法为：硫酸多黏菌素B，1 mg=1万U；多黏菌素E甲磺酸钠，100万U≈80 mg质量的CMS≈33 mg CBA；硫酸多黏菌素E，1 mg≈2.27万U。

【推荐意见】 多黏菌素类药物包括：注射用硫酸多黏菌素B、注射用多黏菌素E甲磺酸钠（注射用黏菌素甲磺酸钠）和注射用硫酸多黏菌素E（注射用硫酸黏菌素）。通常的剂量换算方法：硫酸多黏菌素B，1 mg=1万U；多黏菌素E甲磺酸钠，100万U≈80 mg CMS≈33 mg CBA；硫酸多黏菌素E，1 mg≈2.27万U。硫酸多黏菌素B、多黏菌素E甲磺酸钠和硫酸多黏菌素E三者剂量，均应按各自药品说明书或者本指南推

荐意见应用。

注意：(1) 多黏菌素E甲磺酸钠是甲磺酸化的化学产物，含有超过30种不同甲磺酸化衍生物；(2) 多黏菌素E甲磺酸钠和硫酸多黏菌素E的剂量不能互

换。国外临床文献中(特别是2006年以前)所提colistin实际是指多黏菌素E甲磺酸钠(CMS)，而不是硫酸黏菌素(硫酸多黏菌素E)；所用单位如采用mg CBA/kg，并不是质量单位mg/kg，不能混淆。

表1 各国已上市注射用多黏菌素类药物剂量单位换算表

商品名	中文名	生产厂家	规格	含量换算	剂量及换算
Polymyxin B for injection (美国药典)	注射用硫酸多黏菌素 B	Bedford Laboratories; USA	50 万 U	1mg=1 万 U	1.5 万~2.5 万 U·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，分 2 次
雅乐	注射用硫酸多黏菌素 B	上海上药第一生化药业有限公司	50 万 U	1mg=1 万 U	50 万~100 万 U/d，分 2 次
Coly-Mycin M Parenteral	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	Par Pharmaceutical; USA	150mg CBA	说明书无换算	2.5~5.0mg CBA·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，分 2~4 次
Colomycin	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	Forest Laboratories; UK	100 万 U; 200 万 U	说明书无换算	900 万 U/d，分 2~3 次；重症患者给予 900 万 U 负荷剂量，但最高日剂量不超过 1200 万 U
オールドレブ点 滴静注用	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	グラクソ・スミスクライン株式会社	150mg CBA	150mg CBA≈450 万 U	1.25~2.5mg CBA·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹ ，2 次/天
锋卫灵	注射用硫酸黏菌素	上海上药新亚药业有限公司	50 万 U	1mg≈2.27 万 U	100 万~150 万 U/d，分 2~3 次

四、如何把握多黏菌素类药物的用法与推荐剂量？

1. 注射用硫酸多黏菌素B：说明书推荐静脉滴注时每50万U需溶于300~500 ml 5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射剂中使用。肾功能正常的成年人和儿童1.5万~2.5万U·kg⁻¹·d⁻¹，分2次给药（1次/12 h）；总剂量不超过2.5万U·kg⁻¹·d⁻¹。肾功能正常的婴儿最大剂量可达4万U·kg⁻¹·d⁻¹。2016年美国感染性疾病协会（Infectious Diseases Society of America, IDSA）和美国胸科协会（American Thoracic Society, ATS）制定的2016年HAP/VAP（呼吸机相关性肺炎，Ventilator associated pneumonia）管理临床实践指南（美国2016版HAP/VAP指南）推荐静脉剂量：肾功能正常患者2.5~3 mg·kg⁻¹·d⁻¹（1 mg=1万U），分2次静脉滴注。2019年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐静脉剂量：肾功能正常患者负荷剂量为 2.0~2.5 mg/kg（相当于 2.0万~2.5万U/kg），静脉滴注1 h以上；维持剂量为每12小时1.25~1.5 mg/kg（相当于 1.25万~1.50万U/kg），脉滴注1 h以上。每日总剂量分为1次/12 h给药的药代动力学优于1次/8 h给药。

