**临床重症与药学超说明书用药专家共识（2021新增版）**

（广东省药学会2021年9月27日发布）

## 前言

药物说明书是临床医师开立药物的主要依据。但随着循证医学的日益发展，药物临床试验周期长、药物说明书更新慢等问题使许多药物说明书中的使用适应症、用量及用法远远落于临床实际应用。超说明书用药在多个学科中是非常普遍的现象。风湿性疾病、儿科疾病、肿瘤性疾病等均在各专科领域中发表了多个相关超说明书用药的专家共识。重症患者作为一个特殊群体，接受诊治过程中超说明书用药常常无法避免。目前我国关于超说明书用药的法规不健全，临床医师选择超说明书用药承担的风险大。2021年《中华人民共和国医师法》第二十九条指出，在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。广东省药学会重症医学用药专家委员会在2020年发布了第一版《临床重症与药学超说明书用药专家共识》，总结了常用且有参考价值的临床重症药物超说明书使用循证医学证据。在本次专家共识更新中，我们新增了常用的镇痛镇静药物、多黏菌素、利奈唑胺、抗凝血用枸橼酸钠溶液、重组人血小板生成素在重症患者中的超说明书使用循证医学证据。临床医师应该时刻评估重症患者的获益及风险，在遵循国家、地方政府及医院有关法规前提下，参考相关专家共识的意见进行个体化治疗。需要强调的是，按照常规说明书可获得较好疗效时，应尽量避免超说明书用药。

本专家共识收录药品标准参考广东省药学会《超药品说明书用药目录》的收录标准，满足以下条件之一：1、美国、欧洲、日本说明书收录；2、《中国药典临床用药须知》、《临床诊疗指南》（中华医学会著、人民卫生出版社出版）收录；3、国际主流指南或共识（如NCCN）收录；4、Micromedex®有效性、推荐等级在Ⅱb级、证据等级B级或以上；5、四大医学期刊（NEJM、The Lancet、JAMA、The BMJ）或本专业SCI的I区期刊发表的RCT研究或meta分析证明适用。本共识参照Micromedex®的 Thomson 分级系统标准，对收录药物从有效性等级、推荐等级及证据等级三方面进行评价（Micromedex® 的Thomson 分级系统详见附录一）。由于重症患者的特殊性，部分证据等级为C级的用法经专家讨论后亦采用。

目录

[前言 1](#_Toc83228437)

[镇痛镇静药 3](#_Toc83228438)

[瑞芬太尼 3](#_Toc83228439)

[舒芬太尼 4](#_Toc83228440)

[芬太尼 5](#_Toc83228441)

[重酒石酸布托啡诺注射液 6](#_Toc83228442)

[右美托咪定 7](#_Toc83228443)

[抗菌药物 9](#_Toc83228444)

[多黏菌素 9](#_Toc83228445)

[利奈唑胺 13](#_Toc83228446)

[其他 17](#_Toc83228447)

[抗凝血用枸橼酸钠 17](#_Toc83228448)

[重组人血小板生成素 18](#_Toc83228449)

[参考文献 19](#_Toc83228450)

## 镇痛镇静药

### 瑞芬太尼

注射用盐酸瑞芬太尼（Remifentanil Hydrochloride for Injection）化学名3-[4-（甲氧羰基）-4 -[（1-氧丙基）-苯胺基]-1-哌啶]-丙酸甲酯单盐酸盐，瑞芬太尼及其代谢产物主要激动中枢神经系统（CNS）中的μ型阿片类受体，在人体内1分钟左右迅速达到血-脑平衡，能迅速发挥其镇痛作用，镇痛作用及其对呼吸、循环、神经系统的作用呈剂量依赖性，对肝、肾功能几乎无损害，主要经血液和组织中的非特异性酯酶水解代谢，为芬太尼类μ型阿片受体激动剂。

**一、说明书摘要**

**1. 适应证** 用于全麻诱导和全麻中维持镇痛。

**2. 用法** 只能用于静脉给药，特别适用于静脉持续滴注给药。

麻醉诱导：成人按0.5-1μg/kg的输注速率持续静滴。也可在静滴前给予0.5-1μg/kg的初始剂量静推，静推时间应大于60秒。

气管插管病人的麻醉维持：由于起效快，作用时间短，麻醉给药速率可以每2-5分钟增加25-100%或减小25-50%，以获得满意的μ型阿片受体的药理反应。病人反应麻醉过浅时，每隔2-5分钟给予0.5-1μg/kg剂量静脉推注给药，以加深麻醉深度。

**二、超说明书用药**

**1. 超适应证**

**重症监护室（ICU）镇痛、镇静**：多项研究显示瑞芬太尼能明显缩短机械通气时间及ICU住院时间，适用于ICU镇痛镇静。一项随机双盲研究对比瑞芬太尼与吗啡的镇静效果[1]，结果发现：瑞芬太尼组获得的最佳镇静平均百分数小时(78.3±6.2h)明显长于吗啡组(66.5±8.5h),平均机械通气时间缩短(73±7 min vs.18.1±3.4 h)，拔管时间缩短(17 ±6 min vs. 14.1±2.8 h)。一项由6个欧洲国家的17家医院的神经外科ICU参与的随机，开放标签，观察，多中心，平行组研究，纳入161名颅脑术后患者，结果发现在拔管时间上，瑞芬太尼较吗啡的时间缩短(1.0h vs 1.93h, P=0.001)[2]。一项前瞻性，开放标签，随机，单中心研究，纳入80名心脏术后ICU患者，随机分为瑞芬太尼/丙泊酚组、咪唑安定/芬太尼组，结果发现瑞芬太尼组拔管时间较短（20.7±5.2 vs 24.2±7.0小时），ICU住院时间较短（46.1±22 vs 62.4±27.2小时）[3]。席修明等对比瑞芬太尼与其他阿片类的系统分析【4】，纳入1905患者，23个RCT研究，结果显示：瑞芬太尼可以降低机械通气时间（平均-1.46天，95% CI：-2.44 至 -0.49), 终止镇静至拔管时间平均减少1.02天（95%CI：-1.59至-0.46）, ICU住院时间减少0.1天 (95%CI：-0.16至-0.03)。

