



# 碳青霉烯类临床应用 现况与展望

感染科  
上海华山医院 张永信  
抗生素研究所



# 2009年中国CHINET细菌耐药监测

主要地区14所教学医院收集43670株  
KB法药敏, CLSI 2009版判断结果  
G+ 29%, G- 71%



# 感染变化

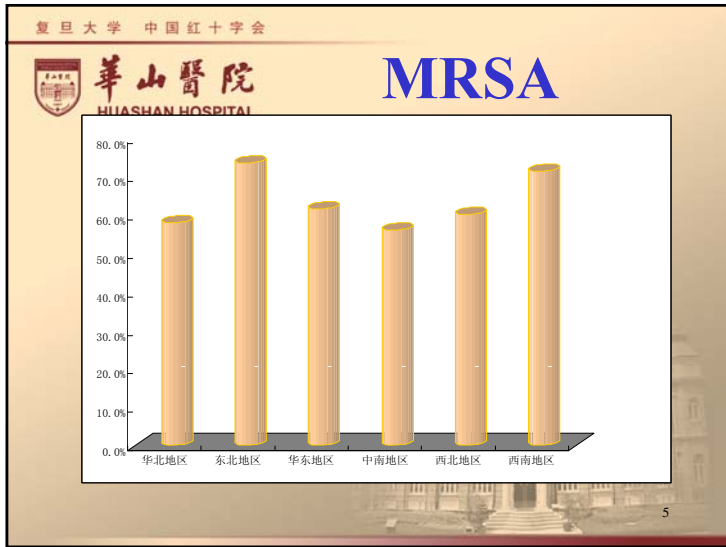
G- (71%) 肠杆菌科耐药产ESBLs增加  
葡萄糖非发酵菌耐药增加  
(绿脓、不动、产碱...)  
G+(29%) 耐药葡(MRSA MRSE), PISP, 肠球菌  
混合感染多  
真菌增加



# 2009年CHINET耐药监测

MRSA 占52.7%,  
儿童医院 8.5%, 22.9%  
对磷、SMZ-TMP的敏感率分别为65.2和72.2%  
MRCNS 占71.7%  
儿童医院相仿  
对利福平、磷、唑啉、氨苄/舒巴坦的敏感率分别为89、  
66、65.2和66.7%  
肺炎球菌 PSSP 成人95、儿童68.9% .儿童脑膜炎8/10  
PISP 成人3.8、儿童17.5% .儿童脑膜炎1/10  
PRSP 成人1.3、儿童13.7% .儿童脑膜炎1/10  
肠球菌 粪肠球菌 46.8% 屎肠球菌 42.6%,  
其他10.6%





复旦大学 中国红十字会

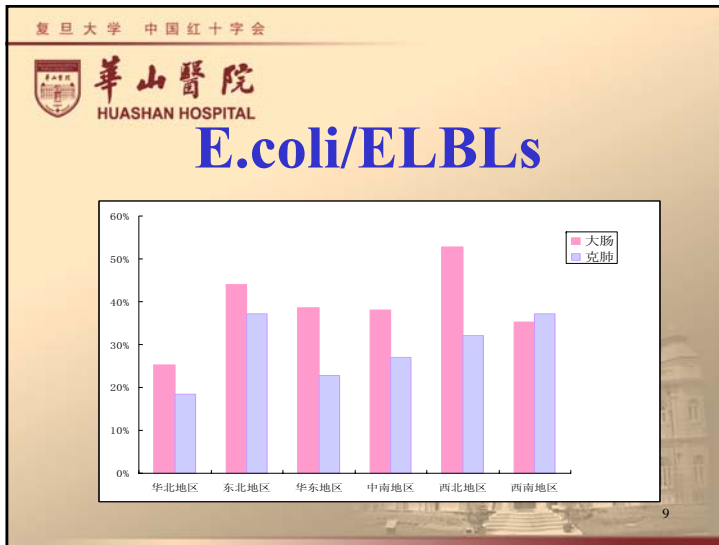
华山医院 HUASHAN HOSPITAL

## 葡萄球菌感染的药物选择

	首选	可选
不产酶	青G	红、林可、一代头孢
产酶	耐酶青	红、一代头孢、万古
耐甲氧西林 (MRSA为主)	万古 去甲万古	替考拉宁、夫西地酸 SMZ-TMP、利奈唑胺
VRS		利福平、磷、二甲四 利奈唑胺

