

## · 评价与分析 ·

# 基于德尔菲法构建基层医院碳青霉烯类抗菌药物合理使用评价指标

章媛<sup>1</sup> 林立华<sup>2</sup> 贾亮<sup>3</sup> 钟伟青<sup>2</sup> 楼少云<sup>4</sup> 陈忠坚<sup>5</sup> 胡燕平<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 杭州市萧山区第三人民医院药剂科, 杭州 311251; <sup>2</sup> 杭州市萧山区第三人民医院产科, 杭州 311251; <sup>3</sup> 杭州市萧山区第三人民医院神经内科, 杭州 311251; <sup>4</sup> 杭州市萧山区第三人民医院门诊办公室, 杭州 311251; <sup>5</sup> 浙江省肿瘤医院实验研究中心, 杭州 310022

通信作者: 胡燕平, Email: 1606458733@qq.com

**【摘要】目的** 基于德尔菲法构建基层医院碳青霉烯类抗菌药物合理使用评价指标, 旨在为基层医院碳青霉烯类药物的合理使用提供参考。**方法** 以《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》为骨架, 结合文献报道和基层医院特点, 制定基层医院碳青霉烯类抗菌药物合理使用评价指标专家函询问卷, 采用德尔菲法于 2021 年 2—11 月通过电子邮件的方式对 15 名行业内专家进行 2 轮问卷函询, 根据专家意见对指标进行调整, 并计算专家权威系数和协调系数。**结果** 经过 2 轮专家函询, 构建了包含 4 个一级指标(适应证、品种选择、溶媒及配伍、超说明书用药), 30 个二级指标的评价体系。2 轮函询的专家积极系数均为 100.00%(15/15), 专家平均权威系数为 0.85。第 2 轮函询后, 指标重要性及可操作性的专家协调系数分别为 0.217 和 0.269, 协调性检验均  $P < 0.001$ 。**结论** 构建的基层医院碳青霉烯类药物合理使用评价指标具有较强的操作性及一定可信度, 可用于指导和规范基层医院碳青霉烯类药物的合理使用。

**【关键词】** 德尔菲技术; 碳青霉烯类; 基层医院; 合理用药; 评价指标

**基金项目:** 浙江省自然科学基金(LY23H010002); 浙江省医药卫生科技计划(2023XY130); 杭州市医药卫生科技项目(OO20191053); 浙江省康恩贝医院管理软科学研究项目(2022ZHA-KEB318)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20231206-00108

## Construction of evaluation indicators for rational application of carbapenem antibiotics in primary hospitals based on Delphi method

Zhang Yuan<sup>1</sup>, Lin Lihua<sup>2</sup>, Jia Liang<sup>3</sup>, Zhong Weiqing<sup>2</sup>, Lou Shaoyun<sup>4</sup>, Chen Zhongjian<sup>5</sup>, Hu Yanping<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, the Third People's Hospital of Xiaoshan, Hangzhou 311251, China; <sup>2</sup>Obstetrical Department, the Third People's Hospital of Xiaoshan, Hangzhou 311251, China; <sup>3</sup>Internal Medicine-Neurology, the Third People's Hospital of Xiaoshan, Hangzhou 311251, China; <sup>4</sup>Outpatient Office, the Third People's Hospital of Xiaoshan, Hangzhou 311251, China; <sup>5</sup>Experimental Research Center, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Hu Yanping, Email: 1606458733@qq.com

**【Abstract】Objective** To construct evaluation indicators for the rational use of carbapenem antibiotics in primary hospitals based on the Delphi method. **Methods** Based on the "Guidelines for clinical application evaluation of carbapenem antibiotics", combined with literature reports and characteristics of primary hospitals, an expert consultation questionnaire on evaluation indicators for the rational use of carbapenem antibiotics in primary hospitals was developed. By the Delphi method, a total of 15 experts were selected to conduct two rounds of questionnaire consultations through Email from February to November 2021. According to the expert suggestions, the items were modified, and the authority coefficient and coordination coefficients of experts were calculated. **Results** After two rounds of expert consultations, an evaluation system consisting of 4 primary indicators (indications, variety selection, solvents and compatibility, off-label drug use) and 30 secondary indicators was constructed. The positive coefficients of experts in two rounds of consultations were 100.00%(15/15), with an average authority coefficient of 0.85. After the second round of consultation, the expert coordination coefficients for the importance and feasibility of the indicators

were 0.217 and 0.269, respectively, with a coordination test both  $P < 0.001$ . **Conclusions** The evaluation indicators for rational application of carbapenem antibiotics in primary hospitals have strong operability and a certain level of reliability. They can be used to guide and standardize the rational application of carbapenem antibiotics in primary hospitals.

