

头孢培南临床应用价值与前景

华山医院 传染病科 张永信
 抗生素研究所

2011年中国CHINET细菌耐药监测

主要地区15所三级8所二级医院收集56032株
 KB法药敏, CLSI 2011版判断结果
 G+ 28.7%, G- 71.6%

• 朱德妹等, 中国感染与化疗杂志 12 (6) :401, 2012

感染变化

G- (71.3%) 肠杆菌科(>75%)耐药产ESBLs比例高
 非发酵菌耐药增加(21.2-25.4%)
 (绿脓、不动、产碱...)

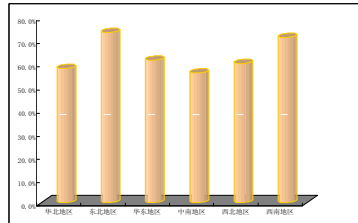
G+(28.7%) 耐药菌(MRSA MRSE), PISP, 肠球菌

不同地区、不同类型医疗机构的细菌种类与药敏有差异

混合感染多

真菌增加

MRSA



- 上海MRSA检出率56.9%, 儿童医院19.7-27.8%
- MRCNS检出率79.9%, 儿童医院相近

葡萄球菌感染的药物选择

	首选	可选
MS (不产酶9%)	青G	红、林可、一代头孢
MS (产酶91%)	耐酶青	红、一代头孢、万古
耐甲氧西林 (MRSA, MRSE)	万古	替考拉宁、夫西地酸
	去甲万古	SMZ-TMP、利奈唑胺
	利福平、磷、二甲四	
VRS		利奈唑胺

主要抗G+菌药物比较

	万古霉素	去甲万古	替考拉宁	夫西地酸
抗菌G+菌作用	强	相似	相似, 对凝固酶(-)菌稍差	对MRSA更强, 对其他稍差
耐药	少	少	可出现	单用, 易产生
入CSF	可透过	少	少	少
T1/2 (h)	6	6	47	14
毒性	耳肾	相似、红	低、局部痛	低微、肝毒
TDM	必要时	必要时	不需	不需
给药途径	V	V	V, IM	V, PO, 外用

万古霉素临床应用 中国专家共识(2011版)

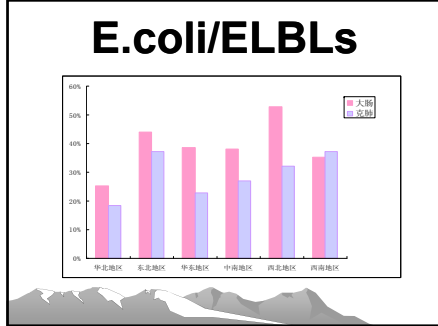
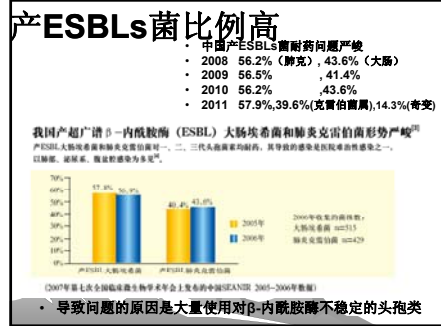
- 纯度从52年前的70%左右到60年代75%到95%
- 常规剂量15-20mg/kg, 引起肾损少见, 耳毒性罕见(血药浓度 > 80mg/L), 故单药治疗不推荐TDM
- 静滴1g, 速率 > 1h, 一般不会发生组胺释放所致的红人综合征
- 肾功能正常, 金葡菌敏感者: 1g q12h, AUC/MIC ≥ 400
 严重感染: 首剂25-30mg/Kg, 单剂量 > 1g, 速率 ≥ 1.5h
 金葡菌MIC ≥ 2mg/L: 联合用药

万古霉素临床应用 中国专家共识(2011版)

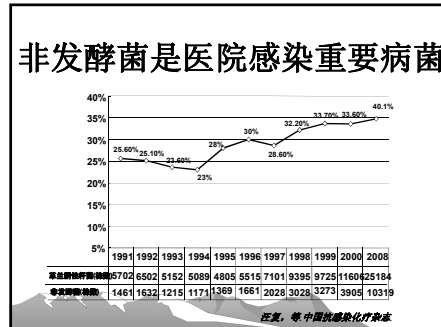
- 肾功能不全者万古用药方案
 轻度不全 (Cr清除率20-50) 0.5g q12-24h
 中轻度不全 (Cr清除率10-19) 0.5g q24-48h
 重度不全 (Cr清除率 < 10) 0.5g q48-96h