经美国FDA批准的注射用盐酸瑞芬太尼说明书（2019年10月修订版）[5]指出瑞芬太尼作为镇痛剂，可用于麻醉后监护室或重症监护室成年患者的术后早期镇痛。2013版美国IPAD指南[6]推荐瑞芬太尼为ICU一线用药，2018年《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》[7]ICU患者的非神经性的疼痛，建议首选阿片类药物作为镇痛药物，其中提到ICU常用的阿片类药物包括瑞芬太尼。**（有效性等级Class I，推荐等级Class I，证据等级Category A）**。

2.超用法

静脉连续输注：上述的RCT研究及荟萃分析纳入的研究中，均使用连续静脉输注的方法，剂量从0.1-1ug/kg/min不等，根据2018年《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》[7]推荐ICU-人患者瑞芬太尼负荷剂量0.5-1.0μg/kg，维持剂量1.2-9μg/kg/h。**（有效性等级Class I，推荐等级Class I，证据等级Category A）**

### **舒芬太尼**

枸橼酸舒芬太尼注射液 (Sufentanil Citrate Injection)化学名N-｛4-甲氧甲基-1-［2-(2-噻吩)乙基］-4-哌啶基｝-N-苯基丙酰胺枸橼酸盐，为苯哌啶衍生物，舒芬太尼是芬太尼N-4取代的衍生物，脂溶性强，本品是一种特异性μ-阿片受体激动剂，对μ-受体的亲合力比芬太尼强7～10倍，故其镇痛作用较强，其治疗指数高于芬太尼系列其他产品，有较宽的安全阈范围，在使用过程中安全性较高，本品的生物转化主要在肝和小肠内进行。

**一、说明书摘要**

1. 适应证：用于气管内插管，使用人工呼吸的全身麻醉；作为复合麻醉的镇痛用药；作为全身麻醉大手术的麻醉诱导和维持用药。

2. 用法：静脉内快速推注给药或静脉内输注给药。当作为复合麻醉的一种镇痛成分进行诱导应用时：按0.1-5.0μg/kg体重作静脉内推注或者加入输液管中，在2-10分钟内滴完。当临床表现显示镇痛效应减弱时可按0.15-0.7μg/kg体重追加维持剂量(相当于舒芬太尼注射0.2-1.0 ml/70kg体重)。在以枸橼酸舒芬太尼为主的全身麻醉中，舒芬太尼用药总量可为8-30μg/kg，当临床表现显示镇痛效应减弱时可按0.35-1.4μg/kg体重追加维持剂量(相当于舒芬太尼注射液0.5-2.0 ml/70kg体重)。

**二、超说明书用药**

**1.超适应证**

**ICU镇痛**：2013美国IPAD指南[6]推荐舒芬太尼可作为ICU患者镇痛用药。。2018年《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》[7]中推荐镇痛、镇静作为ICU治疗的重要组成部分,且ICU患者的非神经性的疼痛，建议首选阿片类药物作为镇痛药物，其中提到ICU常用的阿片类药物包括舒芬太尼。**（有效性等级ClassI，推荐等级Class IIa，证据等级Category C，指南推荐）**。

**2.超用法**

**持续静脉注射**：根据2018年《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》[7]推荐ICU成人患者舒芬太尼负荷剂量0.2~0.5μg/kg，维持剂量0.2~0.3μg/kg/h。**（有效性等级ClassI，推荐等级Class IIa，证据等级Category C，指南推荐）**

### **芬太尼**

枸橼酸芬太尼注射液（Fentanyl Citrate Injection）化学名N-[1-(2-苯乙基)4-哌啶基]-N-苯基丙酰胺枸橼酸盐，是人工合成的苯基哌啶类衍生物，一种强效麻醉性镇痛药，作用于中枢神经系统（CNS）脊髓前角神经结合的高密度阿片受体，主要作用于μ1受体，激动阿片受体产生强效的镇痛作用，易于透过血脑屏障，起效迅速，作用时间短。主要是经过肝脏细胞色素P450（CYP）3A4酶N.去烃基代谢成几乎无活性的去甲芬太尼。芬太尼对心血管及胃肠道影响较小，使用中应密切关注患者的呼吸系统相关指标的变化。

**一、说明书摘要**

适应证：强效镇痛药，适用于麻醉前、中、后的镇静与镇痛，是目前复合全麻中常用的药物。1.用于麻醉前给药及诱导麻醉，并作为辅助用药与全麻及局麻药合用于各种手术。氟哌利多2.5mg和芬太尼0.05mg的混合液，麻醉前给药，能使病人安静，对外界环境漠不关心，但仍能合作。2.用于手术前、后及术中等各种剧烈疼痛。

**二. 超说明书用药**

**1. 超适应证**

**ICU镇痛**：临床研究结果[8-9]显示芬太尼能明显降低ICU患者的疼痛评分和疼痛发生率，缩短机械通气时间及ICU住院时间，不良反应发生率较低，适用于ICU患者镇痛镇静。2013版美国IPAD指南[6]指出阿片类药物如芬太尼等，是危重病人控制疼痛的主要药物。（有效性等级Class I，推荐等级Class IIb，证据等级Category C）。2018年《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》[7]指出ICU常用的阿片类药物包括芬太尼，其镇痛效价是吗啡的100～180倍；指南推荐常用负荷剂量为0.35～0.5μg/kg，维持剂量为0.7～10μg/kg/h。**（有效性等级Class I，推荐等级Class IIa，证据等级Category B）**