**【Key words】** Delphi technique; Carbapenems; Primary hospitals; Rational application; Evaluation indexes

**Fund program:** Zhejiang Natural Science Foundation (LY23H010002); Zhejiang Medical Science and Technology Project (2023XY130); Hangzhou Medical Science and Technology Project (0020191053); Zhejiang Kang'ebei Hospital Management Soft Science Research Project (2022ZHA-KEB318)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20231206-00108

作为特殊使用级抗菌药物,碳青霉烯类在基层医院被作为耐药革兰阴性菌治疗的最后一道防线<sup>[1]</sup>。2018 年国家卫健委发布的《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》(以下简称《评价细则》)<sup>[2]</sup>,为我国碳青霉烯类药物的合理使用指明了方向。但目前基层医院碳青霉烯类药物的使用仍存在不合理现象,如启用门槛较低、品种选择不适宜等<sup>[3]</sup>,对于《评价细则》中未提及的如哺乳期患者碳青霉烯类药物选择、延时输注的方法,以及血透患者的剂量调整等,在临床使用过程中仍缺乏指导。近年来,陆续有基层医院报道检出碳青霉烯类耐药细菌,且耐药率呈上升趋势<sup>[4-5]</sup>,因此有效的基层医院碳青霉烯类药物合理用药管控势在必行。本研究以《评价细则》为骨架,基于德尔菲法构建一套操作性强、适合基层医院的碳青霉烯类药物合理使用评价指标,用于指导和规范基层医院中碳青霉烯类药物的合理使用。

## 资料与方法

### 一、资料来源

以“碳青霉烯类抗菌药物的适应证、品种选择、溶媒及配伍、超说明书用药”等为中文检索词,“carbapenem antibiotics, indications, variety selection, solvent, compatibility, off-label drug use”等为英文检索词,在中国知网、万方数据、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane、医脉通及国家、省部级、地方的行业相关的官方网站进行检索,检索策略采用主题词结合自由词检索。对检索获得的文献进行分析,筛选碳青霉烯类药物合理使用的相关指标,同时结合基层医院特色,以《评价细则》为骨

架,初步形成基层医院碳青霉烯类药物合理使用评价指标。

### 二、研究方法

#### 1. 德尔菲专家遴选标准

①本科及以上学历;②副高及以上职称;③具有 10 年及以上相关工作经历;④自愿并知情同意参与本研究。最终从浙江、江苏、湖南、广西和广东等地遴选相关专家共 15 人。

#### 2. 设计德尔菲专家函询问卷

问卷内容:①致专家信:介绍研究目的和问卷填写要求;②专家基本信息:包括年龄、性别、学历和工作年限等以及对指标的判断依据和对函询内容的熟悉程度;③碳青霉烯类药物合理使用评价指标,包括 4 个一级指标,分别为适应证、品种选择、溶媒及配伍、超说明书用药,每个一级指标下设若干个二级指标,对每个二级指标需进行重要性及可操作性评价,并设修改意见栏,供专家补充或修改指标。

#### 3. 评分及筛选标准

对指标的重要性及可操作性评估采用 Likert 5 级评分法<sup>[6]</sup>分为非常重要/最具操作性、重要/具操作性、一般/操作性一般、不重要/不易操作、非常不重要/最不易操作,分别赋值 5、4、3、2、1。德尔菲专家函询过程中指标筛选的标准为:同时满足重要性和可操作性的均数 $\geq 3.5$ 且变异系数(CV) $< 30\%$ 的指标,予以保留<sup>[6]</sup>。

#### 4. 专家函询

2021 年 2—11 月通过电子邮件的方式完成两轮专家函询。首轮函询结束后,课题组根据指标筛

选标准和专家建议,对指标进行修改,并形成第二轮专家函询问卷。第二轮问卷全部回收后,再次对问卷进行汇总和统计分析,专家意见趋于一致,结束函询。

### 5. 质量控制

为保证研究质量与价值:①指标初筛由课题组中 2 名成员以互盲的形式进行,结果进行交叉核对,当意见不一致时,则由组内讨论决定;②采用牛津循证医学中心<sup>[7]</sup>(Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM)证据分级及推荐意见强度的标准对二级指标进行评价,对于 OCEBM 标准中未提及的情况,如政府及相关机构报告,则按 2006 年中国循证医学中心的证据分级标准<sup>[8]</sup>进行评价;③问卷发出后,邀请专家并定期催复,提高问卷填写质量;④德尔菲函询中专家提出修改意见的指标,在充分查阅文献的基础上,经课题组讨论决定是否修改。