利奈唑胺 Linezolid

- 噁唑烷酮类合成抗菌药属抑菌剂
- 主要对MSS、MRS、肠球菌属, 包括耐万古菌株, 耐药肺炎球菌具良好抗菌作用
- 作用于核糖体50S亚基, 浓度依赖性
- 口服全吸收
- 主要用于耐万古的葡萄球菌, 肠球菌感染
- 可用于MRS危重感染, 遵照适应证



- ### ESBLs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、四代头孢的选用看药敏



非发酵菌的耐药率

	绿脓	不动	伯克霍尔德	嗜麦芽
亚胺培南	25.4	53.0	—	—
吡哌	19.3	59.8	—	—
他定	22.0	60.7	22.2	—
哌酮	32.0	—	—	—
哌酮/舒	18.6	33.0	20.4	10.6

非发酵菌的耐药率

	绿脓	不动	伯克霍尔德	嗜麦芽
哌拉/三唑	23.7	60.6	—	—
阿米卡星	12.3	40.5	—	—
环丙	22.3	61.9	—	—
SMZ /TMP	—	—	21.1	15.6

- ### 非发酵菌有效抗菌药
- 不发酵葡萄糖的革兰阴性杆菌称为非发酵菌，主要包括铜绿假单胞菌、不动杆菌属、产碱杆菌、伯克霍尔德菌、黄杆菌、嗜麦芽芽生单胞菌等
 - 近年来，非发酵菌在革兰阴性杆菌中所占的比例有所增加，上海约占革兰阴性菌的1/3-5，其耐药程度比较突出，已成为临床抗菌治疗的难点
 - 嗜麦芽芽生单胞菌和黄杆菌分别有97%和69%对亚胺培南等碳青霉烯类有耐药，91%的产碱杆菌和48%的嗜麦芽芽生单胞菌对四代头孢耐药。耐药监测资料显示头孢哌酮/舒巴坦对大多数非发酵菌均具良好作用，哌拉西林/三唑巴坦对嗜麦芽芽生单胞菌以外的非发酵菌作用较强，氟喹诺酮/舒巴坦对不动杆菌作用良好，环丙沙星对铜绿假单胞菌、伯克霍尔德菌、嗜麦芽芽生单胞菌作用良好，SMZ-TMP对产碱杆菌、伯克霍尔德菌、嗜麦芽芽生单胞菌具较强作用，临床上可酌情选用

- ### 泛耐药菌株
- 近年来，在国内某些大的教学医院出现了对抗菌药耐药的菌株，称为泛耐药菌 (PDR)
 - 主要为绿脓假单胞菌、鲍曼不动杆菌、弗氏柠檬酸杆菌和肺炎克雷伯菌，约占同类菌中的2.3~18.1%。大肠杆菌、阴沟肠杆菌中也出现PDR
 - 对PDR等概念至今尚无统一的定义。通常将对二大类抗菌药物耐药的菌株称为多重耐药菌 (MDR)。有的定义为：对第三、四代头孢、β-内酰胺酶抑制剂的复合剂、碳青霉烯类、氟喹诺酮类和氨基糖苷类五类抗菌药物仅剩一类呈敏感的菌株称为MDR;而对上述五类抗菌药物全部耐药的称为PDR, 或对多粘和替加环素以外的抗菌药均耐药称为PDR。
 - 对所有抗菌药物包括多粘菌素耐药的则称为极耐药菌株 (XDR)。

- ### 泛耐药菌株所致感染
- 近年来，在国内某些大中城市的医院出现了泛耐药菌 (PDR)，这些菌株一旦引起严重感染，有效的抗菌药仅可用多粘菌素，或采用药敏呈耐药的抗菌药以联合用药提高抗菌效果的办法治疗。
 - 某些由PDR所致感染的预后并不差，而某些病例的预后不佳，已成为临床治疗上的难题

泛耐药菌株所致感染

PDR一旦引起严重感染，有效的抗菌药仅有多粘菌素、替加环素或采用药敏呈耐药的抗菌药以联合用药提高抗菌效果的办法治疗：酶抑制剂复合剂、碳青霉烯类、阿米卡星、利福平、磷霉素、环丙沙星等

指导原则的基本内容

- 抗菌药的适应证
治疗性用药
预防性用药（内、外科）
- 针对病原选择疗效好、安全的品种
尽早明确病原菌
依据药物的特点选择抗菌强、在感染部位达有效浓度、安全的品种
- 科学地给药
途径、剂量、次数、疗程、联合用药
- 特殊（生理、病理状态）人群的用药
- 落实药事管理措施

树立正确的抗感染思路 菌.药.人.