**2. 超用法**

**持续静脉注射**：根据2018年《中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南》[7]推荐ICU成人患者芬太尼负荷剂量0.35～0.5μg/kg，维持剂量0.7～10μg/kg/h。**（有效性等级ClassI，推荐等级Class IIa，证据等级Category C，指南推荐）**

### 重酒石酸布托啡诺注射液

重酒石酸布托啡诺（Butorphanol Tartrate）注射液，化学名为左旋（-）-17-环丁基甲基-3,14-二羟基吗啡喃D-（-）-酒石酸（1:1）盐。本品及代谢物主要激动κ-阿片肽受体，对μ-受体则具激动和拮抗双重作用。它主要与中枢神经系统（CNS）中的这些受体相互作用，间接发挥其包括镇痛在内的药理作用。除镇痛作用外，对 CNS 的影响包括减少呼吸系统自发性的呼吸、咳嗽、兴奋呕吐中枢、缩瞳、镇静等药理作用，作用可能是通过非 CNS 作用机制实现的，如改变心脏血管（神经）的电阻和电容、支气管运动张力、胃肠道分泌，运动肌活动及膀胱括约肌活动。

**一、说明书摘要**[10]

1. 适应症：用于治疗各种癌性疼痛、手术后疼痛。

2. 用法用量：（1）肌肉注射：通常推荐患者单次肌肉注射2mg，必要时每3~4小时重复一次，单次给药4mg或超过4mg的临床数据尚不充分。（2）静脉注射：单次静脉注射1mg，必要时每3~4小时重复一次。根据疼痛的程度，有效剂量范围为0.5~2mg，每3~4小时重复一次。（3）病人自控静脉给药：中小手术术后镇痛：在手术结束前30分钟，静脉注射布托啡诺负荷剂量0.5~1mg，手术结束后，将布托啡诺8~12mg加入100mL生理盐水中，每小时2mL，术后持续48小时；大手术术后镇痛：如需与其他镇静药或镇痛药联合应用，给药剂量应适当减低，或遵医嘱。

**二、超说明书用药**

**1. 超适应症**

**ICU患者镇痛**:《中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南》[7]推荐，ICU 患者非神经性疼痛，建议首选阿片类药物作为镇痛药物，布托啡诺为可选择药物之一；神经外科重症及术后患者常出现不同程度的昏迷、疼痛、躁动、焦虑及谵妄；中枢损伤后，在去皮质抑制的状态下，交感中枢兴奋性传出增强，也可并发阵发性交感神经过度兴奋综合征，加重患者的病情或影响后续治疗；《中国神经外科重症管理专家共识（2020版）》[11]推荐可以选择阿片类药物包括布托啡诺；《中国心脏重症镇静镇痛专家共识》[12]推荐布托啡诺用于心脏重症患者镇痛，可缩短呼吸机时间与住院时间，减少阿片类药物的不良反应，同时对心肌具有一定的保护作用。以上推荐目前均缺乏具有循证依据的临床研究。**（有效性等级：Class Ⅱa；推荐等级：Class Ⅱa；证据强度：Category C，指南推荐）**

### 右美托咪定

右美托咪定（dexmedetomidine）注射液，化学名为(+)-4-(S)-[1-(2,3-二甲基苯基)乙基]-1H-咪唑盐酸盐，是一种相对选择性α2-肾上腺素受体激动剂，具有镇静作用。

**一、 说明书摘要**

1. 适应证（1）用于行全身麻醉的手术患者气管插管和机械通气时的镇静。（2）用于重病监护治疗期间开始插管和使用呼吸机病人的镇静，本品连续输注不可超过24h。

2. 用法用0.9%的氯化钠溶液稀释配成4ug/ml浓度以1ug/kg剂量缓慢静注，输注时间超过10分钟。

**二、超说明书用药**

**1. 超适应症**

**无人工气道ICU患者的镇静**：右美托咪定对术前或其他操作前镇静的安全性和有效性在两项临床研究中得到了证实，该用法获得了美国食品药品监督管理局批准[13]。一项纳入12项RCT的荟萃分析[14]，对比无创通气时使用右美托咪定与其他镇静剂或安慰剂的效果，结果显示右美托咪定降低插管风险(RR=0.54)、降低谵妄发生率(RR=0.34)，ICU-LOS (-2.40天)。但是右美托咪定也增加了心动过缓的风险和低血压风险。**（有效性等级Class I，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B）**

**大于24小时镇静**：一项研究对比右美托咪定短期与长期使用的疗效与安全性，结果显示长期使用（大于24小时）右美托咪定能保持足够的镇静水平(RASS≤0)，24 h后低血压、高血压、心动过缓发生率与24 h内无显著性差异，最长用药时间达28天，证实了长期使用右美托咪定的安全性[15]。一项针对机械通气期间需要长期（超过24h）镇静治疗的重症患者的Meta分析[16]显示，与传统镇静药（劳拉西泮、咪达唑仑、丙泊酚）相比，右美托咪定显著减少患者的平均机械通气时间（22%）和ICU停留时间（14%）。然而，研究纳入的7个临床试验中有6个存在高偏倚风险。**（有效性等级ClassⅡa，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B）**

**2. 超用法**

**持续静脉输注**：当右美托咪定用于术前或其他操作前镇静[13]时，通常在10分钟内以1 ug/kg的剂量开始，然后以每小时0.6ug/kg的剂量持续输注，滴定剂量以达到最佳临床效果，剂量范围为每小时0.2-1ug/kg。**（有效性等级Class I，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B）**。当右美托咪定用于气管插管/机械通气ICU患者的镇静超过24h时[15]，输注剂量为0.2-0.7ug/kg/h。**（有效性等级ClassⅡa，推荐等级Class Ⅱa，证据等级Category B）**