### 三、统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计数资料以人数表示,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。专家的积极系数采用问卷回收率表示;专家权威系数为专家学术水平、对函询内容熟悉程度及判断依据的赋值的算术平均值,权威系数 $\geq 0.70$ 视为权威程度较高<sup>[9]</sup>;专家协调程度用 CV 和肯德尔和谐系数(Kendall's W 检验)表示,一般认为 CV $< 30\%$ 是可接受的范围<sup>[9]</sup>,且 CV 越小,协调程度越高,Kendall's W 检验反映专家对所有指标意见的协调程度,协调性检验  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、专家基本情况

应邀专家 15 名,其中男 6 名,女 9 名;职称:正高 4 名,副高 11 名;学历:硕士 8 名,本科 7 名;工作领域:临床药学 8 名,临床医学 3 名,微生物学 2 名,院感管理 2 名;医院级别:二甲基层医院 4 名,三乙县域医院 2 名,三甲医院 9 名;专家年龄( $42.73\pm 5.22$ )岁,工作年限为( $19.27\pm 6.93$ )年。

### 二、问卷回收情况

两轮函询的专家积极系数均为 100.00%(15/15),

两轮函询提出意见的专家人数分别为 8 名和 4 名。所遴选专家的平均权威系数为 0.85,具有较高的权威性。经两轮函询后,所有指标的重要性及可操作性 CV 在 0~24.21%,说明专家对于各指标的意见趋于一致,具体结果见表 1。第 2 轮函询指标重要性及可操作性的协调系数分别为 0.217 和 0.269,协调性检验均  $P < 0.001$ 。

### 三、确立基层医院碳青霉烯类抗菌药物合理使用评价指标

基层医院碳青霉烯类药物合理使用评价指标见表 1<sup>[2,9-45]</sup>。该指标体系包括 4 个一级指标和 30 个二级指标,一级指标分别为适应证、品种选择、溶媒及配伍和超说明书用药,其中适应证、品种选择、溶媒及配伍 3 个一级指标项下的二级指标的证据分级及推荐级别均较高。

## 讨 论

与大型三甲医院相比,我国基层医院具有数量多和分布广的特征,因此基层医院碳青霉烯类抗菌药物的不合理应用,会引起较大范围耐药菌的产生,此外对于转诊至上级医院治疗的患者,还会增加抗感染治疗的难度。本研究构建的基层医院碳青霉烯类抗菌药物合理使用评价指标体系,从适应证、品种选择、溶媒及配伍和超说明书用药 4 个方面指导和规范基层医院的碳青霉烯类药物的合理使用,具有重要的现实意义。

### 一、适应证

本研究中适应证的二级指标的来源主要依据政府部门文件、指导原则以及指南<sup>[2,9-10,14]</sup>等,证据分级及推荐级别均较高。第一个二级指标将适应证的目标菌群定义为多重耐药但对碳青霉烯类药物敏感的需氧革兰阴性菌,可操作性强,可以正确指导基层医院医生根据药敏实验选用碳青霉烯类药物,避免出现启用门槛较低的现象。血流感染、下呼吸道感染等感染类型的确定是基于碳青霉烯类药物药代动力学特征<sup>[16,18-20]</sup>,在德尔菲函询中有专家提出单纯性尿路感染没有必要使用碳青霉烯类药物,课题组通过查阅资料<sup>[2,9]</sup>最终修改为“复杂性尿路感染”。而