- * 尽早确定病原体
规范留取标本 培养病原 测定药敏 结合临床评价
依据临床特点判断病原
- 参考经验疗法
- * 针对病原体制定较理想的抗菌方案
- 对抗菌作用独特
- 在感染部位药物浓度足够高
- 患者安全
- * 科学的给药方案
剂量 途径 次数 疗程 联合用药

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	++	+	+

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

已上市碳青霉烯类

品种	年份	研发
碳霉素	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

厄他培南与亚胺培南比较

	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 _{1/2} , h	1	4.3~4.6
对去氢肽酶	不稳定	稳定
中枢毒性	1.5%	0.5%

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	Omegac In	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
多利培南	Finibax	1994	2005-09	日本盐野义
厄他培南	Invarez	1996	2001	美国默克
泰吡培南酯	Tebipen em Pivoxil	2005	2009	日本明治制药

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(葛)	三平剂, 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-19121	Lederle	广谱高效

多利培南

Doripenem, S-4661化学结构与美罗培南相似, 含有一个1 β -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 μ g/mL间, 活性是亚胺培南和比阿培南的2-3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。

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。

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和耐氧氟沙星西林类细菌的PBP-5有高亲和力, 这表明药物的C-2位亲脂性的噁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

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总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

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

控制细菌感染的重要药物

- 40多年来，为治疗多种细菌感染，特别是对青霉素等耐药的菌株所致感染和院内外感染等提供了良好的抗菌品种，成为临床控制细菌感染广泛而重要的药物
- 国内仿制和创制的头孢菌素主要品种约二十余种，不少品种是多年广泛使用，化费最多的一类抗菌药物

头孢菌素抗菌特点

- 繁殖期杀菌剂，可用于敏感菌、胞内感染和免疫缺陷者感染，与氨基糖苷类联合应用可获协同作用
- 抗菌谱对各种常见致病菌的复盖率高，适应证广
- 作用靶位在细菌的细胞壁，故大多数品种毒性低微，可安全地用于小儿、老人、孕妇等人群
- 组织分布好，适用于各种部位的细菌感染，有些品种能顺利通过血脑屏障引用于中枢神经系统感染
- 不少品种对胃肠道可致口服
- 对多种β-内酰胺酶稳定，适用于产酶菌株（除产超广谱β-内酰胺酶ESBLs株外）所致感染
- 过敏反应特别是过敏性休克的发生率明显低于青霉素类，必要时可慎用于青霉素一般过敏者
- 这些均使头孢菌素类抗生素具有较高的临床实用价值

头孢菌素的弱点

- 大多数头孢菌素对肠球菌属和厌氧菌脆弱类杆菌作用甚微，通常不适用相应的细菌感染，也不适用耐甲氧西林葡萄球菌、肠球菌属、产ESBLs革兰阴性杆菌等感染
- 有青霉素过敏性休克或即刻反应史者仍属禁忌
- 其价格较青霉素类、氟喹诺酮类等常用抗菌药为贵，选用时应考虑

头孢菌素抗菌谱

	G ⁺	G ⁻
一代	+++	+
二代	++	++
三代	+	+++
四代	++	++++

三代头孢对耐青霉素肺炎球菌作用强，故在儿童肺炎球菌感染时常选用之

头孢比较

种类	进临床	对酶稳定性	肾毒性
一代	60年代	部分稳定	联合用药时易呈现
二代	70年代	较稳定	低
三代	80年代	更稳定	低
四代	90年代	相当稳定	低
对广谱酶稳定			

第一代注射头孢

	G ⁺	G ⁻	耐酶	血浓度	蛋白结合率	肾毒性	其他
头孢I 噻吩	++	++	中	中	中	单、低	体内代谢
头孢V 噻唑	+++	+++	耐	高	高	单、低	
头孢VI 拉定	+++	+	耐	高	低	低	无钠、口服+注射

头孢硫脒

头孢硫脒(cefathiamidine)是国内首创药，抗菌作用等与头孢噻吩相似，对肠球菌属具独特的抗菌活性，已有报道用于治疗肠球菌等感染，应用在扩大中

口服一代头孢

药名	抗菌	剂量	峰mg/L	吸收率%	蛋白结合率%
头4	稍强	0.5	16.2	90	10
头6	稍弱	0.5	15~18	95	10
羟氨苄	稍弱(体内强)	0.5	18	85	20