美国2016版HAP/VAP指南和2019年多黏菌素优化使用国际共识指南中推荐的硫酸多黏菌素B剂量均高于药品说明书所推荐的剂量，且2019年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐使用多黏菌素B治疗时建议给予负荷剂量。这是基于多黏菌素类药物在危重症患者的药代动力学研究结果：当多黏菌素B对病原菌的MIC=2 mg/L时，静脉给予硫酸多黏菌素B 1.5

mg·kg⁻¹·12 h⁻¹（3 mg·kg⁻¹·d⁻¹），用药第4天时仅50%患者fAUC/MIC达到20。因此，说明书中剂量上限2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹仅适用于对多黏菌素B MIC<1 mg/L的病原菌导致的感染。当多黏菌素B对病原菌的MIC位于1~2 mg/L时，推荐3 mg·kg⁻¹·d⁻¹的大剂量和负荷剂量。当多黏菌素B对病原菌的MIC=4 mg/L时，即便按照3 mg·kg⁻¹·d⁻¹给药，也只有小部分患者的fAUC/MIC能达到20，且缺乏临床用药安全数据。因此，对于MIC超过4 mg/L的病原菌感染推荐联合治疗。2019年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐，当应用硫酸多黏菌素B治疗时建议给予负荷剂量以及较大维持剂量，尤其是治疗合并脓毒症或脓毒症休克的危重患者；虽然有回顾性研究结果显示硫酸多黏菌素B单次剂量超过200 mg与较低的住院病死率显著相关，但不建议硫酸多黏菌素B单次剂量超过200 mg，因为会显著增加胸痛、头晕、感觉异常、呼吸困难和低氧血症的发生率。

需要注意的是：注射用硫酸多黏菌素B溶于溶剂后需冷藏保存，建议最长保存时间不超过3 d。

2. 注射用硫酸多黏菌素E：肾功能正常患者每50万U加入5%葡萄糖注射液250~500 ml溶解后缓慢静脉滴注。成人推荐剂量为100万~150万U/d，分2~3次静脉滴注，每日最大剂量不超过150万U。注射用硫酸多黏菌素E溶于溶剂后需冷藏保存，建议最长保存时间不超过7 d。

3. 注射用多黏菌素E甲磺酸钠：推荐处方时应详细写明多黏菌素E甲磺酸钠的剂量为国际通用的单位（U）或CBA mg数。对应剂量换算为100万U相当于

33 mg的CBA。说明书推荐静脉滴注剂量：肾功能正常患者为2.5~5.0 mg CBA·kg⁻¹·d⁻¹，分2~4次静脉滴注；每日监测肾功能，根据肌酐清除率调整剂量。多黏菌素E甲磺酸钠可溶解于生理盐水、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖盐水、乳酸钠林格液以及低渗盐水中使用。注射用多黏菌素E甲磺酸钠应现配现用，以避免在体外转化。

2019年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐开始静脉使用多黏菌素E甲磺酸钠时，在0.5~1 h内输注负荷剂量300 mg CBA（约900万U），并在12~24 h后给予第1次维持剂量。肾功能正常的患者，每日维持剂量为300~360 mg CBA（900万~1090万U），分成两次静脉滴注（1次/12 h），每次 0.5~1 h内静脉滴注完毕，并每日监测肾功能，根据肌酐清除率调整剂量。

多黏菌素E甲磺酸钠说明书推荐了对于重症患者可以静脉给予负荷剂量，美国2016年版HAP/VAP指南，以及2019年多黏菌素优化使用国际共识指南均推荐静脉使用时给予负荷剂量。这也是基于多黏菌素E甲磺酸钠在危重症患者的药代动力学研究结果：治疗危重患者时如不给予负荷剂量，其有效成分多黏菌素E的血浆浓度需数小时，甚至数天才能逐渐上升至稳态坪浓度（C_{ss}, avg）。尽管目前尚未知多黏菌素E甲磺酸钠负荷剂量对肾功能的影响，但基于药代动力学原理，仍推荐给予负荷剂量。

五、重症患者如何调整多黏菌素类药物的剂量？

有研究报告重症感染患者使用高剂量多黏菌素E甲磺酸钠治疗MDR革兰阴性菌感染的临床有效率未见明显提高，肾毒性都有显著增加。使用高剂量多黏菌素E甲磺酸钠时，其剂量与临床有效率之间是否正相关，临床存在争议，但多黏菌素E甲磺酸钠的剂量与肾毒性明显相关。2012年Lidia等所发表的研究结果表明，对于由广泛耐药（extensively drug resistant, XDR）革兰阴性菌感染所致的休克患者，采用多黏菌素E甲磺酸钠负荷量900万U和维持剂量450万U，1次/12 h，临床治愈率达82.1%，肾损伤发生率为17.8%。另一项使用多黏菌素E甲磺酸钠治疗VAP的研究中，采用了高剂量（2.5 mg CBA/kg，1次/6 h）、正常剂量（2.5 mg CBA/kg，1次/12 h）和低剂量（依据肌酐清除率调节），结果发现高剂量组在病原清除和病死率改善方面并没有优势，但肾损伤发生率最高达40%，正常剂量组和低剂量组的肾损伤发生率为35%和20%。