## 抗菌药物

### 多黏菌素

多黏菌素是一组碱性多肽类抗生素的总称，主要有A、B、C、D、E 5种。多黏菌素B、E仅有一个氨基酸的差异。多黏菌素B常用剂型为硫酸多黏菌素B，多黏菌素E常用剂型是硫酸黏菌素和多黏菌素甲磺酸盐（colistin methanesulfonate，CMS）[17]。多黏菌素类药物为浓度依赖性抗菌药物，无抗生素后效应，主要适用于需氧革兰阴性菌导致的各种急慢性感染，包括对其敏感的铜绿假单胞菌、不动杆菌属、气单胞菌属、大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属、嗜麦芽窄食单胞菌、枸橼酸杆菌属等引起的严重感染，特别是对碳青霉烯类耐药革兰阴性菌（carbapenem-resistant organisms，CRO）引起的感染。但对某些需氧的革兰阴性杆菌（如鼻疽假单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、变形杆菌、普罗威登斯菌属、沙雷菌属、爱德华菌属和布鲁菌属）、需氧的革兰阴性和阳性球菌、需氧的革兰阳性杆菌、厌氧菌、真菌和寄生虫无活性[17]。治疗对碳青霉烯类耐药革兰阴性菌（carbapenem-resistant organisms，CRO）引起的严重感染不建议单独应用多黏菌素，推荐以联合用药为主[18]。

**一、说明书摘要**[19-22]

（一）多黏菌素B

1. 适应症 本品口服吸收很少，肌内注射吸收良好。临床用于抗革兰阴性杆菌主要为绿脓杆菌的感染。包括泌尿系统感染、脑膜炎、肺部感染、败血症以及皮肤、软组织、眼、耳、关节感染等。对其它阴性菌如产气杆菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、流感杆菌引起的感染也有较好的治疗效果。细菌对多黏菌素B和多黏菌素E之间有交叉耐药性。

2. 用法 本品口服不吸收，可肌肉注射、静脉滴注或者鞘内注射。

静脉滴注：肾功能正常患者每天按每公斤体重1万～2万单位计算（约每天50-100万单位，1万单位=1mg），分2次给药。以0.9%氯化钠注射液300-500ml或5%葡萄糖注射液溶解和稀释后应用。肾功能损害患者酌情减量。

肌肉注射：因可引起注射部位明显疼痛不常规推荐使用。每天按每公斤体重1万～2万单位计算，分3次注射，以适量注射用水或0.9%氯化钠注射液溶解后应用。

鞘内注射：成人每天1万～5万单位，儿童每天0.5～2万单位，3～5天后改为隔日1次，疗程2～8周。以适量氯化钠注射液溶解后使用。

（二）多黏菌素E甲磺酸钠

1.适应症 本品对绝大多数革兰阴性杆菌有较好的活性，适用于如铜绿假单胞菌、不动杆菌属、产气单胞菌属、大肠埃希菌、肠杆菌属、克雷伯菌属等所致的严重感染，尤其对铜绿假单胞菌感染有较好的疗效，但不适用于变形杆菌属及奈瑟球菌属。

2.用法 成人和儿童患者静脉或者肌内注射给药，剂量以CBA计。肾功能正常患者，依据感染的严重程度, 每日2.5～5mg/kg,每日剂量分2～4次给予。肾功能受损者剂量根据肌酐清除率调整。

（三）硫酸多黏菌素E

1.适应症 严格限定于对本品敏感的耐多药菌和泛耐药菌感染，包括耐多药或泛耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌或肺炎克雷伯菌所致感染，如泌尿系统感染、肺部感染、血流感染等。

2.用法 本品每50万单位加入5%葡萄糖注射液250～500ml溶解后缓慢静脉滴注。成人常用量：每日100万～150万单位，分2～3次静脉滴注。最大剂量不得超过每日150万单位，一般疗程10-14日。

**二、超说明书用药**

**1. 超适应症**

**选择性消化道去定植（Selective decontamination of the digestive tract，SDD）**：来自一项2011年发表在《British Journal of Surgery》的单中心前瞻性随机对照临床研究资料，共入组289名择期胃肠手术围手术期患者，探讨择期胃肠手术围手术期采用多黏菌素B进行SDD对术后感染并发症和吻合口瘘的影响，发现SDD组出现感染并发症和吻合口瘘发生率均明显低于安慰剂组[23]。（有效性等级ClassⅡa，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B）

**2. 超剂量**

**多黏菌素B**：重症患者用量推荐负荷剂量2.0～2.5mg/kg /kg，维持剂量为1.25～1.5mg/kg，每12 小时一次。2013年发表在《Clinical Infection Diseases》的一项针对重症患者的多黏菌素B药物代谢动力学研究中[24]，24名21-87岁危重症患者按照负荷剂量给药后血浆多黏菌素B浓度可达到稳态浓度的56–70%，后续血药浓度可稳定于目标浓度，因此对危重症患者多黏菌素B用量推荐为负荷剂量2.0～2.5 mg/kg，维持剂量为1.25～1.5 mg/kg、每12 h一次。当多黏菌素B对病原菌的MIC位于1～2 mg/L时，推荐3mg/kg/d的大剂量和负荷剂量[24] 。以上研究结果分别得到了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《医院获得性肺炎（Hospital acquired pneumonia，HAP）/呼吸机相关性肺炎（Ventilator associated pneumonia，VAP）管理临床实践指南》[25]、2019年《多黏菌素优化使用国际共识指南》 [26]和2021年《中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识》[18]的肯定并被引用。**（有效性等级ClassⅡa，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B）**

**多黏菌素E甲磺酸钠（CMS）**：2011年发表的一项多中心开放性多黏菌素药物代谢动力学临床研究共观察了105名患者[27]，其中包括12名行间断透析的患者和4名行持续血液净化的患者，根据PK/PD计算结果，在肾功能正常者，达到Css,avg≥2mg/L的目标，需要负荷剂量为CBA 5mg/kg（约15万IU/kg），维持剂量CBA 2.5-5 mg/kg，分2次静脉滴注[24] ，每日监测肾功能，根据肌酐清除率调整剂量。2017年CID发表了针对214例成人重症患者的CMS血浆浓度-时间数据的人群药动学分析结果表明[28]，每日的最大维持剂量为CBA 360mg，基于这些研究结果，2019年多黏菌素优化使用国际共识指南[26]推荐CMS剂量为每日300-360 mg CBA（900-1090 IU），分2次给药，每12小时一次，持续静脉输注0.5-1.0 小时以上。**（有效性等级ClassⅡb，推荐等级ClassⅡb，证据等级Category C,指南推荐）**

