

2000 ~ 2005年长江流域 6城市碳青霉烯类抗生素应用分析

韩江敏¹, 申屠少婷² (1. 浙江省肿瘤医院, 杭州 310022; 2. 浙江大学医学院附属妇产科医院, 杭州 310006)

摘要:目的 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。方法 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 1 760 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。

关键词:碳青霉烯类抗生素; 金额分析; 严重感染; 亚胺培南; 帕尼培南; 美罗培南

中图分类号: R956 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)05-0420-04

Analysis of carbapenem antibiotics used in six cities in the Yangtze areas during the period of 2000 ~ 2005

HAN Jiang-m in¹, SHENTU Shao-ting² (1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 2. Women's Hospital School of

ABSTRACT: OBJECTIVE To find out the situation of carbopenem antibiotics used in six cities in Yangtze areas. **METHODS** The data of consumption for carbopenems used in six cities in the Yangtze areas during the period of 2000 ~ 2005 were analyzed by using analysis method of sum of charges for drugs. **RESULTS** In the last 6 years, the growth of carbopenems used in Yangtze areas was respectively 25%, 38%, 29%, 12% and 26% every year. The ratio of consumption was 48% (Shanghai), 21% (Hangzhou), 8% (Nanjing), 8% (Wuhan), 9% (Chenduo), 6% (Chongqin) among the six cities in Yangtze areas. Imipenem has 82% in carbopenems used. **CONCLUSION** The amount of consumption has steadily increased for carbopenems in Yangtze areas. It should be paid close attention in clinical use in future.

KEY WORDS: carbopenem antibiotics; sum analysis; severe infections; imipenem; panipenem; meropenem

碳青霉烯类抗生素是一类非典型的 β 内酰胺类抗生素, 化学结构与 6-氨基青霉烷酸相似, 其 4 位硫被碳取代, 且 2 位具有双键, 成为 1-碳青霉-2-烯-3-羧酸, 连接侧链得到一系列药物。目前已上市的有亚胺培南、帕尼培南、美罗培南。完整的 β -内酰胺环是保持抗菌活性必不可少的, 侧链的修饰主要与对肾脏脱氢酶 I (DHP-I) 稳定性、对 β -内酰胺酶敏感性、抗菌活性等特征有关。碳青霉烯类抗生素系目前 β -内酰胺类中抗菌谱最广, 尤其对绿脓杆菌作用显著, 且与其他 β -内酰胺类没有交叉耐药, 可快速渗透通过革兰阴性菌的孔蛋白 (porin-D), 这一独特通道 (此为不与其他 β -内酰胺类交叉耐药的部分原因) 与 PBP-2 紧密结合而产生极强的抗菌活性。本类药物适用于多重耐药菌和产酶菌所致的严重革兰阴性菌感染, 也是治疗重症感染、多种细菌混合感染及免疫缺陷者感染的一线药物^[1]。笔者统计了 2000 ~ 2005 年长江流域 6 个城市入网医院的碳青霉烯类抗生素药物的消耗数据, 分析其临床使用状况, 为正确引导本类药物恰当使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

由上海药品监督管理局科技情报研究所提供的长江流域医院用药信息网数据库。统计了长江流域 6 大城市碳青霉烯类抗生素的规格、数量、价格、金额等。

1.2 分析方法

金额分析法。

2 结果分析

统计结果见表 1 和表 2。

Tab 1 Data of carbopenem antibiotics used in six cities in the yangtze areas

年 份	上 海	杭 州	南 京	武 汉	成 都	重 庆	合 计
2000	1 672.78	494.40	170.62	216.57	257.79	212.67	3 024.83
2001	1 874.35	720.39	233.97	300.97	359.27	295.77	3 784.72
2002	2 643.71	1 093.66	351.63	311.35	526.20	301.03	5 227.58
2003	3 346.72	1 494.45	492.74	538.15	608.70	285.56	6 766.32
2004	3 562.73	1 514.32	651.74	700.38	710.54	424.96	7 564.67
2005	4 204.63	2 068.45	816.52	981.22	896.91	534.45	9 502.18

表 2 碳青霉烯类抗生素药物消耗金额明细 (单位: 万元)

Tab 2 The detail sum of carbopenem antibiotics

药 名	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年
亚胺培南	3 023.35	3 717.72	4 989.36	6 002.52	5 396.21	6 281.98
美罗培南	1.48	65.45	186.61	586.82	1 738.06	2 604.13
帕尼培南		1.55	51.61	176.98	430.40	616.07

2.1 药品消耗分析

碳青霉烯类抗生素在长江流域的消耗 6 年间分别增长 25%, 38%, 29%, 12% 和 26%。平均增长率 26%。消耗的数量几乎都是亚胺培南、西司他丁 (泰能) 的量, 美罗培南在 2003 年以后明显上升, 帕尼培南、倍他米隆 (克倍宁) 的量仍然较少。上海地区用量最大, 占总消耗量的份额每年分别为 55%, 50%, 51%, 50%, 47% 和 44%; 杭州地区次之分别为 16%, 19%, 21%, 22%, 20% 和 22%; 其他城市相对较少, 都在 10% 以下。6 个城市每年增长率, 上海为 12%, 41%,