第二代头孢

G⁺ 一代≥二代>三代
 G⁻ 一代<二代<三代

对产气、肺杆、枸橼酸杆菌等也有作用

吠新 Cefuroxime 低毒、耐酶、入脑
 替安 Cefotian 类似吠新、难入脑
 孟多 Cefamandole 出血倾向

口服第二代头孢比较

品种	剂量g	峰浓度	吸收率%	T1/2 hr	尿泄率%	其他
吠新酯	0.5	7-10, 餐后<5	33-52	1.2-1.6 0.5-1.0	90	与注射剂序贯使用 口服后效价降
克罗	0.5	12.4 餐后6.3	90	1.45	50-60	剂型多
丙烯	0.5	11.2	90		76	每日给药1-2次

第三代头孢

	肠杆菌科	非发酵G-	耐酶	排泄	其他
噻肟	+++	+	耐	肾	肝内代谢
哌酮	++	+++	不耐	肝胆	出血倾向或过敏反应 血进入CSF
曲松	++~+++	++	耐	肝胆 肾	半衰期长 入CSF多
他定	+++	++++	耐	肾	免疫缺陷感染

脑膜炎患者静滴2g后平均药物浓度

药物	(mg/L)	
	CSF	CSF/血清
吠辛	3.06	15.59
他定	4.08	17.23
噻肟	2.21	24.05
曲松	5.36	3.73

其他三代头孢的特点

品种	类似品种	特点
噻肟 Ceftizoxime	噻肟	在体内不代谢;半衰期稍长(1.4~1.9h)
匹胺 cefpirimide	哌酮	对绿脓作用更优,对肠杆菌稍差
地喹 Cefodizime	噻肟	刺激吞噬功能、炎症细胞趋化, CD4增高;绿脓、肠杆菌属、阴沟、不动、等耐药
甲肟 Cefmenoxime	噻肟	出血倾向,戒酒硫样反应

三代口服头孢药动学参数

	剂量(mg)	峰(mg/L)	达峰(h)	半衰期(h)	肾泄率	生物利用度
特仑酯	100	1.11	1.5	0.9	30-33	
他美酯	500	4.11	4	2.2-2.8	45-51	50
布烯	200	9.9-11.6	1.7-2.6	2.0-3.0	60-70	75-90
地尼	200	1.74	3.7	1.7-1.8	26-33	>36
泊芬酯	400	3.72-4.5	2.5-2.9	2.4-2.8	24-32	50
地妥仑酯	3mg/kg	0.5-2.45	2-4	1.1-1.17	13-34	40-52
克肟	200	2.6-2.9	3-4	3.0	16-21	40-52

头孢吡肟 cefepime

- 广谱，四代，对绿脓有效
- 对广谱β-内酰胺酶稳定，亲和力↓，膜穿透↑
- 对金葡，肠杆菌与枸橼酸杆菌(I型酶)作用↑
- T_{1/2β} 2h，蛋白结合率<5%
- 主要用于耐三代头孢的菌株(G⁻为主)所致感染
- 仅对个别类型的ESBLs稳定，故通常不列为产ESBLs菌株所致感染的常规用药

头孢匹罗 cefpirome

- 广谱四代，对金葡、肠杆菌作用↑，绿脓中度
- 对酶稳定，亲和力↓，膜穿透↑
- 血药浓度高，T_{1/2β} 2h
- 每日1~4g，分1~2次

头霉素 (Cephamycin)

二代头孢 + 抗厌氧菌

头孢西丁	Cefoxitin
头孢美唑	Cefmetazole
头孢替坦	Cefotetan
头孢拉宗	Cefbuperazone
头孢咪诺	Cefminox

头霉素

二代头孢 + 抗厌氧菌

临床上的适应证包括二代头孢的适应证
需氧菌与厌氧菌的混合感染
产ESBLs革兰阴性杆菌感染
在卫生部2004年《指导原则》中未另立一类！

临床选用(1)