**3. 超用法**

 雾化**吸入治疗**：①多重耐药菌的医院获得性肺炎（HAP）或呼吸机相关性肺炎（VAP）: 2015年CCM一项meta分析评估静脉联合雾化吸入CMS疗效，纳入了7项观察性研究和1项随机试验，结果提示，雾化用CMS使临床反应率（OR=1.57，95%CI：1.14-2.15，P= 0.006）、微生物清除率（OR=1.61; 95%CI, 1.11–2.35; P= 0.01）提高 [29],感染相关的病死率下降（OR=0.58; 95%CI, 0.34–0.96; P= 0.04），但是不影响全因病死率。2016年IDSA的HAP/VAP指南、2019年《多黏菌素优化应用国际共识指南》[26]、2021年《多黏菌素临床应用中国专家共识》[18]、《成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识》[30]均指出对于多重耐药菌（MDR）或广泛耐药菌（XDR）感染引起的HAP或VAP患者，如果采用多黏菌素静脉治疗，可考虑辅助多黏菌素雾化吸入治疗，但是吸入并不作为常规推荐治疗方法，仅在静脉治疗效果不佳且无其他途径可替代的情况下使用。目前的雾化治疗研究结果多来源于CMS，因此2016年IDSA及2019年多黏菌素优化应用国际共识指南推荐使用CMS及多黏菌素B作为雾化药物， 2021年《多黏菌素临床应用中国专家共识》则认为CMS、多黏菌素B或者多黏菌素E都是合适的。CMS雾化吸入剂量，30～60 mg CBA（100-200万IU），每8～12 h 1 次，应现用现配。多黏菌素B推荐剂量：25-50万U，2次/日，多黏菌素E推荐剂量：25～50万U，2次/日。雾化多黏菌素治疗推荐振动筛孔雾化器。②囊性纤维化：吸入CMS用于治疗囊性纤维化患者合并慢性铜绿假单胞菌感染，对于6岁以上患者，推荐剂量是1.6624 MIU，BID[18,31]。**(有效性等级ClassⅡb,推荐等级ClassⅡb；证据等级Category C，指南推荐)**

**鞘内注射/脑室注射**：对于全身用药48～72 h仍未取得预期效果的碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌（特别是不动杆菌属、铜绿假单胞菌和肠杆菌）所致的脑室炎或脑膜炎，建议每天脑室内或鞘内注射125 kU CMS（约4.1 mg CBA）[32]。IDSA指南推荐，CMS鞘内或脑室内给药，用于治疗多重耐药革兰阴性杆菌所致的脑膜炎已获得一些成功经验，且没有显著的不良反应 [32,33]。**(有效性等级ClassⅡb,推荐等级ClassⅡb；证据等级Category C，指南推荐)**

### 利奈唑胺

利奈唑胺是人工合成的恶唑烷酮类抗生素，2000年获得美国FDA批准，用于治疗革兰阳性(G+)球菌引起的感染，包括由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）引起的疑似或确诊院内获得性肺炎(HAP)、社区获得性肺炎(CAP)、复杂性皮肤或皮肤软组织感染(SSTI)以及耐万古霉素肠球菌(VRE)感染。利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂，作用于细菌50S核糖体亚单位。与其它药物不同，利奈唑胺不影响肽基转移酶活性，只是作用于翻译系统的起始阶段，抑制mRNA与核糖体连接，阻止70S起始复合物的形成，从而抑制了细菌蛋白质的合成。

**一、说明书摘要**

**1. 适应症**本品用于治疗由特定微生物敏感株引起的下列感染：由金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感和耐药的菌株)或肺炎链球菌引起的HAP；由肺炎链球菌引起的CAP，包括伴发的菌血症，或由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)引起的社区获得性肺炎；包括未并发骨髓炎的糖尿病足部感染，由金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感和耐药的菌株)、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的复杂性皮肤和皮肤软组织感染；由金黄色葡萄球菌(仅为甲氧西林敏感的菌株)或化脓性链球菌引起的非复杂性皮肤和皮肤软组织感染；万古霉素耐药的屎肠球菌感染，包括伴发的菌血症；仅用于治疗已确诊或高度怀疑敏感菌所致感染。

**2. 用法**成人和青少年(12岁及12岁以上)每12小时静注或口服(片剂或口服混悬剂)600mg。

**二、超说明书用药**

**1. 超适应症**

**腹腔感染**：Birmingham[34]等进行的一项前瞻性、开放标签、非比较性、非随机同情用药的研究项目，纳入796例患者，包括120例腹腔内感染（15.1%）病人，致病病原体包括VRE（66.3%）和MRSA（22.1%）。结果表明，临床治愈率和微生物学成功率分别为91.5%和85.8%，利奈唑胺提供了高临床治愈率和微生物学成功率，具有非常好的总体耐受性。2017年世界急诊外科学会的腹腔内感染管理指南[35]建议，对于肾功能正常的院内获得性腹腔感染重症患者，如果存在VRE感染风险（包括既往肠球菌感染或定植、免疫功能低下、ICU 住院时间长或近期暴露于万古霉素），其经验性抗菌治疗方案建议为利奈唑胺给药或达托霉素治疗。**(有效性等级ClassⅡa,推荐等级ClassⅡa；证据等级Category B)**