表 1 基层医院碳青霉烯类抗菌药物合理使用评价指标

| 一级指标   | 二级指标   | 证据分级及推荐级别 | 重要性            |           | 可操作性           |       |
|--|--|-----------|----------------|-----------|----------------|-------|
|  |  |           | $\bar{x}\pm s$ | CV(%)     | $\bar{x}\pm s$ | CV(%) |
| 适应证  | 多重耐药但对碳青霉烯类药物敏感的需氧革兰阴性菌所致严重感染, 包括血流感染、下呼吸道感染、肾盂肾炎和复杂性尿路感染、中枢神经系统感染、腹腔感染、盆腔感染等 <sup>[2,9]</sup>   | I b, A    | 4.93±0.26      | 5.23      | 4.80±0.41      | 8.63  |
|  | 高度怀疑脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染重症患者的经验性治疗 <sup>[2,10]</sup>  | I b, A    | 4.53±0.64      | 14.12     | 4.40±0.63      | 14.37 |
|  | 粒细胞缺乏症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 <sup>[2,9]</sup>  | I b, A    | 4.53±0.83      | 18.39     | 4.33±0.90      | 20.76 |
|  | CRE 感染:适用于 MIC≤8 μg/mL 的 CRE 感染(如与多黏菌素联用时则 CRE 的 MIC 可为 16~32 μg/mL),使用时应加大剂量、延长输注时间并联合其他抗菌药物 <sup>[2,11]</sup>                        | I b, A    | 4.67±0.62      | 13.23     | 4.13±0.83      | 20.17 |
|  | 敏感度下降的鲍曼不动杆菌(MIC 4~16μg/mL)感染:使用碳青霉烯类抗菌药物时应加大剂量、延长输注时间并联合其他抗菌药物 <sup>[12-13]</sup>   | IV, C     | 4.27±0.70      | 16.49     | 4.07±0.88      | 21.73 |
|  | 碳青霉烯类抗菌药物不应用于多重耐药定植菌或携带状态,预防感染(除厄他培南可用于直结肠择期手术外),对碳青霉烯类过敏患者以及对同类药物天然耐药的菌种引起的感染 <sup>[2,9,14]</sup>                                     | I b, A    | 4.93±0.26      | 5.23      | 4.47±0.64      | 14.33 |
| 品种选择   | 中枢神经系统感染应选用美罗培南或帕尼培南,如考虑耐药革兰阴性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 <sup>[2,15]</sup>  | I b, A    | 4.80±0.56      | 11.68     | 4.60±0.63      | 13.75 |
|  | CRE 感染及重症感染应选用推荐剂量较大的亚胺培南或美罗培南,其中 CRE 感染还应联用其他抗菌药物 <sup>[2]</sup>  | I b, A    | 4.60±0.63      | 13.75     | 4.27±0.59      | 13.91 |
|  | 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 <sup>[2,14]</sup>   | I b, A    | 4.93±0.26      | 5.23      | 4.80±0.56      | 11.68 |
|  | 妊娠患者不推荐选用亚胺培南、帕尼培南和比阿培南;厄他培南、美罗培南的 FDA 妊娠分级为 B 级,有明确指征时应权衡利弊、慎重使用 <sup>[2,16]</sup>  | I b, A    | 4.53±0.74      | 16.39     | 4.53±0.64      | 14.12 |
|  | 儿童不推荐选用比阿培南 <sup>[2,16]</sup>  | I b, A    | 4.60±0.74      | 16.02     | 4.67±0.62      | 13.23 |
|  | 哺乳期用药分级:美罗培南 L3,亚胺培南 L3,厄他培南 L2;哺乳期妇女有明确指征时应权衡利弊,根据分级优先选择相对较安全的厄他培南,但用药期间应停止哺乳 <sup>[17]</sup>   | I b, A    | 4.33±0.90      | 20.76     | 4.33±0.82      | 18.84 |
| 溶媒及配伍  | 本类药物注射剂均应单瓶输注,不与任何药物配伍 <sup>[16,18-20]</sup>   | I b, A    | 5.00±0         | 0         | 5.00±0         | 0     |
|  | 厄他培南不得使用含葡萄糖的液体作为溶媒 <sup>[20]</sup>  | I b, A    | 4.80±0.41      | 8.63      | 4.80±0.41      | 8.63  |
|  | 本类药物均应避免与丙戊酸联合使用 <sup>[16,18-20]</sup>   | I b, A    | 4.73±0.59      | 12.54     | 4.53±0.64      | 14.12 |
|  | 亚胺培南应避免与更昔洛韦联合使用 <sup>[18]</sup>   | I b, A    | 4.60±0.74      | 16.02     | 4.33±0.72      | 16.70 |
|  | 静脉滴注时(微泵延时输注除外)亚胺培南西司他丁钠应配置成 5 g/L(以亚胺培南计)的澄清输注液后再使用 <sup>[18]</sup>   | I b, A    | 4.53±0.83      | 18.39     | 4.27±0.80      | 18.72 |
|  | 不推荐美罗培南与丙磺舒联用 <sup>[19]</sup>  | I b, A    | 4.40±0.83      | 18.82     | 4.33±0.82      | 18.84 |
| 超说明书用药   | 本类药物不应使用含乳酸钠的液体作为溶媒 <sup>[16,18-20]</sup>  | I b, A    | 4.73±0.46      | 9.67      | 4.60±0.51      | 11.02 |
|  | 美罗培南:血液透析:0.5 g 1 次/d(透析日透后给药),CAPD:0.5 g 1 次/d,CRRT:1 g 每 12 小时 1 次 <sup>[14]</sup>   | I b, A    | 4.53±0.74      | 16.39     | 4.27±0.80      | 18.72 |
|  | 亚胺培南:血液透析:0.125~0.25 g 每 12 小时 1 次(透析日透后给药),CAPD:0.125~0.25 g 每 12 小时 1 次,CRRT:0.5~1 g 每 12 小时 1 次 <sup>[14]</sup>                     | I b, A    | 4.47±0.83      | 18.67     | 4.20±0.86      | 20.52 |
|  | 厄他培南:血液透析:0.5 g 1 次/d(如透析前 6 小时内给药,透后+0.15 g),CAPD:0.5 g 1 次/d,CRRT:0.5~1 g 1 次/d <sup>[14]</sup>                                      | I b, A    | 4.47±0.83      | 18.67     | 4.13±0.83      | 20.17 |
|  | 比阿培南:血液透析:0.3 g 每 24 小时 1 次(透析日透后给药) <sup>[21-22]</sup>  | IV, C     | 4.27±0.80      | 18.72     | 3.93±0.80      | 20.31 |
|  | 比阿培南:CRRT:当致病菌的 MIC≤2 μg/mL 时,0.3 g 每 12 小时 1 次;当 2 μg/mL<致病菌的 MIC≤4 μg/mL 时,0.3 g 每 8 小时 1 次 <sup>[23-25]</sup>                       | IV, C     | 4.07±0.96      | 23.63     | 3.87±0.83      | 21.56 |
|  | 对于致病菌敏感度下降(MIC 4~16 μg/mL)的非脑膜炎重症患者,美罗培南剂量可增加至 2 g 每 8 小时 1 次,应延时输注并联合其他抗菌药物 <sup>[26-27]</sup>  | II a, B   | 4.20±0.86      | 20.52     | 4.20±0.68      | 16.10 |
|  | 重症感染患者使用美罗培南或亚胺培南治疗时,延长输注时间获益更大 <sup>[28-32]</sup>   | I a, A    | 4.47±0.74      | 16.64     | 4.47±0.64      | 14.33 |
|  | 美罗培南延时输注:溶媒仅能用生理盐水 <sup>[19,33-35]</sup> (I b, A),浓度≤40 g/mL <sup>[36]</sup> (V, D),每次输注时间 3~4 h <sup>[14,28-29]</sup> (I a, A)        | 指标中已标注    | 4.33±0.98      | 22.52     | 4.07±0.88      | 21.73 |
|  | 亚胺培南延时输注:溶媒仅能用生理盐水 <sup>[18,37-39]</sup> (I b, A),浓度≤7.69 g/L(以亚胺培南计) <sup>[39]</sup> (V, D),每次输注时间 2~3 h <sup>[27,40]</sup> (II b, B) | 指标中已标注    | 4.27±1.03      | 24.21     | 4.00±0.85      | 21.13 |
| 比阿培南延时输注获益更大,每次输注时间 3 h <sup>[41-43]</sup> (II b, B);溶媒仅能用生理盐水 <sup>[44-45]</sup> (V, D),浓度≤6 g/L <sup>[42-43]</sup> (II b, B) | 指标中已标注   | 4.20±1.01 | 24.15          | 4.00±0.85 | 21.13          |       |
| 延时输注时,应尽量控制药液温度≤25℃,为避免体温对药液温度的影响,应将药液尽量远离患者,或将药液进行冷包装隔热 <sup>[14]</sup>   | I b, A   | 4.33±0.90 | 20.76          | 3.80±0.86 | 22.68          |       |