依据致病菌的种类和药敏结果选用头孢菌素
对常见的细菌感染估计选用或已选用青霉素类、氟喹诺酮类等常规一线抗菌药对致病菌的抗菌作用差、疗效不佳时，或耐药菌对头孢菌素呈敏感时，常选用头孢菌素药物
其中单一的革兰阳性菌或阴性菌所致较重感染，分别倾向选用第一、二代，或第三、四代头孢
大多数清洁手术有预防用药适应证时，针对主要致病菌金黄色葡萄球菌通常推荐选用头孢唑啉、头孢拉定或头孢呋辛，而清洁-污染手术和污染手术，若革兰阴性杆菌为最可能致病菌时，常选用第二代、第三代头孢
临床上常根据患者的具体情况，选择各有独特药理特点的品种

常见手术预防用抗菌药物表

手术部位	抗菌药物选择
头颈外科手术	第一代头孢菌素
经口咽部粘膜切口的大手术	第一代头孢菌素+甲硝唑
心脏大血管手术	第一、二代头孢菌素
神经外科手术	第一、二代头孢菌素，头孢曲松
周围血管外科手术	第一、二代头孢菌素
乳房手术	第一代头孢菌素
腹外疝手术	第一代头孢菌素
应用植入物的骨科手术（骨折内固定术、脊柱融合术、关节置换术）	第一、二代头孢菌素，曲松
一般骨科手术	第一代头孢菌素
胸外科手术（食管、肺）	第一、二代头孢菌素，曲松

常见手术预防用抗菌药物表

手术部位	抗菌药物选择
胃十二指肠手术	第一、二代头孢菌素
肝胆手术	第二代头孢菌素，有反复感染史者可选头孢曲松，哌肟，哌肟/舒巴坦
阑尾手术	第二代头孢菌素或头孢噻吩；+甲硝唑
结肠、直肠手术	第二代头孢菌素或头孢噻吩，曲松+甲硝唑
泌尿外科手术	第一、二代头孢菌素；环丙沙星
妇科手术	第一、二代头孢菌素或头孢曲松或噻吩；+甲硝唑（涉及阴道）
剖腹产	第一代头孢菌素（结扎脐带后给药）

注意：对β-内酰胺类抗菌药物过敏者，可选用克林霉素；如果进行异物植入手术（如人工心脏瓣膜植入、永久性心脏起搏器放置、人工关节置换等），且耐甲氧西林葡萄球菌发生率高，可选用万古霉素预防感染。

肺炎

- ❖ 感染仍然是目前世界人口死因的32.7%，其中急性呼吸道感染（主要是肺炎）位居感染性疾病之首。
- ❖ 美国肺炎的死亡率一直居高不下，呈上升趋势。1979年为20.0/10万，1993年则上升至31.8/10万。
- ❖ 造成肺部感染问题的原因如病原体变迁、人口老龄化和免疫受损宿主增加，社会发展不平衡等，而抗生素应用不合理，细菌耐药性增加则是重要的医源性因素

CAP与HAP

- CAP：一般指入院前或入院48小时以内发生的肺炎。
- HAP：住院48小时以后出现的肺炎。
- CAP与HAP的发生率：7~8：1

CAP

- CAP是社区获得性感染最主要的感染，是导致死亡的重要感染性疾病
- 美国每年有560万人患CAP，170万人因此而住院。CAP是第六位死亡的原因(约占14%)
- 许多因CAP死亡的病人，不知其真正致病菌，绝大部分的治疗为经验治疗，早期及时正确选择抗感染药物是挽救病人生命的关键

中国CAP病原学

- 根据我国2000年对呼吸感染的病原菌监测，主要致病菌为：肺炎链球菌，流感嗜血杆菌，卡他莫拉菌
- 中华医学会呼吸病学分会在2004年~2005年最新流调显示：
 - 北京牵头的CAP主要致病菌为：肺炎链球菌(10.7%，其中PRSP为2.9%)，流感嗜血杆菌，支原体及衣原体单独或混合感染比例超过11.7%
 - 上海牵头的CAP主要致病菌为：肺炎链球菌(31%，其中PRSP为9.1%)，流感嗜血杆菌，支原体及衣原体单独或混合感染比例超过15.6%

耐药肺炎链球菌-亚太地区

青霉素耐药	新加坡	53%
	台湾	71%
	韩国	89%
TMP-SMZ耐药	印度	56%
	巴基斯坦	62%
红霉素耐药	巴基斯坦	9%
	香港	13.3%
	韩国	58 - 79%