6





复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

## ESBLs(+,-)菌株耐药率

	肺杆		大肠杆菌		奇异变形	
	E+	E-	E+	E-	E+	E-
噻肟	81.5	9.7	85.8	10.4	56.9	7.6
他定	49.0	10.5	31.2	6.4	19.3	5.4
吡肟	38.7	7.7	36.9	6.5	13.9	5.8
派拉	97.3	25.9	97.8	49.5	81.3	15.8
环丙	42.3	16.6	71.0	42.4	69.2	30.5
SMZ-TMP	71.2	25.7	74.0	56.1	89.0	53.9

10

复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

## ESBLs(+,-)菌株耐药率

	大肠杆菌		肺杆		奇异变形	
	E+	E-	E+	E-	E+	E-
亚胺培南	0.2	0.6	2.1	3.1	0.9	1.4
美罗培南	0.3	0.5	2.5	3.1	0	1.6
厄他培南	0.5	1.1	3.7	6.0	0	3.0
派拉三唑	5.0	4.1	22.8	9.0	1.9	3.6
哌酮/舒	7.4	2.4	17.6	5.9	3.6	1.6
西丁	13.2	7.2	23.0	6.3	7.0	4.2
阿米卡星	10.1	4.3	23.9	7.9	22.2	6.6

11

- 复旦大学 中国红十字会
- 华山医院 HUASHAN HOSPITAL
- ## ESBL<sub>S</sub>感染的用药
- \* 碳青霉烯类
  - \* 酶抑制剂复合剂 (含克拉维酸、他唑巴坦)
  - \* 头霉素类
  - \* 三、四代头孢不确切
- 12



复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

### 非发酵菌的耐药率

	绿脓	不动	伯克霍尔德	嗜麦芽
哌拉/三唑	24.1	58.5	13.9	—
替卡/克拉	41.1	—	—	—
阿米卡星	14.8	49.4	—	—
环丙	23.9	63.0	—	—
SMZ/TMP	—	—	16.8	13.2

14

复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

### 非发酵菌的耐药率

	绿脓	不动	伯克霍尔德	嗜麦芽
亚胺培南	30.5	50.0	—	—
吡哌	19.7	57.7	—	—
他定	20.3	56.2	11.1	—
哌酮	29.1	—	—	—
氨苄/舒	—	49.0	—	—
哌酮/舒	18.2	23.6	—	15.1

15

- 复旦大学 中国红十字会
- 华山医院 HUASHAN HOSPITAL
- ### 细菌耐药现象日趋严重
- 青霉素耐药肺炎链球菌 (PRSP)
  - 甲氧西林耐药金葡菌 (MRSA)
  - 耐甲氧西林表葡菌 (MRSE)
  - 万古霉素耐药肠球菌 (VRE)
  - 产超广谱β-内酰胺酶 (ESBLs) G-杆菌
  - 泛耐药G-杆菌
- 16

## 病例

- 患者，男，62岁。因中上腹剧痛、恶心、呕吐伴发热半天送急诊。既往无溃疡及胆囊炎史，无类似发作史。
- 查体：体温38.2℃，神清、神萎。心、肺（-）。腹肌紧张，中上腹压痛明显，反跳痛（±），移动性浊音（-），肾区叩痛（-）。
- 血常规：白细胞13000/mm<sup>3</sup>，中性粒细胞84%。尿常规（-），**血液淀粉酶明显增高**，腹部B超显示**胰腺明显肿大**，未见腹水。
- 诊断为**急性胰腺炎**。予禁食、胃肠减压；解痉止痛；静滴胰酶抑制剂；头孢噻肟抗感染；维持水、电解质平衡等综合治疗后腹痛等症状似见缓解，无明显恶心、呕吐，但体温未见明显下降。病程2周时患者又出现高热伴腹痛，疼痛呈持续性。查血常规：白细胞增高至**18000-22000/mm<sup>3</sup>**，中性粒细胞高达**90%以上**。B超显示“**胰腺脓肿**”，双肾未见明显异常。先后二次手术，予**胰腺脓肿切开并引流**，并选用**头孢他定2g bid及阿米卡星0.3 bid**静滴抗感染未见奏效。患者高热**39℃-40℃不退**，**神态萎靡**，腹腔引流液呈脓性，并出现**手足湿冷、血压下降**。血中白细胞居高不下，血肌酐：115μmol/L，尿素氮：7.0mmol/L，肝功能基本正常。