六、肾功能障碍和血液净化患者如何调整多黏菌素类药物的种类及剂量？

1. 注射用硫酸多黏菌素B：主要经过非肾脏途径代谢，基于PK/PD的考虑，肾功能障碍患者和连续肾

脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）患者均不建议调整每日剂量。

2. 注射用多黏菌素E甲磺酸钠：主要经过肾脏代谢，当肌酐清除率下降时需要调整剂量。肾功能障碍患者建议按照肌酐清除率调整多黏菌素E甲磺酸钠每日剂量（表2）。

表 2 按照肌酐清除率调整多黏菌素 E 甲磺酸钠每日剂量

肌酐清除率 (ml/min)	剂量 (CBA, mg/d)	剂量 (100 万 U/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	270	8.35
70~80	300	9.00
80~90	340	10.30
≥90	360	10.90

注：CBA colistin base activity，黏菌素基质

多黏菌素E甲磺酸钠分布容积小，蛋白结合率低，在血液净化时可以通过弥散、对流等方式被清除（表3）。

表 3 血液净化患者硫酸多黏菌素 B 和多黏菌素 E 甲磺酸钠的剂量调整

药物及血液净化方式	剂量
硫酸多黏菌素 B	无需调整
多黏菌素 E 甲磺酸钠	多黏菌素 E 的目标血浓度 C _{ss} , avg: 2 mg/L
维持性血液透析 ^a	
非透析日	130 mg CBA/d (395 万 U/d) 130 mg CBA/d (395 万 U/d)，透后给药
透析日	若血液透析时间长，应于血液透析 3 或 4h 后补充给药一次，剂量为 40 mg CBA/d (120 万 U/d) 或 50 mg CBA/d (160 万 U/d)
持续缓慢低效血液透析 (SLED)	130 mg CBA/d (395 万 U/d) 在此基线基础上，每进行 1 小时 SLED，剂量增加 10%/h
CRRT ^b	220 mg CBA/d (650 万 U)，1 次/12h

注：a 维持性血液透析：血液透析滤过（HDF），透析液流速 500ml/min，血流速 300ml/min，膜面积 1.8m²；CRRT：连续性静脉-静脉血液透析滤过（CVVHDF）模式，平均血流速 160ml/min，置换液流速 42ml/min，膜面积 0.9m²

七、急性肝功能障碍患者如何调整多黏菌素类药物的种类及剂量？

应用硫酸多黏菌素B和硫酸多黏菌素E后出现急性肝功能障碍的发生率低，仅见个案报道，一般认为急性肝功能障碍时无需调整剂量，但仍需密切监测。

八、多黏菌素类药物是否需要TDM?

多黏菌素类药物推荐进行TDM。首先,这类药物的治疗窗窄,如多黏菌素E有效治疗稳态血药浓度为2 mg/L,发生肾毒性的危险因素为血药谷浓度>2.3 mg/L,治疗窗与肾毒性浓度几乎重叠;其次,体外实验发现多黏菌素类药物易诱导耐药,治疗早期的药物剂量将是临床治疗成功的重要影响因素;最后,由于患者个体化因素影响(年龄、体重、基础疾病、肾功能等),直接通过临床观察进行临床药物剂量优化有局限性。因此,为更好优化使用多黏菌素类药物,提高临床疗效,降低不良反应,推荐进行TDM。

TDM推荐的目标治疗药物浓度范围:多黏菌素类药物对病原菌的MIC $\leq$ 2 mg/L时,多黏菌素E为C_{ss}, avg达到2 mg/L,多黏菌素B为C_{ss}, avg达到2~4 mg/L。多黏菌素E甲磺酸钠以及硫酸多黏菌素E的TDM均监测多黏菌素E的浓度。

九、多黏菌素类药物如何进行TDM?