27%, 6% 和 18%; 杭州为 46%, 52%, 37%, 1% 和 37%; 南京为 37%, 50%, 41%, 32% 和 25%; 武汉为 39%, 3%, 73%, 30% 和 40%; 成都为 40%, 46%, 16%, 17% 和 26%; 重庆为 39%, 2%, - 5%, 49% 和 26%。6 年增长幅度上海为 2.5 倍、杭州约 4.2 倍、南京为 4.8 倍、武汉为 4.5 倍、成都为 3.5 倍、重庆为 2.5 倍。可见本类药物的消耗增长速度快速、稳定, 但 6 个城市间的消耗数量非常不平衡。这可能与不同城市接受新药信息的快慢程度及当地的药品消耗水平有关; 也与城市经济发展水平及人口分布相关。

亚胺培南 (imipenem), 商品名泰能, 默沙东制药公司开发。本品是第一个碳青霉烯类药物, 是目前临床中评价最好的抗菌药物之一。亚胺培南为硫霉素的脒基衍生物, 抗菌谱极广, 抗菌活性甚强, 与等量肾脱氢酶抑制剂西司他丁合用可阻断本品在肾脏的代谢和增加泌尿道中原型药物浓度, 并消除其单用可能产生的肾毒性, 能为人体很好的耐受。本品对多种 β -内酰胺酶稳定, 而且对某些 β -内酰胺酶也是有效的抑制剂。碳青霉烯类是临床上治疗严重混合型感染的首选抗菌素。泰能每年消耗的增长率分别为上海 10%, 36%, 0.6%, 5%, 15%; 杭州 46%, 49%, 22%, 5%, 11%; 南京 35%, 39%, 23%, -6%, 54%; 武汉 36%, -2%, 27%, 22%, 23%; 成都 39%, 45%, 12%, 17%, 16%; 重庆 31%, 7%, -1%, 16%, 7%。平均增长率远远高于其他类别抗生素, 体现了该药的临床地位。

帕尼培南 (panipenem) 为日本三共公司开发的产品, 帕尼培南与倍他米隆按 1:1 配制的制剂, 商品名为克倍宁。本品的抗菌谱广, 对革兰阳性和阴性菌、需氧菌和厌氧菌皆有强大抗菌活性, 对金葡菌优于亚胺培南, 对绿脓杆菌逊于亚胺培南。本品对各种 β -内酰胺酶稳定。倍他米隆既无抗菌活性, 也无抑制肾脱氢酶作用, 但可减少帕尼培南在肾组织中的积聚, 减少帕尼培南的肾毒性。临床有效率和细菌学效果皆在 80% 以上, 且对青霉素、头孢菌素、氨基糖苷类治疗无效者的有效率也超过 80%。本品近年才上市, 2001 年南京最早应用; 2002 年上海、南京、成都和重庆有少量消耗, 杭州、武汉没有消耗数据。2003 ~ 2005 年, 除成都无消耗数据外, 5 个城市均有应用, 用量仍少, 且波动幅度较大。上海每年增长率为 57%, 28%; 杭州 -17%, 81%; 南京 -70%, -46%; 武汉 -79%, 714%; 重庆 10%, 51%。但增长趋势显著, 其 6 年增长幅度为 398 倍。

美罗培南 (Meropenem 美平 倍能 海正美特) 由日本住友制药公司开发。本品对人类肾脱氢酶 -I 稳定, 因而不需与酶抑制剂合用。本品抗菌谱甚广, 抗菌活性也极强。能迅速渗透到靶位, 主要是 PBP₂ 和 PBP₃ 结合紧密。对大多数 β -内酰胺酶包括超广谱酶稳定。对葡萄球菌和肠球菌的抗菌作用较亚胺培南稍弱, 但 MRSA 和屎肠球菌对本品耐药。不良反应是碳青霉烯类中发生率最低的。2000 年上海和武汉开始少量应用, 2003 年以后 6 城市都有使用。其增长率为上海 81%, 26%; 杭州 97%, 131%; 南京 49%, -1%; 成都 112%, 268%; 武汉 35%, 47%; 重庆 149%, 174%。长江流域医药经济信息网数据显示: 美罗培南是唯一有国产药用于临床的碳青霉烯类抗生素, 2003 年以前上海、杭州和南京用进口产品为主, 武汉和成都用国产为主。2003 年以后除南京消耗进口药为主以外, 其他 5 大城市的消耗量国产药已超过了进口药, 而且国产品种的消耗增长较快。2005 年国产药已占本品用量的 60%。反映出国内生产厂商产品质量和营销水平的提高。美罗培南的用量明显大于帕尼培南。6 年增长幅度为 1760 倍。