注:CRE:耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌;CAPD:持续不卧床腹膜透析;CRRT:连续性肾脏替代治疗;MIC:最低抑菌浓度;CV:变异系数



针对脆弱拟杆菌等厌氧菌与需氧菌混合感染重症患者的治疗,有专家提出由于微生物培养难以获得厌氧菌,该指标可以是经验性治疗。研究表明厌氧菌较难培养,临床通常采用经验性治疗<sup>[46-47]</sup>,此外结合政府部门文件<sup>[10]</sup>,最终采纳专家意见,修改为“经验性治疗”。耐碳青霉烯类细菌感染的治疗可选择的抗菌药物很少,适应证中也包含了相应的二级指标,对于低水平、较高水平的耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌及中介至低水平耐药的鲍曼不动杆菌均制定了相应的治疗方式,重点在于碳青霉烯类的高剂量、延时输注及联合用药。在函询中有专家提出应增加碳青霉烯类药物不适用情况的指标,课题组查阅文献,有指南<sup>[29,14]</sup>推荐了碳青霉烯类药物不适用情况:如多重耐药定植菌或携带状态、对本类药物天然耐药的菌种引起的感染等,如在这些情况下使用碳青霉烯类药物,会加速细菌耐药,同时也违背药物经济学理念,因此通过总结分析最终增加该指标。此外,还有专家提出亚胺培南或美罗培南可作为耐多药结核(MDR-TB)治疗药物之一,但国内关于两者治疗 MDR-TB 的证据不足<sup>[48]</sup>,WHO 推荐为三线药物<sup>[49]</sup>,因此未予采纳。