血样采集通常于用药后第4剂或第5剂给药前即刻采集稳态谷浓度以及给药输注结束即刻采集峰浓度。血样采集时需准确记录用药时间、用药间隔以及采血时间,这些信息对于剂量调整的计算非常重要。采血时需要根据检测单位的要求,采用要求的相应抗凝剂或促凝剂的采血管进行。多黏菌素B在全血以及血浆中较为稳定,可低温(2~8℃)运送至检测单位。多黏菌素E甲磺酸钠不稳定,在室温条件下可以转化为多黏菌素E,易导致测定多黏菌素E的浓度偏高,影响用药剂量调整。因此多黏菌素E甲磺酸钠血样采集后需立即放置于冰浴中并尽快(如30 min内)在低温(2~8℃)条件下离心分离血浆,并于干冰中(低温,约-80℃)运送至检测单位。

多黏菌素类药物治疗窗窄,与产生肾毒性浓度几乎重叠,应用时推荐进行TDM。目标治疗药物浓度:多黏菌素类药物对敏感菌MIC $\leq$ 2 mg/L时,多黏菌素E为C_{ss}, avg达到2 mg/L(稳态AUC_{ss}, 24h达到50 mg·h⁻¹·L⁻¹),多黏菌素B为C_{ss}, avg达到2~4 mg/L(稳态AUC_{ss}, 24h达到50~100 mg·h⁻¹·L⁻¹)。多黏菌素E甲磺酸钠以及硫酸多黏菌素E的TDM均监测多黏菌素E的浓度。

十、多黏菌素类药物单药与联合治疗的指征是什么?

对于CRAB、CRPA、CRE等感染的治疗,多黏菌素存在明显的异质性耐药,对鲍曼不动杆菌的防突变浓度(mutant prevention concentration, MPC)高,且临床研究显示单用的治疗失败率较高,因此不推荐单独应用,通常采用两药或三药联合应用,但临床资料尚不充分,尚需更多、更可靠的临床资料。

十一、CRE感染时多黏菌素类药物如何应用?

对于CRE所致的感染、尤其是重症血流感染应用多黏菌素类药物时,联合治疗较单药治疗疗效更优。建议联合另一种或更多种对CRE敏感的药物;如无真正敏感的药物,可在非敏感的药物中选择相对折点MIC最低的药物联合治疗。

对于MDR肺炎克雷伯菌所致HAP/VAP患者,多黏菌素E甲磺酸钠联合MIC不很高($\leq$ 32 mg/L)的美罗培南能明显降低病死率,且未见肝肾或神经毒性明显增加。对于多种原发灶的重症CRKP血流感染者,多黏菌素E甲磺酸钠单药治疗病死率为52.8%,以多黏菌素E甲磺酸钠为基础的两药或三药联合方案病死率为22.1%,表现出明显的优势。

十二、CRAB感染时多黏菌素类药物如何应用?

对于CRAB所致的感染,应用多黏菌素类药物治疗时,建议联合另一种或更多敏感药物、或非敏感药物中相对折点MIC最低的药物联合治疗,较多黏菌素单药疗效更优,主要在病原体清除方面效果更优。

针对CRAB所致的HAP/VAP及血流感染,多黏菌素E甲磺酸钠联合利福平,或联合磷霉素,或联合舒巴坦等联合方案均有效果,主要在病原体清除方面较多黏菌素E甲磺酸钠单药治疗优势显著,但在感染相关病死率、住院天数以及肝肾功能损害等不良反应方面无明显差别;对于腹腔感染,多黏菌素E甲磺酸钠联合磷霉素显现出类似优势;对于尿路感染及皮肤软组织感染,多黏菌素E甲磺酸钠联合磷霉素同样显现出类似优势。

十三、CRPA感染时多黏菌素类药物如何应用?

对于CRPA所致的感染应用多黏菌素类药物时,联合治疗较单药治疗疗效更优。建议联合另一种或更多种对CRPA敏感的药物;如无敏感的药物,在非敏感的药物中选择相对折点MIC最低的药物联合治疗。

针对CRPA所致肺部感染中,吸入多黏菌素E甲磺酸钠联合其他药物静脉抗感染治疗,在微生物结局上可能优于单独静脉用药,但在临床结局方面差别不大。推荐的联合静脉用药方案多样,尚需更多、更具同质性的相关研究以进一步证实。

对于CRAB、CRPA、CRE等导致的严重感染,不建议单独应用多黏菌素类药物,推荐以多黏菌素类药物为基础的两药或三药联合应用,联合治疗方案:

(1)联合另一种或更多种对CRO敏感的药物;(2)如无敏感的药物,在非敏感的药物中选择相对折点MIC最低的药物联合治疗。

摘自 刘又宁,俞云松,瞿介明,等.中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J].中华结合和呼吸杂志,2021,44(4):292-310.