## 病史特点

- (1) 老年男性
- (2) 急性胰腺炎并发胰腺脓肿、感染性休克
- (3) 脓液培养示阴沟肠杆菌，对青霉素类、头孢菌素类（包括头孢他定、头孢噻肟、头孢曲松等）、氨曲南等多种抗菌药耐药，仅对环丙沙星中度敏感，亚胺培南高敏

## 诊断

诊断明确：急性胰腺炎  
以阴沟肠杆菌为主的严重腹腔感染

## 疗效

遂用泰能（亚胺培南-西司他丁）1g q8h静滴抗感染  
第2天体温继续下降至38℃左右，一般情况逐渐好转，引流物逐渐减少，且未出现面肌抽搐  
10天后体温趋正常。将亚胺培南减量直至0.5g q8h维持，总疗程20天，感染完全控制  
一月后患者痊愈出院

复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

## 碳青霉烯类

	亚胺培南 泰能 Imipenem	美罗培南 Meropenem 比阿培南 Biapenem	帕尼培南 克倍宁 Panipene
G+	++	+~++	+++~++++
肠杆菌科	+++	++++	+++~++++
绿脓杆菌	++~+++	+++	++
厌氧菌	+++	+++	+++
对去氢肽酶	不稳	稳定	尚稳
稳定性			
中枢毒性	++	±	±

21

复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

## 三种碳青霉烯体外抗菌活性

- 抗葡萄球菌, 肺炎球菌, 肠球菌等活性  
帕尼培南>亚胺培南>美罗培南
- 抗肠科杆菌活性  
美罗培南>帕尼培南>亚胺培南
- 抗铜绿假单胞菌活性  
美罗培南>亚胺培南=帕尼培南

《三种碳青霉烯类抗生素的体外抗菌作用》中国抗生素杂志 2000年第2期第25卷 22

复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

## 已上市碳青霉烯类抗生素

品 种	年份	研发
硫霉素	1976	
亚胺培南/西司他丁 Imipenem	1985	美国
帕尼培南/倍他米隆 Panipenem	1993	日本
美罗培南 Meropenem	1994	日本
比阿培南 Biapenem	1999	日本
厄他培南 ertapenem	2002	美国

23

复旦大学 中国红十字会

华山医院 HUASHAN HOSPITAL

## 厄他培南与亚胺培南的比较

	亚胺培南 Imipenem	厄他培南 Ertapenem
抗G+、肠杆菌科	+++	++++~+++++
抗非发酵G-杆菌	+++	±
抗脆弱类杆菌	++++	+++
T <sub>1/2</sub> , h	1	4.3~4.6

24



## 碳青霉烯类临床重大价值

	亚胺培南	美罗培南
肠杆菌科 (12637株)	99.4	99.3
非发酵菌 (9644株)	56.0	59.0

汪复等, 2007中国CHINET细菌耐药性监测  
中国感染化疗杂志8 (5): 325, 2008



## 碳青霉素类主要适应证

产ESBLs多重耐药菌严重感染  
需氧菌与厌氧菌的混合感染, 腹腔、盆腔感染等  
不明致病菌所致的免疫缺陷者严重感染、院内感染



## 市场

默克	亚胺培南	国内 已出现仿制品	仍有相当市场
住友	美罗培南	国内 已有仿制品	有市场发展前景
三共	帕尼培南	无仿制品	市场难以扩大
默克	厄他培南	无仿制品	市场有增大余地



## 碳青霉烯类开发的概况

药名	商品名	研发起始	上市时间	研究机构
亚胺培南/西司他丁	泰能	1979	1985	默克公司
法罗培南 (青霉烯类)	Farom	1986	1997	日本山之内
美罗培南	Merrem (美平)	1987	1994	日本住友 阿斯利康制药
比阿培南	Omegacin	1988	2002-03	日本Lederle和美国惠氏
帕尼培南/倍他米隆	克倍宁	1990	1994	日本三共