## 二、品种选择

品种选择对于指导碳青霉烯类药物的合理使用也至关重要,本研究主要从特定菌种、特定感染类型、特殊人群等方面入手,推荐合理的品种选择。对于中枢神经系统感染,美罗培南及帕尼培南能较好地透过血脑屏障<sup>[16,19]</sup>,可作为推荐品种。对于 CRE 感染推荐使用美罗培南或者亚胺培南,同时需结合适应证中的治疗方式:高剂量、延时输注及联合用药。因铜绿假单胞菌、不动杆菌属等非发酵菌对厄他培南天然耐药<sup>[20]</sup>,因此不应选用。对于特殊人群、妊娠患者及哺乳期患者主要根据妊娠分级及哺乳期用药分级推荐相对安全的品种,有 2 位专家提出针对这两类特殊人群,有明确指征使用碳青霉烯类药物时,仍应权衡利弊、慎重使用,课题组经讨论后予以采纳。

## 三、溶媒及配伍

本研究中溶媒及配伍的二级指标主要是对每

个碳青霉烯类药物说明书中相关要点的提炼或总结,证据分级及推荐级别均较高。这类二级指标主要关注的是药物的有效性及稳定性,避免使用某些溶媒或是与某些药物配伍而降低碳青霉烯类药物的疗效。每个指标的重要性及可操作性的 CV 均在可接受范围内,且 CV 值均偏低,说明每个二级指标的专家协调程度均较高。

## 四、超说明书用药

本研究中超说明书用药的二级指标主要关注了碳青霉烯类药物在临床使用过程中很可能会遇到的两大问题,透析患者的用法用量及延时输注,实用性强。碳青霉烯类药物主要通过肾脏排泄,肾功能减退患者应调整剂量,说明书中均有调整方案<sup>[16,18-20]</sup>,但对透析患者的用法用量并未提及,而透析患者的给药时机、单次剂量及给药频率对治疗效果及产生的不良反应均有很大的影响,因此本研究制定相应的指标。碳青霉烯类药物为时间依赖性抗菌药物,药代动力学(PK)/药效动力学(PD)评价的关键指标为:抗菌药物浓度超过 MIC 的持续时间( $T>MIC$ ),通过延时输注可提高  $T>MIC$ ,对于耐药菌引发的感染、重症感染的治疗,以及保护细菌对碳青霉烯类药物的敏感性都具有重要作用<sup>[26,28]</sup>。延时输注主要选择了目前该法使用较多的美罗培南、亚胺培南和比阿培南,三者也是基层医院比较常见的碳青霉烯类品种。因延时输注的时间比较长,需特别关注输注溶液中药物的稳定性,本文主要从溶媒选择、药物浓度、输注时间和输注时温度 4 方面着手。研究表明, $Na^+$ 可增加  $\beta$ -内酰胺环的稳定性<sup>[30]</sup>,三者在生理盐水中的稳定性均高于其他溶媒<sup>[18-19,33-35,37-39,44-45]</sup>,因此在延时输注时均应选择生理盐水作为溶媒。本研究经德尔菲法得出美罗培南和比阿培南延时输注浓度分别为  $\leq 40$  g/L<sup>[36]</sup>和  $\leq 6$  g/L<sup>[42-43]</sup>,两者单次给药剂量最大为 2 g 和 0.6 g,微量注射泵配备的注射器一般最大为 100 mL,因此可采用微量注射泵延时输注,但应注意温度的影响。本研究中药物的稳定性数据一般是在室温下(25℃)测得,而微泵注射器通常离患者较近,最好能使用冷包装隔垫,或者改用静脉输液泵等可尽量远离患者的设备输注。亚胺

培南西司他丁为 1:1 复合制剂,亚胺培南略溶于水,西司他丁易溶于水<sup>[18]</sup>,因此限制溶解性能的主要是亚胺培南,研究表明<sup>[9]</sup>亚胺培南西司他丁(0.5 g:0.5 g)复溶所需最小体积可为 65 mL,并且室温放置 4 h 稳定,亚胺培南单次剂量一般为 0.25~0.5 g,最大可用至 1 g,当低剂量给药时可考虑使用微量注射泵(浓度 $\leq 7.69$  g/L)<sup>[9]</sup>,由于证据级别不高,因此条件允许的情况下应以说明书指定的浓度(5 g/L<sup>[18]</sup>)采用静脉输液泵延时给药。