中国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》

—中华结核和呼吸杂志2006年10期

不同人群	常见病原体	初始经验性治疗的抗菌药物选择
青壮年、无基础疾病患者	肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体等	(1)青霉素类(青霉素、阿莫西林等)； (2)多烯环素(链霉素)； (3)大环内酯类； (4)第一代或第二代头孢菌素； (5)呼吸喹诺酮类(如左氧氟沙星、莫西沙星等)
老年人或有基础疾病患者	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎支原体、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌	(1)第二代头孢菌素(头孢呋辛、头孢丙烯、头孢克洛等)单用或联合大环内酯类； (2) β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂(如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦)单用或联合大环内酯类； (3)呼吸喹诺酮类

中国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》

—中华结核和呼吸杂志2006年10期

不同人群	常见病原体	初始经验性治疗的抗菌药物选择
需入院治疗、但不必收住ICU的患者	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合感染(包括厌氧菌)、肺炎支原体、金黄色葡萄球菌、肺炎衣原体、呼吸道病毒等	(1)静脉注射第二代头孢菌素单用或联合静脉注射大环内酯类； (2)静脉注射呼吸喹诺酮类； (3)静脉注射 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂(如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦)单用或联合静脉注射大环内酯类； (4)头孢噻肟、头孢曲松单用或联合静脉注射大环内酯类

中国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》

—中华结核和呼吸杂志2006年10期

不同人群	常见病原体	初始经验性治疗的抗菌药物选择
需入住ICU的重症患者	肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等	(1)头孢曲松或头孢噻肟联合静脉注射大环内酯类； (2)静脉注射呼吸喹诺酮类联合氨基糖苷类； (3)静脉注射 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂(如阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦)单用或联合静脉注射大环内酯类； (4)厄他培南联合静脉注射大环内酯类
A组：无明确单一病原感染危险因素	A组常见病原体+嗜酸杆菌	(1)具有抗菌单药活性的 β -内酰胺类抗生素(如头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南等)联合静脉注射大环内酯类，必要时还可同时服用氨基糖苷类； (2)具有抗菌单药活性的 β -内酰胺类抗生素联合静脉注射喹诺酮类； (3)静脉注射环丙沙星或左氧氟沙星联合氨基糖苷类
B组：有明确单一病原感染危险因素	A组常见病原体+嗜酸杆菌	

CAP的抗菌治疗

- 对CAP门诊病人的经验性治疗，大多数国家仍以青霉素为首选，但美国等则以红霉素类为首选；
- 中国耐青霉素的肺炎球菌较低(5%~15%)，主张用青霉素类，但对疑为非典型病原体感染则主张用大环内酯类。
- 如果存在耐药高危因素，推荐应用具有抗肺炎链球菌活性的氟喹诺酮类(如左氧沙星)或 β -内酰胺类加大环内酯类。

CAP 专家治疗建议

- > 绝大多数的指南指出：
- > 抗生素应覆盖肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌，以及支原体、嗜肺军团菌、衣原体等非典型病原体
- > 因此，头孢曲松加阿奇霉素，或新一代的氟喹诺酮类已经被认为是治疗CAP较好的选择

头孢曲松与FQ在CAP中应用的比较

- 喹诺酮药物有交叉耐药性，目前的耐药比例较高，尤其是老一代的喹诺酮药物；头孢曲松的优秀PK/PD，不容易诱导交叉耐药
- 药物安全性：喹诺酮药物的毒副作用，头孢曲松的安全性相对高
- ASCAP指南明确指出，喹诺酮药物考虑到它的快速耐药性，应当作为二线用药，而指南推荐头孢曲松+阿奇霉素作为CAP的首选药物

医院获得性肺炎

- 医院获得性肺炎是指患者入院时不存在、也不处感染潜伏期，而在于入院48 h后在医院内发生的肺炎，是医院获得性感染的重要组成部分(23%~42%)
- 危重、免疫抑制状态及免疫力衰弱等病人，肺部感染病死率达30%~50%

医院获得性肺炎

- 医院获得性感染是一个全球性问题，感染率随国家经济情况和医学水平而异，波动在3%~25%之间。
- 我国住院病人院内感染发病率近10%。
- 医院死亡病例有1/3~1/4直接死于院内感染。

中华医学会呼吸病学分会HAP分类

- 轻中度HAP:
一般状态较好, 早发性发病(入院≤5天, 机械通气≤4天), 无高危因素, 生命体征稳定, 器官功能无明显异常。
- 严重HAP:
1. 意识障碍。
2. 呼吸频率>30次/min。
3. PaO₂<60 mm Hg, 需行机械通气治疗。
4. 血压<90/60 mm Hg。
5. 胸片显示双侧或多肺叶受累, 或入院48 h内病变扩大≥50%。
6. 少尿: 尿量<20 ml/h, 或<80 ml/4 h, 或急性肾功能衰竭需要透析治疗。
• 晚发性发病(入院>5天, 机械通气>4天)和存在高危因素者, 即使不完全符合重症肺炎规定标准, 亦视为重症。