**骨与关节、骨髓炎**：Theil[36]等进行的系统分析，纳入16篇前瞻性/回顾性研究，共372例骨髓炎患者接受利奈唑胺治疗，感染控制率为80%(30%–100%)。Gómez等[37]报道了161例使用利奈唑胺联合利福平作为其他抗生素方案治疗失败或不耐受的关节感染补救治疗的前瞻性研究，总缓解率为69.4%。2011年IDSA发布的MRSA感染治疗指南[38]推荐利奈唑胺为成人MRSA感染所致骨髓炎的治疗用药。**(有效性等级ClassⅡa，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B)**

**中枢神经系统感染：**Chen 等[39]对2006-2016 年台湾两个医疗中心的66例≥20岁MRSA相关中枢神经系统感染患者进行系统性回顾分析，结论认为利奈唑胺对于糖肽类药物过敏或治疗失败的 MRSA 相关中枢神经系统感染患者是较好的挽救疗法。Pintado 等[40]评估利奈唑胺治疗金黄色葡萄球菌脑膜炎的有效性和安全性，该研究纳入的26例患者来自西班牙 11 所大学医院多中心队列研究金黄色葡萄球菌脑膜炎人群，与对照组相比，利奈唑胺或万古霉素治疗 MRSA 感染脑膜炎患者，死亡率没有显着差异，利奈唑胺是治疗金黄色葡萄球菌脑膜炎的安全有效药物，可作为其他治疗脑膜炎抗生素的备选方案。IDSA 2017年发布的医疗相关性脑室炎和脑膜炎临床实践指南推荐[41]，对于一些特定病原菌引起的感染，利奈唑胺可以作为替代选择（耐甲氧西林葡萄球菌，痤疮丙酸杆菌）。中国神经外科重症患者感染诊治专家共识[42]推荐利奈唑胺可作为以下适应症的备选二线方案:细菌耐药高风险患者的中枢神经系统感染经验治疗方案、MRSA以及MRS Con的中枢神经系统感染目标性治疗方案、肠球菌属感染的中枢神经系统感染目标性治疗方案。**(有效性等级ClassⅡa，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B)**

**感染性心内膜炎**：欧洲心脏协会（ESC）2015年感染性心内膜炎（IE）的管理指南[43]指出，当病原菌为对氨基糖苷类、β-内酰胺类和万古霉素耐药的肠球菌（VRE），或为甲氧西林/万古霉素耐药的葡萄球菌时，利奈唑胺可作为替代治疗药物，静脉或口服给药，治疗时间≥8 周。2015 年美国心脏协会（AHA）成人IE的诊断、抗菌治疗及并发症管理的声明[44]提出，利奈唑胺用于治疗对青霉素、氨基糖苷类和万古霉素耐药的肠球菌感染可能有效，静脉或口服给药，疗程>6 周。Falagas等[45]发表利奈唑胺治疗IE的Meta分析，纳入病例报告23篇，病例系列3篇，包含56例接受利奈唑胺治疗的IE患者，可评估患者数为33例，结果认为利奈唑胺治疗IE的临床有效率为 63.6%，整体死亡率和心内膜炎相关性死亡率分别为 33.3%和 12.1%，因此利奈唑胺可作为多药耐药革兰氏阳性球菌IE的治疗药物。Lauridsen等的一项回顾性研究[46]，研究对象包括550例IE 患者，38例接受利奈唑胺治疗， 512例传统治疗，结果表明，与传统治疗药物相比，利奈唑胺治疗组患者的院内死亡率和出院后 12个月随访死亡率均无差异。利奈唑胺在感染性心内膜炎中非一线用药，虽有研究数据显示其有效性，但证据级别不高，其使用需慎重考虑。**(有效性等级ClassⅡb，推荐等级ClassⅡb，证据等级Category C)**

**血流感染**： Chuang等[47]进行一项META分析纳入了13篇回顾性研究，共532名患者接受达托霉素，656名患者接受利奈唑胺治疗，分析发现利奈唑胺治疗VRE菌血症的死亡率低于达托霉素，但该研究均为小样本，且异质性较大。Ming Zhao等[48]的META分析中比较了达托霉素和利奈唑胺治疗VRE-BSI的疗效和安全性，纳入11项回顾性队列研究共1339名患者，结果表明达托霉素和利奈唑胺治疗VRE-BSI的疗效和安全性相似。2011年IDSA发布的MRSA感染治疗指南指出[5]：当致病菌对万古霉素和达托霉素的敏感性降低时，可考虑利奈唑胺单药或与其他药物联合作为万古霉素治疗失败及持续性MRSA菌血症的替代治疗用药。利奈唑胺对血流感染不是一线用药，对VRE菌血症或革兰氏阳性球菌血流感染，经一线药物治疗，疗效不佳者，或无其他药物选择时，利奈唑胺可作为一种选择，酌情使用。**(有效性等级ClassⅡb，推荐等级ClassⅡb，证据等级Category B)**

## 其他

### 抗凝血用枸橼酸钠

又名枸橼酸钠抗凝剂，血液保存液Ⅰ，英文名： Anticoagulant Sodium Citrate Solution主要成分：枸橼酸钠。化学名称：2-羟基丙烷-1，2，3-三羧酸钠二水合物，分子式：C6H5Na3O7.2H2O；分子量294.10。

一.**说明书摘要**

1.适应症：1.单采原料血浆的体外抗凝血；2. 输血用枸橼酸钠注射液可用作输血、储血的抗凝剂。

2.用法：4.0%枸橼酸抗凝剂：血液的比例为1∶10-16。

**二.超说明书用药**

1.超适应症

连续血液净化治疗的局部抗凝：早年的研究认为，CRRT时使用枸橼酸钠局部抗凝与肝素抗凝的效果相当[49]，因此2012年KIDGO指南就指出：CRRT优先考虑枸橼酸钠局部抗凝，尤其是具有出血高风险的患者[50]， 2020年发表在JAMA的一项平行组、随机多中心临床试验，纳入596例患者，研究结果显示：枸橼酸钠抗凝剂有效延长滤器使用时间（47小时vs 26小时，P<.001)，出血相关并发症降低（5.1% vs 16.9%，P<.001）,同时感染的发生率也高一些（68.0% vs 55.4%，P=.002）[51]。**（有效性等级Class I，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B）**