2.2 本类药物消耗快速增长原因分析

长江流域医院用药信息网的数据显示: 近年来, 抗生素的消耗金额占药品总消耗金额的比例呈下降趋势, 尤其是第二、三代头孢菌素的用量无增有减, 而碳青霉烯类的消耗增长非常快。造成这种现象的原因在于: ①耐药菌的扩散和耐药程度的加深, 抗菌药物应用于治疗感染性疾病, 细菌对抗菌药物的耐药随之发生。获得性耐药或质粒介导的耐药发生及传播与抗菌药物应用的选择性有关。目前, 细菌耐药已成为全球性问题, 我国由于抗菌药物的滥用, 细菌耐药更为严重。中国细菌耐药监测组的研究显示: 阴沟杆菌对头孢他啶、头孢塞肟和头孢曲松的耐药率分别为 30.69%, 17.82% 和 20.79%。肺炎克雷伯杆菌对它们的耐药率分别为 16.74%, 10.57% 和 54%^[2]。近年又发现了新的超广谱 β -内酰胺酶 (Expend Spectrum β -Lactamases, ESBLs), 它们不仅能灭活三代头孢菌素和单环类抗生素, 对四代头孢菌素、头霉素类也有灭活作用, 甚至还发现了质粒介导的碳青霉烯酶可水解灭活亚胺培南。因此, 耐药菌的快速传播, 尤其是三代头孢耐药的加重, 使得临床医生在治疗严重感染时, 往往选择“王牌”抗生素碳青霉烯类, 尤其是亚胺培南, 其独特的羟基侧链构型使得它对绝大部分使青霉素和头孢菌素 (包括超广谱头孢菌素) 失活的 β -内酰胺酶稳定, 对院内外感染病菌, 显示持续的杀菌能力。②降阶梯治疗的观念逐渐被临床接受对一些威胁生命的严重感染, 而无法即时得到细菌培养及药敏结果的情况下, 医生常面临升级还是降级使用抗生素的问题。升级使用是抗生素的传统用法: 开始用某一类抗生素, 如头孢三代。若病情恶化或其后微生物学检查提示: 致病菌对现用抗生素耐药, 则选用更广谱的抗生素, 如碳青霉烯类。但临床实践显示这种方案不能提高生存率^[3]。近年来, 许多学者认为: 在经验性治疗的开始选用覆盖面广的广谱抗生素, 对抢救生命具有重要意义, 一旦明确了致病菌, 且有了药敏结果, 可有针对性地换用窄谱抗生素。这种观念越来越被 ICU 医生所接受。③独特的抗菌特性 结构活性研究表明: 与经典的 β -内酰胺环相比, 碳青霉烯类的五元环能优先与青霉素结合蛋白 -2 (PBP-2) 结合; 更快地穿透细菌细胞壁, 导致细菌快速死亡。另外, 与培南环相连的硫代烷基侧链使碳青霉烯类对绿脓杆菌有强大的活性。在青霉素和头孢菌素作用时, 仅在革兰阳性菌中显示其抗生素后效应, 而碳青霉烯类在革兰阴性菌和阳性菌中均可观察到明显的抗生素后效应。④生产厂商的宣传, 客观上促进了本类药物的推广。

资料显示: 近几年碳青霉烯类抗生素在我国的销售每年增长率为 30% 左右, 长江流域 6 城市的消耗与之相似。碳青霉烯类抗生素用量的快速增长, 一方面是当前临床的客观需要; 但是, 另一方面, 我们也要从以往不规范使用抗菌药物中吸取教训, 尽可能做到针对性用药, 防止或延缓耐药菌的传播和扩散。现在已发现了可通过质粒或转座子、整合子介导传播的碳青霉烯酶^[4-6], 尤其是获得性碳青霉烯酶已引起人们广泛担忧和重视^[7], 如果它在未来广泛传播, 那么碳青霉烯类将失去作用。因此, 临床须强调合理使用这类抗生素, 巩固本类药物在治疗感染性疾病中的地位, 延长其使用

周期。

参考文献

- [1] Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent development carbapenems[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2002, 11 (4) : 529.
- [3] 李家泰, Allan W, 杨敏等. 中国细菌耐药监测研究[J]. 中华医学杂志, 2001, 81 (1) : 8.
- [4] Kollef MH, Sherman G, Ward S, *et al.* Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill[J]. Chest, 1999, 115 (2) : 462.
- [5] Yigit H, Queenz AM, Anderson GJ, *et al.* Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPS-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45 (4) : 1151.
- [6] Afzal-shah M, Woodford N, Live more DM. Characterization of OXA-25, OXA-26, OXA-27, molecular class D beta-lactamase associated with carbapenem resistant in clinic isolated of *acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45 (2) : 583.
- [7] Koh TH, Sng LH, Babini GS, *et al.* Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in singapore producing IMP-1 beta-lactamase and lacking an outer membrane protein[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45 (6) : 1939.
- [8] Poirel L, Nordmann P. Acquired carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase and their genetic support[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2002, 3 (2) : 117.

收稿日期: 2006-01-12