非重症HAP

- 常见病原体: 肠杆菌科细菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)等
- 抗菌药物选择: 头孢菌素(二代头孢菌素或三代不针对假单胞菌的头孢菌素)是首选, 也可以选择β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂; 青霉素过敏者选用氟喹诺酮类或林可霉素联合氨基糖苷

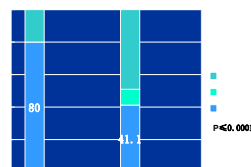
严重HAP

- 常见病原体: 铜绿假单胞菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、不动杆菌、肠杆菌属细菌、厌氧菌
- 抗菌药物选择: 喹诺酮类或氨基糖苷类联合下列药物之一:
• 抗假单胞菌的青霉素
• β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂
• 头孢他啶或头孢哌酮
• 碳青霉烯类(如亚胺培南)
• 必要时联合万古霉素(针对MRSA)

结果

- 早期发生的HAP的致病菌多数对头孢曲松敏感性较高, 特别是肺炎链球菌和流感嗜血杆菌
- 随着发生时间的向后推移, 致病菌的敏感性逐渐下降

HAP发生时间与头孢曲松敏感性 (所有细菌)



临床选用(2)

产β-内酰胺酶菌株所致感染的品种选择

产β-内酰胺酶的G-杆菌对青霉素耐药, 而对β-内酰胺酶的稳定性四代>三代>二代>一代。因此对G-杆菌严重感染, 常优先选择第三、四代头孢

头孢对葡萄球菌产的青霉素酶均稳定, 但其抗菌作用强弱主要依赖于药物与青霉素结合蛋白的亲合力大小, 故对耐青霉素葡萄球菌所致感染选用一代头孢常优于其他头孢

对青霉素耐药肺炎球菌引起的感染应选用头孢曲松等第三代头孢

临床选用(3)

不同部位感染的品种选择

头孢对大多数器官组织的敏感菌感染均显示良好疗效

对CNS感染, 应选择易透过血脑屏障的品种如头孢曲松、他定、吡哌、唑拉、噻肟、咪肟、咪肟等

肝胆系统感染应选用药物在肝胆系统浓度高的品种, 如头孢曲松、哌酮、匹胺等

抗菌药在CSF中的浓度

抗菌药名称	达峰时CSF浓度=MIC	达峰时CSF浓度=MIC	达峰时CSF浓度=MIC	CSF中浓度增加
氯霉素	氯	氯	氯	穿透性
SD	氯	庆大	庆大	较好
TMP	磺胺	妥布	妥布	克林
奥格西林	奥格	红	红	克林
左氧氟沙星	左氧	妥布	妥布	阿奇
吡喹酮	吡喹	哌酮	哌酮	多粘
INH	INH	哌酮	(>0.81d) 哌酮	伊曲康唑
利福平	利福	哌酮	哌酮	
乙胺丁醇	乙胺	哌酮	哌酮	
乙胺唑啉	乙胺	哌酮	哌酮	
氟康唑	氟康	哌酮	哌酮	
SEF	SEF	哌酮	哌酮	
甲硝唑	甲硝	哌酮	哌酮	
阿昔洛韦	阿昔	哌酮	哌酮	
伏立康唑	伏立	哌酮	哌酮	
		哌酮	哌酮	
		哌酮	哌酮	

临床选用(4)

肝、肾功能不全者感染的品种选择

严重肝功能不全者在使用经肝、胆途径排泄比例高的头孢如头孢曲松、哌酮、匹胺等应减量, 特别当同时有肾功能不全时更应严格调整剂量

肾功能不全者可选用经肝、肾双途径排泄的品种, 如头孢曲松, 哌酮等。大多数头孢以肾排泄为主, 应按肾功能不全程度调整剂量

肝功能减退者抗菌药应用

药物	特点	肝减者给药
青、唑啉、他唑 氨基苷、万古、去甲万古、多粘 氟唑诺酮（氧氟、左氧、环丙、诺氟）	主要经肾排	原剂量应用
广谱青、头孢噻吩、噻吩、曲松、哌酮 红、克林、甲硝唑 氟罗沙星、5FC、伊曲康唑	肝、肾双途径排	严重肝病者慎用
林可、培氟沙星、异烟肼	主要经肝排	减量慎用
红霉素酯化物、四、氧、 利福平 磺胺 酮康唑、咪康唑、特比萘芬	主要或相当量经肝排或代谢	避免应用