综上,本研究构建的评价指标具有较强的可信度及较高的可操作性,可作为基层医院碳青霉烯类药物合理使用的借鉴及评价工具,从而促进基层医院碳青霉烯类药物的合理使用。同时,本研究也存在一定的局限性,如所构建的评价指标是否稳健,是否可以在实际应用过程中发挥充分的实用性,仍有待后续研究。另外,由于本文中少数指标相关研究较少,例如比阿培南在透析患者中用药方案相关指标的证据分级及推荐级别均较低,后续仍需大样本、多中心的研究来支持指标的可靠性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 章媛:撰写初稿,文献检索及分析,指标初筛并进行循证医学分级;林立华:撰写初稿;贾亮:设计专家咨询问卷;钟伟青:咨询结果的整理与分析;楼少云:咨询问卷的发放与回收;陈忠坚:文章审阅;胡燕平:文献检索及分析,指标初筛并进行循证医学分级

## 参 考 文 献

- 王强,何清雯,李彬.福建某基层医院 CRE 碳青霉烯类耐药基因分析[J].中国微生态学杂志,2017,29(3):275-278. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201703006.
- 国家卫生健康委员会医政司.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[EB/OL]. [2023-12-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201809/95f65ca473b44746b24590e94468b8ff.shtml>.
- 曹绍华,王庆庆,张金冉.我院碳青霉烯类抗菌药物临床应用情况分析[J].海南医学,2020,31(19):2518-2521. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.19.020.
- 廖龙波,黄林.基层医院产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌的调查[J].中国医药指南,2018,16(18):67. DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2018.18.045.
- 马嘉悦,徐新秀,宋晓蕊,等.碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌的分子流行特征及临床治疗[J].国际流行病学传染病学杂志,2023,50(4):275-281. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230112-00009.
- 司龙妹,张佩英,刘瑾,等.三级甲等医院造口专科护理门诊建设标准指标体系的构建[J].中国护理管理,2021,21(8):1163-1168. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2021.08.010.
- OCEBM levels of evidence working group. Oxford centre for evidence-based medicine [EB/OL]. [2023-12-01]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
- 陈耀龙,李幼平,杜亮,等.医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J].中国循证医学杂志,2008,8(2):127-133. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2008.02.012.
- 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则 2015 年版[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- 浙江省卫生健康委员会.浙卫发[2012]168号:关于印发浙江省抗菌药物临床应用分级管理目录的通知[EB/OL]. [2023-12-01]. <https://www.zjyxcg.cn/detail.html?infoid=987&CatalogId=4>.
- Kulengowski B, Campion JJ, Feola DJ, et al. Effect of the meropenem MIC on the killing activity of meropenem and polymyxin B in combination against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Antibiot (Tokyo), 2017, 70(9): 974-978. DOI: 10.1038/ja.2017.73.
- 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等.中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J].中华医学杂志,2012,92(2):76-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002.
- Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A review[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(2): 102-109. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.014.
- Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos SM, 等. 桑德福抗微生物治疗指南(新译第 48 版)[M]. 范洪伟,译.北京:中国协和医科大学出版社,2019.
- van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 3: S37-62. DOI: 10.1016/j.emi.2016.01.007.
- 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学(第 17 版)[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- Thomas WH. Hale's Medications & Mothers' Milk[M]. New York: Springer Publishing Company, 2019.
- U.S. Food and drug administration. Labels for NDA 050587[EB/OL]. [2023-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/050587s0811bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/050587s0811bl.pdf).
- U.S. Food and drug administration. Labels for NDA 050706[EB/OL]. [2023-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/050706s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/050706s0181bl.pdf).
- U.S. Food and drug administration. Labels for NDA 021337[EB/OL]. [2023-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2001/213371bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/213371bl.pdf).
- Koeppe P, Höffler D, Fitzen B. Biapenem pharmacokinetics in healthy volunteers and in patients with impaired renal function[J]. Arzneimittelforschung, 1997, 47(11): 1250-1256.
- Nagashima S, Kozawa O, Otsuka T, et al. Pharmacokinetics of a parenteral carbapenem, biapenem, in patients with end-stage renal disease and influence of haemodialysis[J]. J Antimicrob Chemother,