## 开发中的碳青霉烯类

品名	开发公司	主要特点
L-749345	Merck	广谱长效, 1次/日
CS-834	三共	口服
DU-6681	第一制药	口服
GV-118819	Glaxo(意)	三环类, 口服
BO-2727	万有制药	抗铜绿假单胞菌
S-4661	盐野义	抗铜绿假单胞菌
ER-53786	卫材	抗铜绿假单胞菌
DX-8739	第一制药	抗铜绿假单胞菌
BMS-18113	Bristol-Myers Squibb	抗铜绿假单胞菌
L-695256	Merck	抗MRSA
SM-17466	Sumitomo 药研中心	抗MRSA
BO-3482	万有制药	抗MRSA
CL-191121	Lederle	广谱高效

29



## 多利培南

**Doripenem, S-4661**化学结构与美罗培南相似, 含有一个1 $\beta$ -甲基链。

抗菌谱广, 对各种需氧、厌氧菌均有很强的抗菌活性。对革兰阳性菌如对甲氧西林敏感葡萄球菌的抗菌活性强于美罗培南和比阿培南, 与亚胺培南相当; 对多种革兰阴性菌的MIC在0.063~0.500 $\mu\text{g/mL}$ 间, 活性是亚胺培南和比阿培南的2~8倍, 略低于美罗培南; 对黏膜炎莫拉菌比亚胺培南和比阿培南强2~4倍, 但不及美罗培南。对铜绿假单胞菌有着较好的活性, 对从糖尿病足感染者分离出的铜绿假单胞菌菌株的抗菌活性是亚胺培南的4倍, 美罗培南的2倍

多中心、多国临床试验结果表明, 多利培南对复杂性尿道感染的治愈率与左氧氟沙星相当, 对复杂性腹腔内感染的治愈率与美罗培南相当。对医院获得性肺炎的治疗也已进入FDA的快速审批阶段。随着一系列临床试验的完成, 人们对其认识也会愈加清楚



## 托莫培南

**Tomopenem**是一种用于医院感染的注射用碳青霉烯类。对G+和G-有极广谱的抗菌作用, 包括耐甲氧西林的金葡萄菌(MRSA)和铜绿假单胞菌, 其抗菌活性与亚胺培南/西司他丁和美罗培南相似。抗MRSA的活性与其对PBP-2a有高亲和力有关。其抗铜绿假单胞菌的活性主要取决于对变异的铜绿假单胞菌有活性

对DHP-I稳定, 在肾小管分泌少; 相对其他常用的碳青霉烯类如亚胺培南/西司他丁和美罗培南而言, 其血浆半衰期长。独特的抗菌活性和药动学特点可能会对临床一些耐药细菌包括铜绿假单胞菌的治疗有很大帮助, 截至2007年, 托莫培南还处于临床II期研究中

31



## 泰吡培南酯

**Tebipenem Pivoxil**是世界上第一个口服碳青霉烯类, 泰吡培南酯是泰吡培南的前药, 对革兰阳性和革兰阴性菌均具有较强的抗菌活性, 多数金黄色葡萄球菌、链球菌属、肺炎链球菌、粘膜炎莫拉菌(布兰汉氏球菌属)和流感嗜血杆菌等对该品敏感, 故对青霉素敏感或耐药肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染的疗效较好, 可用于儿科患者耳鼻喉和上呼吸道感染的治疗, 包括持续性中耳炎和细菌性肺炎

32



## 阿祖培南

Razupenem对革兰阳性菌有广谱的抗菌作用，能覆盖MRSA、万古霉素中介金葡菌(VISA)，以及耐万古霉素的粪肠球菌(VREF)等，对革兰阴性菌包括铜绿假单胞菌也具抗菌作用。其对铜绿假单胞菌的作用机理是减少药物从细胞外膜膜孔蛋白的泵出和从MexAB-OprM系统的流出。阿祖培南对MRSA的PBP-2a和耐氨苄西林粪球菌的PBP-5有高亲和力，这表明药物的C-2位亲脂性的噻唑环结构对其与位点的结合至关重要。该品目前正处于临床II期试验中