2.超用法

血液净化管路动脉端持续输注：4%枸橼酸钠抗凝剂按照血流速度的1.2-1.5倍在体外管路动脉端（即血泵前）注入，滤器后钙离子浓度维持在0.2~0.4mmol/L之间；在血液净化管路静脉端或中心静脉持续输注钙剂拮抗其抗凝活性（10%葡萄糖酸钙的速度为枸橼酸速度的0.061，10%氯化钙的速度为枸橼酸速度的0.02），维持体内钙离子浓度1.0~1.2 mmol/L之间[49-51]。注意并发症的识别和处理，如电解质酸碱紊乱、枸橼酸蓄积等。**（有效性等级Class I，推荐等级ClassⅡa，证据等级Category B）**

### 重组人血小板生成素

重组人血小板生成素（Recombinant human thrombopoietin，rhTPO）由含有高效表达人血小板生成素基因的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞合成，经细胞表达、分离和高度纯化后制成。

一．说明书摘要

1. 适应症：治疗实体瘤化疗后所致的血小板减少症，适用对象为血小板低于 50×109/L 且医生认为有必要升高血小板治疗的患者；特发性血小板减少性紫癜(ITP)的辅助治疗，适用对象为血小板低于20 ×109/L 的糖皮质激素治疗无效(包括初始治疗无效、或有效后复发而再度治疗无效)的未接受脾切除治疗的患者。

2.用法：皮下注射， 300U/kg/d，连续应用 14 天.

二．超说明书用药

1.超适应症

脓毒症相关血小板减少症：脓毒症诱发的血小板减少症很常见，传统的输注血小板往往受到血源及维持时效等限制无法有效维持血小板水平。目前已有多项研究聚焦rhTPO脓毒症诱发的血小板减少症，2016年郑树森院士团队的研究[52]指出：针对脓毒症合并血小板减少症的患者，在传统治疗手段的基础上联合rhTPO 治疗可以显著地提升血小板计数，减少输注血制品带来的风险以及医疗资源的消耗，改善患者预后。2020年发表的一篇荟萃分析[53]纳入10个随机对照试验，共681例患者，与常规治疗相比，rhTPO可显著增加血小板计数，降低28天死亡率 (RR=0.66，P=0.03)，降低血制品输血量和ICU住院时间，此外，与传统抗生素治疗联合静脉注射免疫球蛋白相比， rhTPO与治疗第7天血小板计数的改善有关(SMD,0.86，P < 0.001)，血液制品输血量减少。2019年中国老年医学会的《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南》及2020年全军重症医学专业委员会的《中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识》均指出TPO可用于脓毒症相关的血小板减少症[54、55]。**（有效性等级Class I，推荐等级Class Ⅱa，证据等级Category B）**