- 2000, 46(5): 839-842. DOI: 10.1093/jac/46.5.839.
- [23] 肖仲祥, 陈朴, 邵传锋, 等. 重症肺部感染患者连续性肾替代治疗时比阿培南的药效学研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24): 5572-5575. DOI: 10.11816/cn.mi.2017-171298.
- [24] 肖仲祥, 陈朴, 邵传锋, 等. 比阿培南在连续性肾替代治疗患者中的药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 256-260. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.02.023.
- [25] Suyama H, Ikawa K, Morikawa N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in critically ill patients under continuous venovenous hemodiafiltration[J]. Jpn J Antibiot, 2008, 61(5): 303-313.
- [26] Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, et al. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 38(3): 231-236. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.04.019.
- [27] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华结核和呼吸杂志编辑委员会, 中国药学会药物临床评价研究专业委员会. 抗菌药物超说明书用法专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(6): 410-444. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2015.06.005.
- [28] Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 108-120. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1.
- [29] Yu Z, Pang X, Wu X, et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0201667. DOI: 10.1371/journal.pone.0201667.
- [30] 李志强, 王冠达, 黄艳, 等. 延时与间断输注美罗培南治疗重症感染患者的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(2): 155-160. DOI: 10.13286/j.cnki.chinospj.2017.02.13.
- [31] 刘温娟, 王秀玲, 鲁立文, 等. 延长美罗培南输注时间治疗肺部重症感染疗效和安全性的系统评价[J]. 解放军药学报, 2016, 32(4): 360-363. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2016.04.020.
- [32] 肖宇博, 李荣凌, 吴丽丽, 等. 美罗培南改良输注方式对比传统输注方式治疗严重感染疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2015,(24): 3378-3381, 3382. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.25.
- [33] Venugopalan V, Manigaba K, Borgert SJ, et al. Training a drug to do new tricks: Insights on stability of meropenem administered as a continuous infusion[J]. Microbiol Insights, 2018, 11: 1-6.
- [34] Fawaz S, Barton S, Whitney L, et al. Stability of meropenem after reconstitution for administration by prolonged infusion[J]. Hosp Pharm, 2019, 54(3): 190-196. DOI: 10.1177/0018578718779009.
- [35] 王君耀, 方滢芝, 阮邹荣. 美罗培南与 4 种注射液配伍后的稳定性考察[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(9): 714-715. DOI: 10.3321/j.issn:1001-2494.2003.09.029.
- [36] Berthoin K, Le Duff CS, Marchand-Brynaert J, et al. Stability of meropenem and doripenem solutions for administration by continuous infusion[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(5): 1073-1075. DOI: 10.1093/jac/dkq044.
- [37] 阙家义. 注射用亚胺培南西司他丁钠与 5 种输液配伍稳定性研究[J]. 安徽医药, 2007, 11(12): 1071-1072. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2007.12.007.
- [38] Keel RA, Sutherland CA, Crandon JL, et al. Stability of doripenem, imipenem and meropenem at elevated room temperatures[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(2): 184-185. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.043.
- [39] 何文秀, 陆恩浩, 沙先谊. 注射用亚胺培南西司他丁钠不同输液配比溶液稳定性评价[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(7): 60-66. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2020.07.011.
- [40] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1) 9-15. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2014.01.005.
- [41] Kikuchi E, Kikuchi J, Nasuhara Y, et al. Comparison of the pharmacodynamics of biapenem in bronchial epithelial lining fluid in healthy volunteers given half-hour and three-hour intravenous infusions[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(7): 2799-2803. DOI: 10.1128/AAC.01578-08.
- [42] 诸霞群. 微量泵输注比阿培南延长给药时间治疗 ICU 重症感染效果观察[J]. 中国乡村医药, 2019, 26(11): 13-14. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2019.11.007.
- [43] 汪长珍. 泵注比阿培南延长给药时间治疗 ICU 重症感染的有效性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(29): 60-62. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.29.023.
- [44] Xia M, Hang TJ, Zhang F, et al. The stability of biapenem and structural identification of impurities in aqueous solution[J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 49(4): 937-944. DOI: 10.1016/j.jpba.2009.02.002.
- [45] 黄品芳, 刘亦伟, 王长连, 等. 注射用比阿培南与 5 种输液配伍稳定性考察[J]. 海峡药学, 2011, 23(9): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2011.09.019.
- [46] 崔琦. 298 例口腔颌面间隙感染的回顾性分析[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.
- [47] 杨卫. 复杂性肺炎旁胸腔积液临床观察、蛋白组学研究及内科胸腔镜治疗[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- [48] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001.
- [49] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment[EB/OL]. [2023-12-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.