## 开发方向

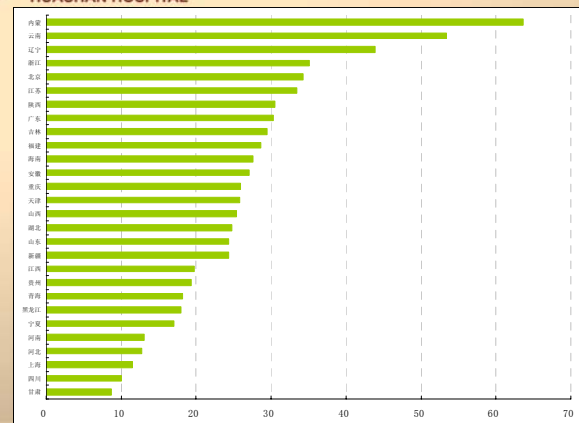
- 1 增强对铜绿假单胞菌和MRSA活性
- 2 开发口服品种
- 3 寻找具有双重抗菌作用的新品种
- 4 改善药物的中枢神经毒性
- 5 延长药物的半衰期

## 对碳青霉烯类耐药菌见增多

耐药率(%)

	亚胺培南	美罗培南
铜绿假单胞菌 (3988株)	35.8	28.5
不动杆菌属 (3157株)	35.3	39.9
费劳地柠檬酸杆菌 (254株)	-	22.9

## 铜绿假单胞/亚胺培南耐药





## 国际医药市场

几年来，国际医药市场上增长速度最快的3类抗生素新药为：碳青霉烯类（即“培南类”），糖肽类（glycopeptides），噁唑烷酮类（如linezolid等）。此3类新型抗生素的销售额合计已占目前国际抗生素市场大约20%的份额，且发展势头十分强劲。去年国际市场上培南类药物总销售额已达25亿美元，约占全球抗生素市场10%的份额



## 国内抗生素市场

评估长江流域6大城市碳青霉烯类抗生素的临床应用状况。主要采用金额分析法对2000~2005年长江流域6大城市样本医院碳青霉烯类抗生素的消耗数据进行分析。结果6年间碳青霉烯类抗生素消耗数据每年分别增长25%、38%、29%、12%和26%；6个城市中上海占总消耗量的48%，杭州21%，南京8%，武汉8%，成都9%，重庆6%；其中亚胺培南占总量的82%，6年间增长了2.07倍，帕尼培南增长398倍，美罗培南1760倍。结论长江流域碳青霉烯类抗生素的用量快速、稳定增长，值得关注



## 十大抗生素销售情况简要分析

国内医药市场中，抗感染药物已经连续多年位居销售额第1位，年销售额为200多亿元，占全国药品销售额的30%，全国6700国家药品生产企业中，有1000多家在生产各类抗生素，产品竞争异常激烈。值得一提的是，近年来，喹诺酮类和大环内酯类抗生素的销售额处于明显上升态势。国内外抗生素10只主要品种：

- |             |            |
|-------------|------------|
| 左氧氟沙星/氧氟沙星  | 阿莫西林/克拉维酸钾 |
| 他唑巴坦钠/哌拉西林钠 | 莫西沙星       |
| 克拉霉素        | 利奈唑胺       |
| 环丙沙星        | 亚胺培南       |
| 阿奇霉素        | 美罗培南       |



## 严格按照抗菌药分级管理制度规定 加强抗菌药物临床应用的管理

“特殊使用”的抗菌药物应严格掌握临床应用指征，经抗感染或有关专家会诊同意，由具有高级专业技术职务任职资格的医师开具处方

- (一)第四代头孢菌素；头孢吡肟
- (二)碳青霉烯类抗菌药物；亚胺培南/西司他丁、美洛培南；(三)糖肽类与噁唑烷酮类抗菌药物；万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、多粘菌素、利奈唑胺
- (四)抗真菌药物：卡泊芬净，伊曲康唑（口服剂、注射剂），伏立康唑（口服剂、注射剂），两性霉素B含脂制剂



華山醫院  
HUASHAN HOSPITAL

## 2011年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案

三级医院抗菌药物品种原则上不超过**50**种，二级医院抗菌药物品种原则上不超过**35**种，同一通用名称注射剂型和口服剂型各不超过2种，处方组成类同的复方制剂1-2种；三代及四代头孢菌素（含复方制剂）类抗菌药物口服剂型不超过**5**个品规，注射剂型不超过**8**个品规，碳青霉烯类抗菌药物注射剂型不超过**3**个品规，氟喹诺酮类抗菌药物口服剂型和注射剂型各不超过4个品规，深部抗真菌类抗菌药物不超过5个品规。医疗机构抗菌药物采购目录（包括采购抗菌药物的品种、剂型和规格）要向核发其《医疗机构执业许可证》的卫生行政部门备案

41



華山醫院  
HUASHAN HOSPITAL

谢 谢

42