肾功能减退者抗菌药物应用

药物	特点	肾功能不全给药
大环内酯类、利福平、克林、多西环素、 氨基青霉素、哌拉、美洛西林、苯唑、哌 酮、曲松、噻吩、酶抑制剂复合剂、甲硝 唑、异烟肼、两性B、伊曲康唑口服液	主要经肝胆排 泄、肝内代谢、 肾与肝胆双途 径排	原剂量、或稍减
青、羧苄青、阿洛西林、头孢（除哌酮、 曲松）、氟曲南、碳青霉烯、氧氟沙星、 环丙、左氧、加替、SMZ、TMP、氟康唑、 吡嗪酰胺	主要经肾排、 无肾毒或轻肾 毒	剂量适当调整
氨基糖苷类、万古、去甲万古、替考拉宁、 5FC、伊曲康唑	肾毒性药物	避免应用，确有 指征必须用时， 严格减量，或 TDM
四、土、呋喃妥因、聚酰胺、特比萘芬		不宜应用

基本药物目录

头孢菌素类

头孢唑林	头孢氨苄
头孢呋辛	头孢拉定
头孢替安	头孢羟氨苄
头孢曲松	头孢丙烯
	头孢克洛

头孢菌素新品种

特点 具有较强抗MRSA活性
或对ESBLs稳定

头孢比普（酯） Ceftabiprole (medocaril)

- * 对MRSA、耐大环内酯类金葡菌、PRSP和粪肠球菌有作用
- * 对产ESBLs G-杆菌抗菌作用微弱
- * 可口服—注射序贯疗法
- * 可批准用于复杂性皮肤软组织感染、糖尿病足感染
- * 不良反应的消化道为主：恶心、呕吐

(Heep, Noe, Srauss等)

头孢洛林 Ceftaroline

对G+菌包括MRSA具有优良的杀菌活性
对G-菌的活性与其他头孢相似
体内符合两室药动学模型，药动学参数可预测性强
已完成的II期和III期临床试验，治疗复杂皮肤及皮肤软组织感染（cSSSI）和社区获得性肺炎的疗效与金标准药物疗效相当
不良反应发生率较低，安全性与其他头孢相似
已结束III期临床试验，正提交FDA审批，如能被批准通过，将是可用于MRSA和其他耐药G+菌感染治疗的β-内酰胺类药物
对ESBL和AmpC酶不稳定，对一些肠杆菌的青霉素酶也敏感，但可通过与克拉维酸或其他β-内酰胺酶抑制剂联合得以解决

正在临床试验的新品种

- * 磷酰头孢洛林
(Ceftaroline, fosamil)
- * ABT-175(CB-181963) * BMS-247243
抗MRSA>万古 对ESBL稳定
- * NB-2001 * RWJ-54428, MC-02479
- * S-3578 * FR 295389
抗MRSA>万古 对MBL稳定

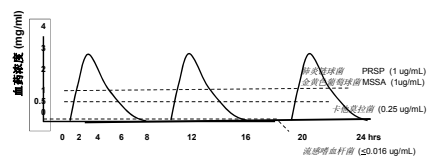
时间依赖性抗菌药（PAE短）

β-内酰胺类
大环内酯类（除阿奇）
克林
SMZ-TMP
利奈唑胺Linezolid

时间依赖性抗菌药（PAE短）

PAE 不明显
C≥5 MIC 杀菌速率不变
T>MIC 杀菌活性//T>MIC
应分次给药，缓释制剂

头孢tid给药



Serum level: Interview form in Ming, Saha
MIC50: Clinical isolates from 11 Asian countries: ST16, BAAK 2005

小结

在过去40年中，头孢菌素在控制各类细菌感染中起了重要的作用

头孢广泛应用，特别是过多地不规范、不合理应用导致产ESBLs等菌株的显著增长，降低了头孢菌素的临床疗效

头孢开发的前景目前处于低谷或瓶颈中，因此谨慎地、合理地应用现有的头孢菌素，以维持其现有的疗效显得更为重要

期望新一代头孢、便于服用的新剂型、或像头孢哌酮/舒巴坦等头孢菌素与β-内酰胺酶抑制剂新的复合剂能成功开发，尽早提供临床使用

谢谢