## 参考文献

1. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, et al. Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study[J]. Anesthesiology. 2004, 101(3):640-646.
2. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial[J]. Crit Care. 2004, 8(4):268- 280.
3. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, et al. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial[J]. Crit Care. 2006, 10(3):R91.
4. Zhu Y, Wang Y, Du B,et al. Could remifentanil reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis.Crit Care. 2017 Aug 3;21(1):206.
5. 美国迈兰公司. 注射用盐酸瑞芬太尼说明书[Z].2019.
6. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med. 2013, 41(1):263-306.
7. 中华医学会重症医学分会. 中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华重症医学电子杂志, 2018, 4(2):90-113.
8. Robleda G, Roche-Campo F, Sendra MÀ, et al. Fentanyl as pre-emptive treatment of pain associated with turning mechanically ventilated patients: a randomized controlled feasibility study[J] . Intensive Care Med. 2016 Feb;42(2):183-91.
9. Richman PS, Baram D, Varela M, et al. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. Crit Care Med. 2006 May;34(5):1395-401.
10. 酒石酸布托啡诺注射液说明书，2014版. 江苏恒瑞医药股份有限公司
11. 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症管理专家共识（2020版）[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(19):1443-1458.
12. 中国心脏重症镇静镇痛专家委员会.中国心脏重症镇静镇痛专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10):726-734.
13. Product Information: Precedex(TM) intravenous injection, dexmedetomidine HCl intravenous injection. Hospira Inc (per FDA), Lake Forest, IL, 2020.
14. Lewis K, Piticaru J, Chaudhuri D, et al. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Acutely Ill Adults Requiring Noninvasive Ventilation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Chest. 2021 Jun;159(6):2274-2288.
15. Ozaki M, Takeda J, Tanaka K,et al. Safety and efficacy of dexmedetomidine for long-term sedation in critically ill patients. J Anesth. 2014 Feb;28(1):38-50
16. Chen K, Lu Z, Xin YC, et al: Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 6;1(1):CD010269.
17. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(9): 1333-41.
18. 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应学科专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志，2021,44(4):292-310.
19. 注射用多黏菌素B说明书【Z】.2016.AuroMedics Pharma LLC,
20. 注射用硫酸多黏菌素B说明书【Z】.2017.上海上药第一药业有限公司.
21. 注射用多黏菌素E甲磺酸钠说明书.ParPharmaceuti‑cal；USA
22. 注射用硫酸黏菌素说明书.上海上药新亚药业有限公司
23. Roos D, Dijksman LM, Oudemans-van Straaten HM, et al. Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery[J]. Br J Surg,2011,98(10):1365-72.
24. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. Clin Infect Dis 2013;57(4):524–31.
25. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J].Clin Infect Dis,2016,63(5):e61-e111.
26. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1):10-39.
27. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3284–94.
28. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. Clin Infect Dis. 2017 Mar 1;64(5):565-571.
29. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2015; 3: 527–33
30. 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识 [J] . 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4) : 322-339
31. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. Thorax. 2013. 68(4): 344-50.
32. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. Clin Infect Dis. 2017. 64(6): e34-e65.
33. Bargiacchi O, De Rosa FG. Intrathecal or intraventricular colistin: a review. Infez Med. 2016. 24(1): 3-11.1
34. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, grampositive infections: Experience from a compassionate-use program. Clin Infect Dis. 2003 Jan 15;36(2):159-68.
35. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 2017 Jul 10;12:29.
36. Theil C, Schmidt-Braekling T, Gosheger G, et al. Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections - a systematic review. J Bone Jt Infect. 2020 Jul 13;6(1):7-16.
37. Gómez J, Canovas E, Baños V et al. Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. Antimicrob Agent Chemother 2011;55:4308-4310.
38. Liu C，Bayer A，Cosgrove SE，et at．Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin—resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children[J]．Clin Infect Dis，2011，52(3)：e18-55．
39. Chen HA, Yang CJ, Tsai MS, et al. Linezolid as salvage therapy for central nervous system infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus at two medical centers in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Dec;53(6):909-915.
40. Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, et al. Linezolid for therapy of Staphylococcus aureus meningitis: a cohort study of 26 patients. Infect Dis (Lond). 2020 Nov;52(11):808-815.
41. Tunkel AR, Hasbun R, BhimrajA,et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. Clin Infect Dis. 2017 Mar 15;64(6):e34-e65.
42. 中华医学会神经外科学分会.中国神经外科重症患者感染诊治专家共识（2017）.中华医学杂志.2017.97（21）.
43. Habib G,LancellttiP,AntunesMJ,et al.2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075-3128..
44. BaddourLM,WilsonWR,Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy,and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association[J]. Circulation, 2015,13 2(15):1435-86.
45. Falagas ME, Katerina GM, NtzioraF,et al. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. J Antimicrob Chemother 2006; 58(2):273-80.
46. LauridsenTK,BruunLE,Rasmussen RV, et al. Linezolid as rescue treatment for left-sided infective endocarditis: an observational, retrospective, multicenter study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.2012;31(10):2567-74.
47. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, et al. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2014 Dec 13;14:687.
48. Zhao M, Liang L, Ji L, et al. Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2016 Sep;48(3):231-8.
49. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) [J]. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(7):1416‐1421.
50. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-84.
51. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation During Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Oct 27;324(16):1629-1639.
52. 章渭方,方君俊,王国彬,等.重组人血小板生成素治疗脓毒症相关血小板减少症患者的临床研究. 中华危重症医学杂志（电子版）2016 ,9 (5 ):300-308
53. Jin Zhang , Zongqing Lu , WenyanXiao,et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Thrombopoietin on Sepsis Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2020 Jun 24;11:940.
54. 全军重症医学专业委员会，中华医学会检验医学分会.《中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识》.解放军医学杂志 2020，45(5):457-474
55. 中国老年医学会,国家老年疾病临床医学研究中心，解放军老年医学专业委员会.《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南》. 中华老年多器官疾病杂志,2019，18（11）：801
56. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识.今日药学.2014,24（12）: 842-843

附录一Micromedex 的 Thomson 分级系统[56]

**有效性等级**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **等级** | **是否有效** | **含义** |
| **Class Ⅰ** | **治疗有效** | **药物治疗方案对特定适应证的证据和( 或) 专家意见表明治疗有效** |
| **Class Ⅱa** | **证据支持有效** | **药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和(或) 专家意见存在分歧，但证据和( 或) 专家意见倾向有效** |
| **Class Ⅱb** | **有效性具有争议** | **药物治疗方案对特定适应证有效性的证据和( 或) 专家意见存在分歧，证据和( 或) 专家意见对其有效性存在争议** |
| **Class Ⅲ** | **治疗无效** | **药物治疗方案对特定适应证的证据和( 或) 专家意见表明治疗无效** |

**推荐等级**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 等级 | 是否有效 | 含义 |
| **Class Ⅰ** | **推荐** | **药物治疗方案已被证实有效，推荐使用** |
| **Class Ⅱa** | **大多数情况下推荐** | **药物治疗方案通常认为是有效的，在大多数情况下推荐使用** |
| **Class Ⅱb** | **某些情况下推荐** | **药物治疗方案可能有效，在某些情况下推荐使用，但大多数情况下不推荐使用** |
| **Class Ⅲ** | **不推荐使用** | **药物治疗方案没有效果，应避免使用** |
| **Class Indeterminate** | 不明确 | **含义** |

**证据等级**

|  |  |
| --- | --- |
| **Category A**  | **证据基于以下证据: 随机对照试验的荟萃分析; 多个、设计良好、大规模的随机临床试验** |
| **Category B** | **证据基于以下证据: 结论冲突的随机对照试验的荟萃分析; 小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验;** |
| **Category C** | **非随机研究证据基于以下证据: 专家意见或共识; 个案报道或系列案例** |
| **No Evidence**  | **没有证据** |

**起草专家组：**

**顾问：**

管向东（中山大学附属第一医院 主任医师，教授）

黎毅敏（广州医科大学附属第一医院 主任医师，教授）

陈 孝（中山大学附属第一医院 主任药师，教授）

**执笔：**

陈敏英（中山大学附属第一医院 主任医师）

刘紫锰（中山大学附属第一医院 主任医师）

**成员（按姓氏笔划排序）：**

尹海燕（暨南大学附属第一医院 主任医师）

伍俊妍（中山大学孙逸仙纪念医院 主任药师）

刘晓青（广州医科大学附属第一医院 主任医师）

何 清（中山大学孙逸仙纪念医院 副主任医师）

陈 杰（中山大学附属第一医院 主任药师）

郑志华（广东省药学会 主任药师）

易慧敏（中山大学附属第三医院 主任医师）

曾 军（广州市第一人民医院 主任医师）

曾英彤（广东省人民医院 主任药师）

魏 理（广州医科大学附附属第一医院 主任药师）